

# Rinderwahnsinn und andere Prion-Erkrankungen: Molekulare Grundlagen der Spongiformen Enzephalopathien

Bruno Oesch, Zürich

## Zusammenfassung

Spongiforme Enzephalopathien wie die Creutzfeldt-Jakobsche Erkrankung beim Mensch, die Traberkrankheit beim Schaf oder der Rinderwahnsinn (Bovine Spongiforme Enzephalopathie) bewirken die Zerstörung des Zentralnervensystems. Als Ursache wurden übertragbare Erreger identifiziert, die aus einem veränderten wirtskodierten Protein (Prionprotein) bestehen. In dieser Arbeit werden die molekulare Charakterisierung der infektiösen Partikel und die sich daraus ergebenden Modelle diskutiert.

## *Prions, Mad Cow Disease and Other Prion Diseases: Molecular Concepts*

*Spongiform encephalopathies are neurodegenerative diseases such as Creutzfeldt-Jakob disease in humans, scrapie in sheep or bovine spongiform encephalopathy in cattle. The infectious particle has been characterized in molecular detail leading to the identification of a host encoded protein (denominated prion protein) which in a modified form is part of the infectious particle. Different concepts for the infectious particle and the role of the prion protein in the normal and the infected animal will be discussed in this review.*

## 1 EINLEITUNG

Eine Klasse von Nervenzellerkrankungen bei Säugern heisst Spongiforme Enzephalopathien (SE), benannt nach dem schwammartigen Aussehen des Gehirnes der erkrankten Individuen. SE von Mensch und Tier sind schon lange bekannt: die Traberkrankheit (engl. scrapie) bei Schafen wurde erstmals im 18. Jahrhundert erwähnt. Die menschlichen Spongiformen Enzephalopathien (Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom und Kuru) wurden in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts beschrieben. Relativ neu (ca. 1985) ist der Rinderwahnsinn, die Bovine Spongiforme Enzephalopathie beim Rind (BSE). Lange Zeit war umstritten, ob die Ursache der SE ein genetischer Defekt oder ein infektiöser Erreger sei, denn es konnten Schafrassen gezüchtet werden, bei denen die Traberkrankheit nie oder nur selten auftrat. Somit suchte man die Ursache in den Erbanlagen der Schafe. Andererseits konnte die Krankheit durch Einspritzen von Geweben kranker Tiere übertragen werden, wobei allerdings die Inkubationszeit von der Infektion bis zum Ausbruch der Krankheit ungewöhnlich lang war. Bei menschlichen SE wurden Inkubationszeiten bis zu 20 Jahren gefunden. Diese ungewöhnlich lange Zeit von der Ansteckung bis zum Ausbruch der Krankheit ist ein typisches Merkmal der SE. Besonders tragisch ist die Geschichte von Kuru,

einer Krankheit eines Eingeborenenstammes in Neuguinea. Um die Toten zu ehren, wurden diese nach dem Tode gegessen. Durch diesen ritualisierten Kannibalismus wurde die Krankheit auf die Angehörigen übertragen. Seit diese Bräuche unterbunden wurden, fiel die Erkrankungsrate auf die Häufigkeit der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (ca. 1 Fall pro Million Einwohner pro Jahr).

## 2 REINIGUNG UND CHARAKTERISIERUNG DER INFEKTIOSEN PARTIKEL

Zur Erforschung der Eigenschaften des Erregers wurden infektiöse Hirnextrakte mit verschiedenen Methoden untersucht. Durch die Behandlung mit ionisierender Strahlung wurde der Erreger inaktiviert. Aufgrund des Vergleichs mit der Inaktivierung von Bakterien, Viren oder Enzymen konnte die Grösse des Erregers auf ca. 60 kDa geschätzt werden (ALPER et al., 1966), d. h. der Erreger von SE ist etwa 10mal kleiner als jeder bis heute bekannte Ansteckungskeim. Ausserdem war die Inaktivierungskurve durch ultraviolette Strahlung bei 230 nm charakteristisch für einen Lipid-Eiweiss-Komplex und zeigte keine Hinweise auf die Beteiligung von Nukleinsäuren. Die ungewöhnlich geringe Grösse und das Fehlen von Nukleinsäure als Träger von Erbinforma-

tion unterscheiden diese infektiösen Partikeln von anderen bekannten Krankheitserregern. Die biochemische Reinigung der infektiösen Partikel durch BOLTON et al. (1982) ergab als einzige Komponente ein Protein, genannt Prionprotein (PrP), mit einem Molekulargewicht von 27–30 kDa. Das PrP entspricht somit etwa der geschätzten Grösse des Erregers. Es wurde nur in infizierten Gehirnen gefunden. Die Klonierung des PrP-Gens zeigte dann, dass das Gen im Genom normaler Tiere, jedoch nicht im Erreger vorhanden ist und dass das PrP auch in verschiedenen Geweben des normalen Tieres (z. B. Hirn, Lunge, Milz) produziert wird (OESCH et al., 1985). Dies führt zur scheinbar paradoxen Situation, dass ein erregerspezifisches Protein genetisch nicht im Erreger kodiert ist.

Wieso wurde das normale PrP zuerst nicht gefunden? Während der Reinigung wurde das eiweissabbauende Enzym Proteinase K verwendet (MCKINLEY et al., 1983). Dabei wurde das normale Prionprotein (PrP<sup>C</sup>)<sup>1</sup> aus dem normalen Hirn vollständig zerstört, während dem krankheitsspezifischen Prionprotein (PrP<sup>Sc</sup>)<sup>2</sup> nur die ersten 80 Aminosäuren (von total 253) abgeschnitten wurden (OESCH et al., 1985). Der Unterschied zwischen PrP<sup>C</sup> und PrP<sup>Sc</sup> besteht also in der Resistenz gegenüber dem Enzym Proteinase K.

### 3 MODELLE FÜR DIE INFEKTIOSE PARTIKEL

Aus den obigen Resultaten ergibt sich der Schluss, dass der Erreger vor allem aus Eiweiss bestehen muss. Es wurden verschiedene Strukturen vorgeschlagen. GIBBONS & HUNTER (1967) schlugen ein sich vermehrendes Membranstück oder ein membrangebundenes Eiweiss vor. Diese Idee wurde von PRUSINER (1982) aufgegriffen; er prägte deshalb den Ausdruck «Prion», der für «proteinaceous infectious particle» steht. Ein wichtiges Hindernis für die Akzeptanz dieser Sichtweise für die meisten Forscher besteht darin, dass die Erreger bestimmte Eigenschaften haben, die man als genetische Information interpretieren kann. Verschiedene Stämme von Erregern bewirken nämlich im gleichen Mausstamm (Wirt) die Schädigung unterschiedlicher Nervenzelltypen und/oder Hirnregionen, oder sie haben verschieden lange Inkubationszeiten (FRASER & DICKINSON, 1973; BRUCE & DICKINSON, 1987). Dies kann man als Beweis unterschiedlicher Erbinformation der verschiedenen Erregerstämme betrachten, die nach Stand der heutigen Forschung in Nukleinsäure kodiert sein sollte. Da jedoch keine Nukleinsäure im Erreger vorhanden zu sein scheint (ALPER et al., 1966; KEL-

LINGS et al., 1993), steht die Wissenschaft vor einem Rätsel. Dazu gibt es zwei Lösungsansätze:

- 1 Die genetische Information ist in einer Nukleinsäure gespeichert, die sehr klein ist und deshalb noch nicht entdeckt wurde. Der entsprechende (hypothetische) Erreger wurde von KIMBERLIN (1982) «Virino» benannt. Sedimentationsstudien mit infektiösen Partikeln scheinen dies zu belegen (AKOWITZ et al., 1994). Es fehlt jedoch der schlüssige Beweis in Form einer definierten Nukleotidsequenz. Auch könnte eine erregerspezifische Nukleinsäure nur Eigenschaften wie die Inkubationszeit verändern, selbst jedoch nicht für die Infektiosität notwendig sein (WEISSMANN, 1991a).
- 2 Der Erreger enthält keine Nukleinsäure, die genetische Information ist jedoch in einem anderen Molekül gespeichert. Das einzige bis heute mit dem Erreger assoziierte Molekül ist das krankheitsspezifische Prionprotein PrP<sup>Sc</sup>. Gereinigte infektiöse Partikeln können auch mit Antikörpern gegen das PrP<sup>Sc</sup> neutralisiert werden. Wenn ein Hirnextrakt mit Proteasen behandelt wird, bleibt PrP<sup>Sc</sup> und damit die Infektiosität aus dem infizierten Tier erhalten, während das PrP<sup>C</sup> aus dem normalen Tier vollständig zerstört wird (OESCH et al., 1985). Die Veränderung des normalen PrP<sup>C</sup> zu PrP<sup>Sc</sup> könnte auch der Träger der Erbinformation sein. Somit stellt sich die Frage nach dem effektiven molekularen Unterschied zwischen PrP<sup>Sc</sup> und PrP<sup>C</sup>. Da beide Eiweisse vom gleichen Gen kodiert werden, ist die primäre Struktur, d. h. die Aminosäuresequenz, dieselbe (BASLER et al., 1986). Es sind auch keine posttranslationalen Modifikationen<sup>3</sup> gefunden worden, die spezifisch für PrP<sup>Sc</sup> wären. In infizierten Zellkulturen konnten denn BORCHELT et al. (1990) mittels radioaktiver Markierung auch zeigen, dass zuerst PrP<sup>C</sup> synthetisiert wird, das erst Stunden später in PrP<sup>Sc</sup> umgewandelt wird. Somit ist PrP<sup>C</sup> der Vorläufer von PrP<sup>Sc</sup>. Trotz gleicher Primärstruktur besteht dennoch ein Unterschied: die Verteilung der Bausteine im dreidimensionalen Raum, auch Tertiärstruktur genannt, ist verschieden (PAN et al., 1992). Das PrP<sup>C</sup> hat einen Anteil von 42%  $\alpha$ -helikaler Struktur, während PrP<sup>Sc</sup> vor allem aus  $\beta$ -Faltblattstruktur (43%) besteht. Dies bedeutet, dass die Aminosäurekette im PrP<sup>C</sup> eher in Spiralen, im PrP<sup>Sc</sup> vor allem als nebeneinanderliegende Stränge angeordnet ist. Wie diese Veränderung dazu führen könnte, dass das PrP zum Krankheitserreger wird, ist unbekannt.

<sup>1</sup> C von cellular prion protein.

<sup>2</sup> Sc von scrapie.

<sup>3</sup> Nach der Übersetzung des genetischen Codes in eine Aminosäuresequenz (Translation) werden bestimmte Eiweisse noch weiter verändert, z. B. durch Anfügen von Zuckerresten.

Noch schwieriger wird es, die genetische Information zu erklären. Unterschiedliche dreidimensionale Anordnungen der Proteinkette, auch Konformationen genannt, müssten diese Informationen speichern. Als Alternative könnten andere Moleküle die Träger der Erbinformation sein. Die kovalent gebundenen Zuckerketten des PrP<sup>Sc</sup> sind zwar nicht notwendig für die Infektiosität, könnten jedoch solche Zusatzinformationen enthalten. Da die Struktur der Zuckerketten sehr komplex ist, wäre es möglich, dass die Zelle, die das spezifische PrP<sup>Sc</sup> produziert hat, in der Anordnung der verschiedenen Zuckerbausteine spezifiziert, dass dieses PrP<sup>Sc</sup> in einem andern Tier wieder den gleichen Zelltyp infiziert. Durch den Befall unterschiedlicher Nervenzelltypen und/oder Hirnregionen könnten die unterschiedlichen Eigenschaften von Erregerstämmen erklärt werden. Es gibt Hinweise dafür, dass bestimmte Erregerstämmen reproduzierbar zuerst bestimmte Hirnregionen befallen (HECKER et al., 1992).

Als letzte Möglichkeit zur Erbinformationsspeicherung kommen auch Moleküle in Betracht, die mit PrP<sup>Sc</sup> assoziiert sind. So wurden in Ablagerungen von PrP<sup>Sc</sup> im infizierten Hirn Proteoglykane gefunden (SNOW et al., 1989). Diese hochmolekularen Substanzen bestehen aus einem Proteinrückgrat, an das Zuckerreste gebunden sind. Prioninfizierte Zellen konnten durch Behandlung mit Glykansulfaten daran gehindert werden, PrP<sup>Sc</sup> zu machen (CAUGHEY, 1993). Glykansulfate entsprechen dem Zuckerteil bestimmter Proteoglykane. Es ist jedoch nicht bekannt, ob auch die Infektiosität reduziert wurde. Weitere Kandidaten als Träger von Erbinformationen sind Lipide und Proteinfragmente, die in gereinigten Präparaten von Prionen identifiziert wurden (STAHL et al., 1987, 1993). Bei all diesen Zusatzmolekülen ist jedoch nicht klar, ob sie für die Infektiosität benötigt werden und wie sie Erbinformation speichern könnten.

#### 4 DIE FUNKTION DES PRIONPROTEINS IM NORMALEN UND INFIZIERTEN ORGANISMUS

Interessanterweise ist das Gen für das Prionprotein in allen Säugetieren nicht nur vorhanden, sondern auch relativ ähnlich. Dies würde auf eine wichtige Rolle von PrP hindeuten. Es gibt jedoch heute einen Mausstamm (mit der Zusatzbezeichnung «PrP<sup>0/0</sup>»), der kein Gen für PrP enthält und sich nur wenig von einem normalen unterscheidet (BUELER et al., 1992). Dies bedeutet, dass das PrP entweder unwichtig ist oder andere Eiweiße seine Funktion übernehmen können. In einer wichtigen Eigenschaft unterscheiden sich jedoch PrP<sup>0/0</sup>-Mäuse von normalen Mäusen: PrP<sup>0/0</sup>-Mäuse können

nicht durch Prionen infiziert werden (BUELER et al., 1993). Auch nach Infektion mit einer für normale Mäuse tödlichen Dosis von Erregern produzieren diese Mäuse weder den Erreger noch werden sie krank. Die Produktion des Prionproteins ist deshalb absolut notwendig für die Infektion und/oder Vermehrung des Erregers.

Wenn das Fehlen von PrP bedeutet, dass das Tier gegen die Erreger der SE immun ist, könnte dann die Anwesenheit eines veränderten Prionproteins heißen, dass die Krankheit schneller oder spontan auftritt? Eine menschliche Krankheit, das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom (GSS), tritt familiär gehäuft auf. Nach Untersuchung des Gens für PrP in verschiedenen Familien ist heute klar, dass eine Mutation im PrP-Gen mit dem GSS gekoppelt ist (HSIAO et al., 1989). Durch Mutation wurde die Aminosäure Prolin an der Position 102 durch Leucin ersetzt. Alle Nachkommen mit dem mutierten Gen entwickelten auch die Krankheit. Seither ist eine ganze Reihe von Mutationen des PrP-Gens bekannt geworden, die mit verschiedenen familiären Prionerkrankungen

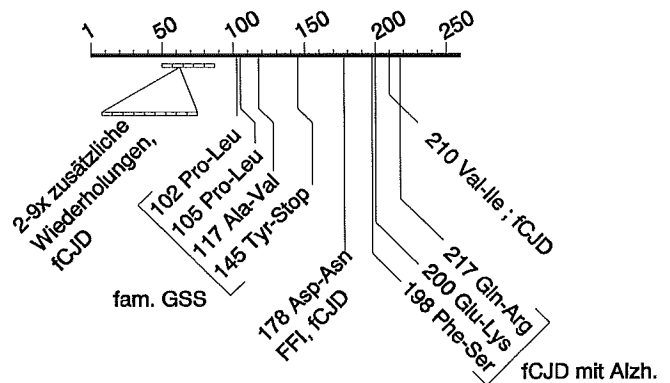


Abb. 1. Bekannte Mutationen im menschlichen Gen für das Prionprotein. Die einzelnen Positionen markieren Mutationen, die an die bezeichneten menschlichen Spongiformen Enzephalopathien genetisch gekoppelt sind. Oben ist die Aminosäurekette linear aufgezeichnet. Um Position 50 liegen normalerweise 5 Wiederholungen eines Blockes von 8 Aminosäuren Länge. Bei familiären Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen (fCJD) sind zusätzlich noch weitere Wiederholungen eingefügt. Bei den Mutationen um Position 200 sind neben fCJD auch noch Merkmale der Alzheimerschen Erkrankung (wie z. B. neurofibrilläre Ablagerungen im Gehirn) zu beobachten. Abkürzungen: FFI, familial fatal insomnia; GSS, Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom.

Fig. 1. Known mutations genetically linked to human spongiform encephalopathies. The top bar denotes a linear representation of the amino acid sequence of the prion protein gene. In the normal PrP gene there are 5 amino acid repeats of 8 amino acids length at position 50. In familial Creutzfeldt-Jakob Disease (fCJD), additional repeats have been inserted. Patients with mutations around codon 200 have also signs of Alzheimer's Disease (neurofibrillary tangles in the brain). FFI, familial fatal insomnia; GSS, Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrome.

gekoppelt sind (Abb. 1; für eine Übersicht siehe PRUSINER, 1994). Mutationen im Bereich der Aminosäuren 100–150 resultieren in Symptomen, die für das GSS charakteristisch sind, während Mutationen in andern Bereichen des PrP-Gens vor allem zu familiären Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen (fCJD) führen. Eine Gruppe von Mutationen um Position 200 scheint mit Merkmalen der Alzheimerschen Krankheit gekoppelt zu sein. Ein interessanter Fall ist auch die Mutation an Position 178. Bei einigen Familien mit dieser Mutation tritt fCJD auf, während die gleiche Mutation in andern Familien zu «Familial Fatal Insomnia» (FFI) führt. FFI ist charakterisiert durch progressive Schlaflosigkeit und endet mit dem Tode. Es ist heute noch nicht klar, wieso die gleiche Mutation zu verschiedenen Krankheitsbildern führen kann. Bemerkenswert ist auch, dass diese Krankheiten erst sehr spät im Leben auftreten, obwohl das veränderte PrP-Gen ja von Anfang an im Organismus vorhanden ist und das veränderte PrP auch produziert wird.

Diese familiären Formen von Prionerkrankungen sind mit Erbkrankheiten wie z. B. der Sichelzellanämie vergleichbar. Bei solchen genetischen Erkrankungen besteht eigentlich kein Grund, einen infektiösen Erreger zu suchen. Überraschenderweise produzieren Patienten mit der genetischen Form der SE auch Prionen, die nach Einspritzen in ein normales Tier bei diesem zu einer Erkrankung führen, obwohl das Prionprotein in diesem Tier normal ist. Das Rätsel für die Wissenschaft besteht nun darin, wieso durch eine scheinbar genetische Krankheit ein übertragbarer Erreger produziert werden kann. Eine mögliche Erklärung lautet, dass das Prionprotein nur bestimmt, wie empfindlich der spezielle Organismus für den richtigen, bis heute unbekannteren Erreger der SE ist. Da Personen mit einem veränderten PrP-Gen fast ausnahmslos krank werden, müsste der Erreger universell vorhanden sein. Als Alternative kann postuliert werden, dass die Mutation in der Aminosäuresequenz dafür verantwortlich ist, dass ein krankheitsmachendes Eiweiss produziert wird. Da die Creutzfeldt-Jakobsche Krankheit auch spontan auftritt, scheint die Umwandlung des normalen PrP<sup>C</sup> in PrP<sup>Sc</sup> mit einer gewissen, wenn auch geringen Wahrscheinlichkeit spontan möglich zu sein. Dabei würde eine Veränderung in der Aminosäuresequenz die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass ein krankheitsmachendes Eiweiss entsteht (WEISSMANN, 1991b). Ist PrP<sup>Sc</sup> einmal entstanden, könnte es auf das normale Prionprotein Einfluss nehmen und es in die krankmachende Form umwandeln. Dies würde auch erklären, warum man die Krankheit übertragen kann. In einer Kettenreaktion würde dies zu einer massiven Vermehrung des Erregers führen.

Falls die letztere Hypothese zuträfe, würde man erwarten, dass bei der Übertragung von einer Spezies (Tierart) auf eine andere die spezifischen Eigenheiten des arteigenen PrP-Gens eine Rolle spielen würden. In der Tat wurde eine solche Abhängigkeit (genannt die Speziesbarriere) gefunden. Bei der Übertragung von hamsteradaptierten Erregern auf Mäuse wurde eine Verlängerung der Inkubationszeit festgestellt. Das gleiche gilt auch in der umgekehrten Richtung. Wurde aber eine transgene Maus, die zusätzlich ein hamsterspezifisches PrP-Gen enthält, mit hamsteradaptierten Erregern infiziert, war die Inkubationszeit ähnlich wie bei der Infektion eines Hamsters (PRUSINER et al., 1990). Noch deutlicher war die von den gleichen Autoren durchgeführte Analyse des Erregers, der in diesen transgenen Mäusen produziert wurde. Dies ist in Abb. 2 verdeutlicht, wo das PrP-Gen als Rechteck auf einem dünneren Querbalken (der die DNA symbolisiert) dargestellt wird. Grau ist die Signatur für Hamster- und weiss für Mausspezifität. Hamsteradaptierte Prionen (graue Ovale) enthalten Hamster-PrP. Iniziert man einem normalen Hamster Erreger aus einem infizierten Hamster, werden wieder hamsterspezifische Erreger gebildet. Analoges gilt für die Maus. Die Frage war nun, welcher Erregertyp in einer transgenen Maus produziert werde. Infizierte man die transgene Maus mit Mausexregern, wurden wieder Mausexreger produziert (Abb. 2, rechte Infektionskette), während nach der Infektion mit Hamstererregern hamsterspezifische Erreger produziert wurden (Abb. 2, linke Infektionskette). Der infizierende Erreger sucht sich demzufolge das artgleiche Prionprotein aus, um daraus neue Erreger zu produzieren. Das endogene PrP<sup>C</sup> scheint deshalb mit dem eindringenden PrP<sup>Sc</sup> irgendwie zu interagieren. Diese Interaktion konnte kürzlich im Reagenzglas gezeigt werden (KOCISKO et al., 1994). Markiertes normales PrP<sup>C</sup> konnte durch Inkubation mit unmarkiertem PrP<sup>Sc</sup> in markiertes PrP<sup>Sc</sup> umgewandelt werden. Da die Umwandlung nicht sehr effizient ist, bleibt die Frage bestehen, ob nicht nur PrP<sup>Sc</sup>, sondern auch Erreger hergestellt wurden.

## 5 EPIDEMIOLOGIE DER SPONGIFORMEN ENZEPHALOPATHIEN

Wie wir oben gesehen haben, bestimmt die Aminosäuresequenz des artspezifischen PrP-Gens, wie effizient eine Infektion mit einem Erreger aus einer andern Art ist. Obwohl wir die Sequenzen verschiedener PrP-Gene heute kennen, ist es nicht möglich, eine Prognose abzugeben, ob die Übertragung von z. B. Rinderwahnsinn auf den Menschen einfach oder schwierig ist. Deshalb wurden epidemiologische Unter-

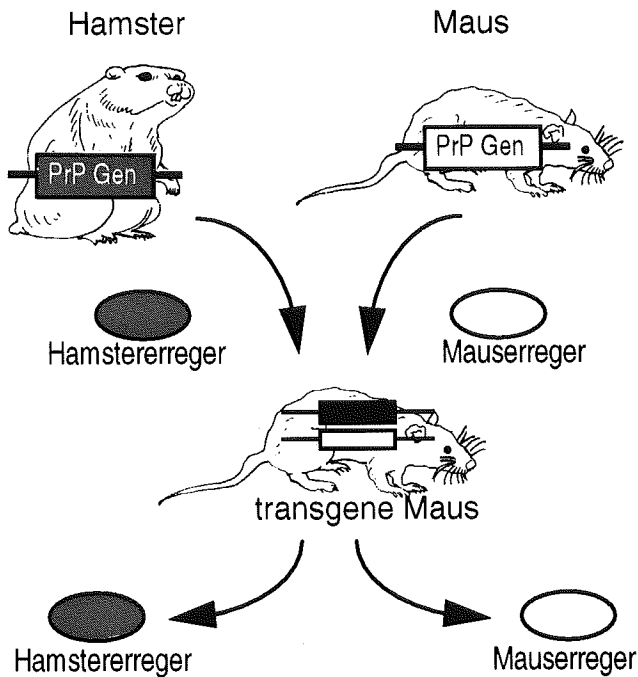


Abb. 2. Produktion von artspezifischen Prionen in transgenen Mäusen. Wird eine transgene Maus, die sowohl das hamster- (graues Rechteck auf schwarzem DNA-Strang) als auch das mausspezifische PrP-Gen (weisses Symbol) enthält, mit hamsterspezifischen Prionen (graue Ovale) infiziert, werden wieder hamsterspezifische Erreger produziert. Das analoge Resultat wird nach der Infektion mit mausspezifischen Erregern (weisse Ovale) beobachtet. Obwohl die transgene Maus neben dem speziesspezifischen PrP-Gen auch das Hamster-PrP-Gen besitzt, werden nur Prionen der infizierenden Sorte gemacht.

Fig. 2. Production of species specific prions in transgenic mice. Infection of a mouse transgenic with a hamster prion protein gene with hamster-derived prions results in the production of hamster prions. The analogous result is obtained after infection with mouse prions. Even though the transgenic mouse contains both PrP genes only the one corresponding to the infecting agent is used for the further production of prions. This suggests a selective interaction of the incoming PrP<sup>Sc</sup> with the homologous PrP.

suchungen angestellt. Sie sollten Aufschluss über das Risiko der Tier-Mensch-Übertragung von Prionen geben. Dazu wurde das Auftreten der Traberkrankheit bei Schafen und der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung beim Menschen miteinander verglichen. Im speziellen wurde auch die Frage gestellt, ob bei Berufsgattungen mit Kontakten zu Schafen ein erhöhtes Auftreten von menschlichen spongiformen Enzephalopathien zu beobachten sei. Es konnten keine Hinweise gefunden werden, dass eine Übertragung vom Schaf auf den Mensch stattfindet (BROWN et al., 1987). Da die Bovine Spongiforme Enzephalopathie erst seit ca. 1985 auftritt und die Inkubationszeit beim Menschen bis zu 20 Jahren betragen kann, ist es zurzeit unmöglich, abzuschätzen, ob Rinder-

wahninn zu einer Erhöhung von menschlichen Spongiformen Enzephalopathien führen wird. Bei Zootieren (Antilopen, Puma) und Katzen wurden SE festgestellt, die möglicherweise durch das Verfüttern von BSE-infiziertem Fleisch und Tierkörpermehl ausgelöst wurden (WELLS, 1993). Es besteht somit die Möglichkeit, dass rinderadaptierte Prionen leichter die Speziesbarriere überqueren können.

## 6 ZUKUNFTSPERSPEKTIVEN

Eine wichtige Frage ist, ob die BSE wieder verschwinden wird. Der ursprüngliche Infektionsweg, d. h. kontaminiertes Futter, wurde 1988 in England und 1990 in der Schweiz offiziell unterbunden. Wegen der langen Inkubationszeit steigen die Fälle noch weiter an, wenn auch nicht so stark wie zu Beginn der Epidemie (HOINVILLE, 1994). Die meisten der über das Futter infizierten Kühe dürften deshalb in den nächsten fünf Jahren erkranken. Gibt es noch andere Infektionswege? Bei Schafen ist die Übertragung vom Muttertier auf das Lamm und innerhalb einer Herde möglich (FOSTER et al., 1992; CHATELAIN & DAUTHEVILLE GUIBAL, 1989). Sollte dies auch für Rinderwahninn der Fall sein, könnte sich die BSE als eine Rinderkrankheit etablieren, mit der wir auch in der Zukunft rechnen müssen. Zusammen mit der möglicherweise erleichterten Übertragung auf andere Arten könnte dies langfristig zu einem generell erhöhten Auftreten von Spongiformen Enzephalopathien führen. Ob dies wirklich der Fall ist, werden wir wahrscheinlich erst im nächsten Jahrhundert erfahren.

## 7 LITERATUR

- AKOWITZ, A., SKLAVIADIS, T. & MANUELIDIS, L. 1994. Endogenous viral complexes with long RNA cosediment with the agent of Creutzfeldt-Jakob disease. – *Nucleic. Acids. Res.* 22, 1101–1107.
- ALPER, T., HAIG, D.A. & CLARKE, M.C. 1966. The exceptionally small size of the scrapie agent. – *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 22, 278–284.
- BASLER, K., OESCH, B., SCOTT, M., WESTAWAY, D., WALCHLI, M., GROTH, D.F., MCKINLEY, M.P., PRUSINER, S.B. & WEISSMANN, C. 1986. Scrapie and cellular PrP isoforms are encoded by the same chromosomal gene. – *Cell* 46, 417–428.
- BOLTON, D.C., MCKINLEY, M.P. & PRUSINER, S.B. 1982. Identification of a protein that purifies with the scrapie prion. – *Science* 218, 1309–1311.
- BORCHELT, D.R., SCOTT, M., TARABOULOS, A., STAHL, N. & PRUSINER, S.B. 1990. Scrapie and cellular prion proteins differ in their kinetics of synthesis and topology in cultured cells. – *J. Cell. Biol.* 110, 743–752.

- BROWN, P., CATHALA, F., RAUBERTAS, R.F., GAJDUSEK, D.C. & CASTAIGNE, P. 1987. The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature. – *Neurology* 37, 895–904.
- BRUCE, M.E. & DICKINSON, A.G. 1987. Biological evidence that scrapie agent has an independent genome. – *J. Gen. Virol.* 68, 79–89.
- BUELER, H., FISCHER, M., LANG, Y., BLUETHMANN, H., LIPP, H.P., DEARMOND, S.J., PRUSINER, S.B., AGUET, M. & WEISSMANN, C. 1992. Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell-surface PrP protein. – *Nature* 356, 577–582.
- BUELER, H., AGUZZI, A., SAILER, A., GREINER, R.A., AUTENRIED, P., AGUET, M. & WEISSMANN, C. 1993. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. – *Cell* 73, 1339–1347.
- CAUGHEY, B. 1993. Scrapie associated PrP accumulation and its prevention: insights from cell culture. – *Br. Med. Bull.* 49, 860–872.
- CHATELAIN, J. & DAUTHEVILLE GUIBAL, C. 1989. Ovine scrapie: follow-up of sheep belonging to an endemic scrapie-infected flock. – *Eur. J. Epidemiol.* 5, 113–116.
- FOSTER, J.D., MCKELVEY, W.A., MYLNE, M.J., WILLIAMS, A., HUNTER, N., HOPE, J. & FRASER, H. 1992. Studies on maternal transmission of scrapie in sheep by embryo transfer. – *Vet. Rec.* 130, 341–343.
- FRASER, H. & DICKINSON, A.G. 1973. Scrapie in mice. Agent-strain differences in the distribution and intensity of grey matter vacuolation. – *J. Comp. Pathol.* 83, 29–40.
- GIBBONS, R.A. & HUNTER, G.D. 1967. Nature of the scrapie agent. – *Nature* 215, 1041–1043.
- HECKER, R., TARABOULOS, A., SCOTT, M., PAN, K.M., YANG, S.L., TORCHIA, M., JENDROSKA, K., DEARMOND, S.J. & PRUSINER, S.B. 1992. Replication of distinct scrapie prion isolates is region specific in brains of transgenic mice and hamsters. – *Genes Dev.* 6, 1213–1228.
- HOINVILLE, L.J. 1994. Decline in the incidence of BSE in cattle born after the introduction of the 'feed ban'. – *Vet. Rec.* 134, 274–275.
- HSIAO, K., BAKER, H.F., CROW, T.J., POULTER, M., OWEN, F., TERWILLIGER, J.D., WESTAWAY, D., OTT, J. & PRUSINER, S.B. 1989. Linkage of a prion protein missing variant to Gerstmann-Straussler syndrome. – *Nature* 338, 342–345.
- KELLINGS, K., MEYER, N., MIRENDA, C., PRUSINER, S.B. & RIESNER, D. 1993. Analysis of nucleic acids in purified scrapie prion preparations. – *Arch. Virol. Suppl.* 7, 215–225.
- KIMBERLIN, R.H. 1982. Scrapie agent: prions or virinos? – *Nature* 297, 107–108.
- KOCISKO, D.A., COME, J.H., PRIOLA, S.A., CHESEBRO, B., RAYMOND, G.J., LANSBURY, P.T. & CAUGHEY, B. 1994. Cell-free formation of protease-resistant prion protein. – *Nature* 370, 471–474.
- MCKINLEY, M.P., BOLTON, D.C. & PRUSINER, S.B. 1983. A protease-resistant protein is a structural component of the scrapie prion. – *Cell* 35, 57–62.
- OESCH, B., WESTAWAY, D., WALCHLI, M., MCKINLEY, M.P., KENT, S.B., AEBERSOLD, R., BARRY, R.A., TEMPST, P., TEFLOW, D.B., HOOD, L.E., PRUSINER, S.B. & WEISSMANN, C. 1985. A cellular gene encodes scrapie PrP 27–30 protein. – *Cell* 40, 735–746.
- PAN, K.M., STAHL, N. & PRUSINER, S.B. 1992. Purification and properties of the cellular prion protein from Syrian hamster brain. – *Protein Sci.* 1, 1343–1352.
- PRUSINER, S.B. 1982. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. – *Science* 216, 136–144.
- PRUSINER, S.B. 1994. Inherited prion diseases. – *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 91, 4611–4614.
- PRUSINER, S.B., SCOTT, M., FOSTER, D., PAN, K.M., GROTH, D., MIRENDA, C., TORCHIA, M., YANG, S.L., SERBAN, D. & CARLSON, G.A. 1990. Transgenic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication. – *Cell* 63, 673–686.
- SNOW, A.D., KISILEVSKY, R., WILLMER, J., PRUSINER, S.B. & DEARMOND, S.J. 1989. Sulfated glycosaminoglycans in amyloid plaques of prion diseases. – *Acta Neuropathol. (Berl.)* 77, 337–342.
- STAHL, N., BORCHELT, D.R., HSIAO, K. & PRUSINER, S.B. 1987. Scrapie prion protein contains a phosphatidylinositol glycolipid. – *Cell* 51, 229–240.
- STAHL, N., BALDWIN, M.A., TEFLOW, D.B., HOOD, L., GIBSON, B.W., BURLINGAME, A.L. & PRUSINER, S.B. 1993. Structural studies of the scrapie prion protein using mass spectrometry and amino acid sequencing. – *Biochemistry* 32, 1991–2002.
- WEISSMANN, C. 1991a. A 'unified theory' of prion propagation. – *Nature* 352, 679–683.
- WEISSMANN, C. 1991b. Spongiform encephalopathies. The prion's progress. – *Nature* 349, 569–571.
- WELLS, G.A. 1993. Pathology of nonhuman spongiform encephalopathies: variations and their implications for pathogenesis. – *Dev. Biol. Stand.* 80, 61–69.

Dr. Bruno Oesch, Institut für Hirnforschung, Universität Zürich, August-Forel-Strasse 1, CH-8029 Zürich. E-mail: oesch@hifo.unizh.ch