

Prion "X"

Lene Jung Kjær

1. Hvad er prioner og tidligere udbrud

Prioner er selvpropagerende proteiner, der f.eks. kan føre til fatal transmisibel spongiform encephalopati (TSE) i både dyr (f.eks. bovin spongiform encephalopati (BSE), chronic wasting disease, scrapie) og mennesker (f.eks. Creutzfeldt-Jakob's disease (CJD), Kuru, fatal familiær insomnia) (Jankovska et al., 2021; Nyström and Hammarström, 2014). Spongiform encephalopati fører til degenerativ nedbrydning af centralnervesystemet og skyldes et misformet proteinstykke – prion – der kan replikere sig selv og aggregere, hvilket fører til spongiforme ændringer, gliose (forøgelse af gliaceller i hjernen) og tab af neurale funktioner (Beisel and Morens, 2004; Zerr and Parchi, 2018). Hos mennesker kan sygdommen være erhvervet (Kuru, variant CJD (vCJD)), nedarvet (f.eks. familiært CJD, Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrom, fatal familiær insomnia) eller sporadisk (f.eks. CJD, fatal insomnia) (Mead, 2006; Puoti et al., 2012).

Mens oprindelsen af nedarvet TSE menes at skyldes mutationer (Watson et al., 2021), er oprindelsen af sporadisk TSE stadig ikke fuldt fastlagt, og en zoonotisk oprindelse er endnu ikke blevet udelukket (Zerr and Parchi, 2018). Erhvervet TSE kan være af human oprindelse, som var tilfældet med Kuru-epidemien i Papua Ny Guinea mellem 1920-1950 (Collinge et al., 2006; Watson et al., 2021). Kuru smittede igennem ritualistisk kannibalisme af døde slægtninge hos Fore-stammen, og siden forbuddet mod kannibalisme i 1950'erne, døde epidemien ud, selvom der stadig har været få tilfælde årtier senere, grundet en lang inkubationstid (Collinge et al., 2006; Watson et al., 2021). Erhvervet TSE kan dog også være zoonotisk og kan føre til vCJD, som set med BSE-udbruddet i England i 1980-1990'erne, med efterfølgende udbrud af vCJD startende i 1995-1996 (Beisel and Morens, 2004; Watson et al., 2021). BSE-udbruddet menes at have startet i kvæg allerede i 1970'erne igennem fodring af kødaffaldsprodukter og har derefter smittet mennesker gennem indtagelse af inficeret kød (Smith and Bradley, 2003; Watson et al., 2021). I England blev der efterfølgende nedlagt forbud mod fodring af ruminant-protein til ruminanter, og dette forbud blev udvidet til et total forbud mod fodring af mammalsk protein til husdyr i 1996, hvorefter det i 2001 blev udvidet til at omfatte hele EU (Smith and Bradley, 2003). Incidensen af vCJD synes at være nedadgående siden indførslen af kontrolforanstaltninger i bekæmpelsen af BSE (Watson et al., 2021). Dog kan TSE sygdomme have en lang inkubationstid på op til flere årtier, og det er derfor ikke til at sige, hvor mange mennesker, der kan have været smittet pga. BSE-epidemien i England (Smith and Bradley, 2003; Watson et al., 2021).

Inkubationstiden på prionsygdomme afhænger meget af genetik, hvilken art, der er udsat for prionet, prionsubtype-barrierer, individets levetid og størrelse, hvor stor en dosis individet har været udsat for samt måden, hvorpå prionet er erhvervet (Bae et al., 2012). I nogle tilfælde kan inkubationstiden strække sig over årtier (Collinge et al., 2006; Watson et al., 2021). Hos mennesker ser det ud til at polymorfisme på codon 129 (c129) i prion-proteinets gen, der koder for enten methionin (M) eller valin (V), har en betydning for modtagelighed såvel som inkubationstid. De fleste mennesker diagnosticeret med vCJD har genotypen MM på c129, med kun få tilfælde af vCJD hos personer med genotype MV (Mok et al., 2017). Disse sidste tilfælde har dog været i nyere tid – omkring 2016, hvilket har ført til bekymringer om, hvorvidt personer med polymorfisme på c129 har længere inkubationstid end personer med MM, og at der derfor måske vil komme en 2. bølge, som følge af BSE-udbruddet i 1980-1990'erne (Watson et al., 2021). Dette bliver brugt som et af argumenterne for at fortsætte overvågningen af CJD globalt (Watson et al., 2021). Diagnoser med Kuru fra 1996-2004 på Papua Ny Guinea menes også at være grundet lang inkubationstid, og at individerne faktisk blev smittet, før forbuddet mod kannibalisme trådte i kraft i 1950'erne. Ud af 10 tilfælde var 8 af dem heterozygote på c129, hvilket ydermere indikerer, at polymorfisme kan føre til lang inkubationstid – i dette tilfælde 39-55 år (Collinge et al., 2006; Watson et al., 2021). Over 90% af mennesker fra Østasien har MM genotypen, hvorimod dette tal er ca. 40% for mennesker af europæisk oprindelse, med ca. 50% heterozygote for MV (Watson et al., 2021).

Der findes TSE-sygdomme i 26 arter af dyr, bl.a. geder, mink, katte og vilde drøvtyggere (Lee et al., 2013). Indtil videre er BSE den eneste prion-sygdom, der beviseligt er zoonotisk, dog synes BSE ikke at smitte imellem kvæg, men kun gennem foder (Miller et al., 2004; Nemani et al., 2020). Scrapie – en prionsygdom hos geder og får - og Chronic Wasting Disease (CWD) – en prionsygdom, der rammer hjorte - smitter gennem direkte kontakt mellem dyr og gennem smitte fra miljøet (Comoy et al., 2015). Scrapie har været kendt siden det 18. århundrede, og tilfælde er blevet rapporteret over hele verden (Detwiler and Baylis, 2003). Scrapie menes at smitte gennem placentaen og placentale sekretioner (Detwiler and Baylis, 2003), dog er der blevet isoleret prioner i mundhulen hos inficerede får (Maddison et al., 2010), samt i mælk (Konold et al., 2008). Der er ikke fundet nogle indikationer på at scrapie kan smitte til mennesker (Detwiler and Baylis, 2003). CWD blev først opdaget på hjortefarme i Colorado i slutningen af 1960'erne og har siden spredt sig til vildtlevende- og farmede hjorte i 26 stater, 3 canadiske provinser, Norge, Finland, Sverige og Sydkorea (i Sydkorea var det et resultat at importerede hjorte) (Watson et al., 2021). I modsætning til scrapie er CWD-prionet blevet isoleret fra spyt, urin, fæces og kadavere af inficerede dyr, men som andre prioner, kan det overleve i miljøet i op til flere år (Miller et al., 2004; Watson et al., 2021). CWD-prionet er også blevet fundet i kød hos inficerede hjorte, hvilket har vakt bekymringer mht. mulig smitte til mennesker (Nemani et al., 2020; Watson et al., 2021). CWD er det mest infektiøse og smitsomme af alle prionsygdomme (Nemani et al., 2020), dog er der indtil videre ingen beviser for, at CWD kan føre til humane prion-infektioner (Waddell et al., 2018), men da inkubationstiden for nogle typer af erhvervet vCJD kan være årtier, er det noget, der forudsætter overvågning gennem længere tid (Watson et al., 2021). Forekomsten af nye CWD subtyper i Norge har ydermere bidraget til bekymringen om, hvorvidt disse nye subtyper kan sprænge den tilsyneladende artsbarriere (Hannaoui et al., 2017; Nonno et al., 2020). Andre nyopdagede prionsygdomme såsom Camel prion disease er blevet diagnosticeret i de senere år, og bidrager yderligere til bekymring om potentiel smitte til mennesker (Babelhadj et al., 2018; Watson et al., 2021).

2. Håndtering og bekæmpelse

Indtil videre er der intet, der tyder på at prioner kan smitte gennem direkte menneske-til-menneske kontakt, men kræver oral indtagelse af inficerede animalske produkter (Gough and Maddison, 2010). Dog har forskere fundet, at scrapie-prioner kan overføres aerosolt til mus i laboratoriet (Haybaeck et al., 2011; Stitz and Aguzzi, 2011), og at CWD-prioner kan overføres aerosolt til virginiahjorte (*Odocoileus virginianus*) *in vivo* (Denkers et al., 2013). Dog er det ikke bevist, at prioner kan smitte aerosolt under naturlige forhold (Stitz and Aguzzi, 2011). Dette betyder, at ved eventuelle prion-udbrud er det meget vigtigt at undervise i biosikkerhed mht. håndtering af inficerede produkter i laboratoriet, på slagterier eller i felten (Stitz and Aguzzi, 2011).

Prionsygdomme kan være meget svære at kontrollere, især for nogle prionsygdomme som CWD pga. persistens i miljøet (Hannaoui et al., 2017) men også pga. deres lange inkubationstid (Watson et al., 2021). På trods af forvaltningsmæssige tiltag hos farmede hjorte gennem karantæner og aflivning, har det vist sig umuligt at kontrollere CWD pga. prion-persistensen i miljøet (Hannaoui et al., 2017). Kontrol af fritlevende hjorte er derfor næsten umuligt, selvom Norge i deres forsøg på kontrol aflivede mere end 2000 rensdyr (*Rangifer tarandus*) i 2018 og efterfølgende har forsøgt at forhindre migration ind i det afficerede område (Mysterud and Rolandsen, 2018). Indtil videre er aflivning og sikker bortskaffelse af inficerede dyr den anbefalede metode for kontrol, og indenfor EU er der specifikke regulativer omkring testning af dyr under mistanke for TSE (EFSA, 2020). Siden 1998 har der inden for EU-medlemslande været overvågning af TSE. Hvert EU-medlemsland skal årligt overvåge for TSE, både aktiv overvågning (test uden forudgående mistanke) og passiv overvågning (test af klinisk mistænkte dyr identificeret af dyrlæger/landmænd), hvilket gælder for både kvæg, får og geder. Overvågningsprogrammet skal sikre at ingen BSE-tilfælde bliver slagtet til konsum samt giver et overblik over udviklingen og forekomsten af TSE-sygdomme i EU ("EU, European Commission," 2021).

For at forhindre at en prionsygdom igen forårsager en epidemi blandt mennesker svarende til BSE, er det vigtigt løbende at overvåge modtagelige arter, hvor prionsygdomme er forekommende (Hannaoui et al., 2017; Watson et al., 2021). Det kunne også være en fordel at udvikle nye non-invasive og prækliniske diagnostiske værktøjer, så man kan inddæmme områder med infektion i vilde dyr såvel som produktionsdyr (Hannaoui et al., 2017). Mere forskning indenfor prioner er nødvendigt, da der stadig er manglende viden om, hvordan prioner smitter afhængigt af subtyper – hvilket besværliggør prædiktioner for risiko af smitte til mennesker (Hannaoui et al., 2017). I skrivende stund findes der ingen behandling eller effektive vacciner mod prionsygdomme (Ludewigs et al., 2014; Mabbott, 2014), dog er der kommet nye og bedre metoder til at diagnosticere CJD inden for de seneste årtier (Watson et al., 2021).

3. Litteratur

- Babelhadj, B., Di Bari, M.A., Pirisinu, L., Chiappini, B., Gaouar, S.B.S., Riccardi, G., Marcon, S., Agrimi, U., Nonno, R., Vaccari, G., 2018. Prion Disease in Dromedary Camels, Algeria. *Emerg. Infect. Dis.* 24, 1029. <https://doi.org/10.3201/EID2406.172007>
- Bae, S.E., Jung, S., Kim, H.Y., Son, H.S., 2012. Correlation analysis for the incubation period of prion disease. *Prion* 6, 276. <https://doi.org/10.4161/PRI.19638>
- Beisel, C.E., Morens, D.M., 2004. Variant Creutzfeldt-Jakob disease and the acquired and transmissible spongiform encephalopathies. *Clin. Infect. Dis.* 38, 697–704. <https://doi.org/10.1086/381028/2/38-5-697-FIG003.GIF>
- Collinge, J., Whitfield, J., McKintosh, E., Beck, J., Mead, S., Thomas, D.J., Alpers, M.P., 2006. Kuru in the 21st century—an acquired human prion disease with very long incubation periods. *Lancet* 367, 2068–2074. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68930-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68930-7)
- Comoy, E.E., Mikol, J., Luccantoni-Freire, S., Correia, E., Lescoutra-Etchegaray, N., Durand, V., Dehen, C., Andreoletti, O., Casalone, C., Richt, J.A., Greenlee, J.J., Baron, T., Benestad, S.L., Brown, P., Deslys, J.P., 2015. Transmission of scrapie prions to primate after an extended silent incubation period. *Sci. Reports* 2015 51 5, 1–11. <https://doi.org/10.1038/srep11573>
- Denkers, N.D., Hayes-Klug, J., Anderson, K.R., Seelig, D.M., Haley, N.J., Dahmes, S.J., Osborn, D.A., Miller, K. V., Warren, R.J., Mathiason, C.K., Hoover, E.A., 2013. Aerosol Transmission of Chronic Wasting Disease in White-Tailed Deer. *J. Virol.* 87, 1890–1892. <https://doi.org/10.1128/jvi.02852-12>
- Detwiler, L.A., Baylis, M., 2003. The epidemiology of scrapie. *OIE Rev. Sci. Tech.* 22, 121–143. <https://doi.org/10.20506/rst.22.1.1386>
- EFSA, 2020. The European Union summary report on surveillance for the presence of transmissible spongiform encephalopathies (TSE) in 2019. *EFSA J.* 18. <https://doi.org/10.2903/J.EFSA.2020.6303>
- EU, European Commission [WWW Document], 2021. URL https://ec.europa.eu/food/safety/biological-safety/food-borne-diseases-zoonoses/control-tses_en
- Gough, K.C., Maddison, B.C., 2010. Prion transmission: Prion excretion and occurrence in the environment. *Prion* 4, 275. <https://doi.org/10.4161/PRI.4.4.13678>
- Hannaoui, S., Schatzl, H.M., Gilch, S., 2017. Chronic wasting disease: Emerging prions and their potential risk. *PLoS Pathog.* <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006619>
- Haybaeck, J., Heikenwalder, M., Klevenz, B., Schwarz, P., Margalith, I., Bridel, C., Mertz, K., Zirdum, E., Petsch, B., Fuchs, T.J., Stitz, L., Aguzzi, A., 2011. Aerosols transmit prions to immunocompetent and immunodeficient mice. *PLoS Pathog.* 7. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1001257>
- Jankovska, N., Rusina, R., Bruzova, M., Parobkova, E., Olejar, T., Matej, R., 2021. Human prion disorders: Review of the current literature and a twenty-year experience of the national surveillance center in the czech republic. *Diagnostics* 11, 1821. <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS11101821/S1>
- Konold, T., Moore, S.J.O., Bellworthy, S.J., Simmons, H.A., 2008. Evidence of scrapie transmission via milk. *BMC Vet. Res.* 4, 14. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-4-14>
- Lee, J., Kim, S.Y., Hwang, K.J., Ju, Y.R., Woo, H.J., 2013. Prion Diseases as Transmissible Zoonotic Diseases. *Osong Public Heal. Res. Perspect.* 4, 57–66. <https://doi.org/10.1016/J.PHRP.2012.12.008>
- Ludewigs, H., Zuber, C., Vana, K., Nikles, D., Zerr, I., Weiss, S., 2014. Therapeutic approaches for prion disorders. <https://doi.org/10.1586/14787210.5.4.613> 5, 613–630. <https://doi.org/10.1586/14787210.5.4.613>
- Mabbott, N.A., 2014. Prospects for safe and effective vaccines against prion diseases. <http://dx.doi.org/10.1586/14760584.2015.965691> 14, 1–4. <https://doi.org/10.1586/14760584.2015.965691>

- Maddison, B.C., Raes, H.C., Baker, C.A., Taema, M., Bellworthy, S.J., Thorne, L., Terry, L.A., Gough, K.C., 2010. Prions are secreted into the oral cavity in sheep with preclinical scrapie. *J. Infect. Dis.* 201, 1672–1676. <https://doi.org/10.1086/652457>
- Mead, S., 2006. Prion disease genetics. *Eur. J. Hum. Genet.* 2006 143 14, 273–281. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201544>
- Miller, M.W., Williams, E.S., Hobbs, N.T., Wolfe, L.L., 2004. Environmental Sources of Prion Transmission in Mule Deer. *Emerg. Infect. Dis.* 10, 1003–1006. <https://doi.org/10.3201/eid1006.040010>
- Mok, T., Jaunmuktane, Z., Joiner, S., Campbell, T., Morgan, C., Wakerley, B., Golestani, F., Rudge, P., Mead, S., Jäger, H.R., Wadsworth, J.D.F., Brandner, S., Collinge, J., 2017. Variant Creutzfeldt – Jakob Disease in a Patient with Heterozygosity at PRNP Codon 129. *N. Engl. J. Med.* 376, 1–3.
- Mysterud, A., Rolandsen, C.M., 2018. A reindeer cull to prevent chronic wasting disease in Europe. *Nat. Ecol. Evol.* 2018 29 2, 1343–1345. <https://doi.org/10.1038/s41559-018-0616-1>
- Nemani, S.K., Myskiw, J.L., Lamoureux, L., Booth, S.A., Sim, V.L., 2020. Exposure Risk of Chronic Wasting Disease in Humans. *Viruses* 2020, Vol. 12, Page 1454 12, 1454. <https://doi.org/10.3390/V12121454>
- Nonno, R., Di Bari, M.A., Pirisinu, L., D’Agostino, C., Vanni, I., Chiappini, B., Marcon, S., Riccardi, G., Tran, L., Vikøren, T., Våge, J., Madslie, K., Mitchell, G., Telling, G.C., Benestad, S.L., Agrimi, U., 2020. Studies in bank voles reveal strain differences between chronic wasting disease prions from Norway and North America. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 117, 31417–31426. <https://doi.org/10.1073/PNAS.2013237117/-/DCSUPPLEMENTAL>
- Nyström, S., Hammarström, P., 2014. Is the prevalent human prion protein 129M/V mutation a living fossil from a Paleolithic panzootic superprion pandemic? <http://dx.doi.org/10.4161/pri.27601> 8. <https://doi.org/10.4161/PRI.27601>
- Puoti, G., Bizzi, A., Forloni, G., Safar, J.G., Tagliavini, F., Gambetti, P., 2012. Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol.* 11, 618–628. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70063-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70063-7)
- Smith, P.G., Bradley, R., 2003. Bovine spongiform encephalopathy (BSE) and its epidemiology. *Br. Med. Bull.* 66, 185–198. <https://doi.org/10.1093/BMB/66.1.185>
- Stitz, L., Aguzzi, A., 2011. Aerosols: An underestimated vehicle for transmission of prion diseases? *Prion* 5, 138. <https://doi.org/10.4161/PRI.5.3.16851>
- Waddell, L., Greig, J., Mascarenhas, M., Otten, A., Corrin, T., Hierlihy, K., 2018. Current evidence on the transmissibility of chronic wasting disease prions to humans—A systematic review. *Transbound. Emerg. Dis.* 65, 37–49. <https://doi.org/10.1111/TBED.12612>
- Watson, N., Brandel, J.P., Green, A., Hermann, P., Ladogana, A., Lindsay, T., Mackenzie, J., Pocchiari, M., Smith, C., Zerr, I., Pal, S., 2021. The importance of ongoing international surveillance for Creutzfeldt–Jakob disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2021 176 17, 362–379. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00488-7>
- Zerr, I., Parchi, P., 2018. Chapter 9 - Sporadic Creutzfeldt–Jakob disease, in: Pocchiari, M., Manson, J. (Eds.), *Human Prion Diseases, Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, pp. 155–174. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63945-5.00009-X>