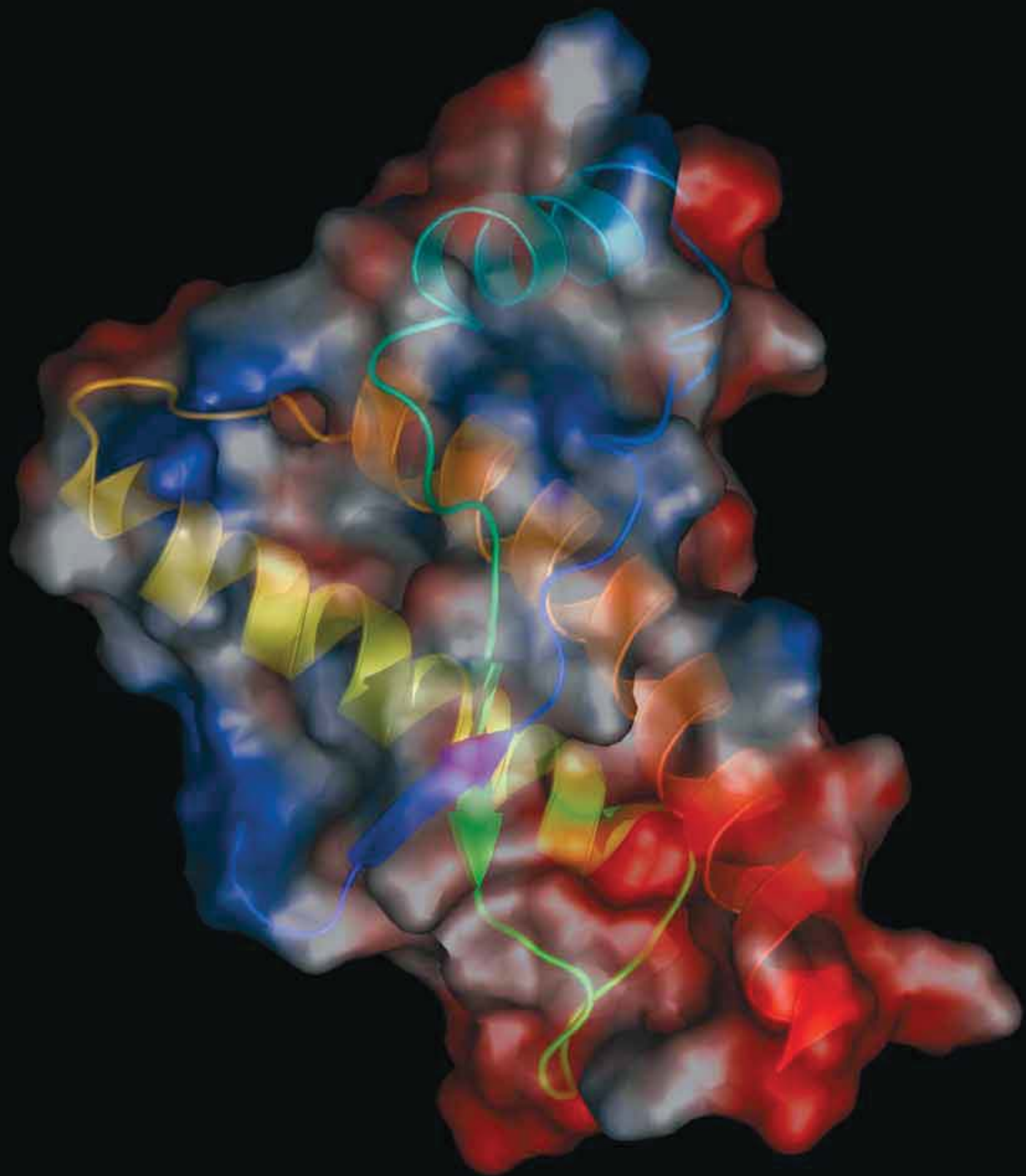


BARSTEN IN DE PRIONHYPOTHESE



Twee Nobelprijzen zijn al vergeven voor onderzoek naar prionziekten. Maar nog steeds weten we niet het fijne van de gekkekoeienziekte (BSE), de schapenziekte scrapie en de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD) bij mensen. Er is dan ook twijfel gerezen over de prionhypothese van Nobelprijswinnaar Stanley Prusiner. En recent onderzoek van CIDC-Lelystad wakkert deze twijfel verder aan.

door JAN BRAAKMAN, afbeelding MARTIN STUMPE, MPIbpc Göttingen

De dodelijke hersenaandoeningen CJD, BSE en scrapie hebben een gemeenschappelijk kenmerk. Hersens van zieke mensen en dieren worden aangetast door een zeer stabiel deeltje, dat kleine gaatjes veroorzaakt en infectieus is. Sinds 1982 wordt algemeen aangenomen dat afwijkende zeer stabiele eiwitten – prionen – zelf de besmetting overbrengen.

Toen de latere Nobelprijswinnaar Stanley Prusiner in 1982 de prionhypothese publiceerde in *Science*, ontmoette hij scepsis. Prusiner had in aangetaste hersens van dieren die met scrapie waren besmet zeer stabiele eiwitten gevonden, die in gezonde hersens niet voorkwamen. Volgens Prusiner waren het de stabiele eiwitten zelf die zorgden voor een onomkeerbaar domino-effect in het lichaam van besmette dieren of mensen. Prusiners idee was vooral nieuw omdat de ziekte die hij beschreef werd overgebracht door een eiwit, zonder dat er sprake was van een ziekteverwekker die zich vermeerderde door middel van erfelijk materiaal, RNA of DNA.

Prusiner begon zijn onderzoek in 1972 toen een van zijn patiënten was overleden aan de dodelijke hersenziekte Creutzfeldt-Jakob (CJD). Hij wist uit eerder onderzoek van Carlton Gajdusek, die de Nobelprijs won in 1976, dat CJD net als de schapenziekte scrapie en de hersenaandoening kuru bij een bevolkingsgroep op Nieuw Guinea overdraagbaar was: de besmetting kan met hersenweefsel van zieke dieren worden overgebracht naar gezonde dieren.

WERELDWIJDE COMMOTIE

Prusiner zocht tien jaar naar het infectieuze materiaal en in 1982 lukte het hem uit hersens van hamsters de prionen te isoleren die verantwoordelijk waren voor het overbrengen van de ziekte. Alle experimenten wezen er op dat slechts één eiwit verantwoordelijk was voor de besmetting. Prusiner noemde dat het prioneiwit. Prion staat voor '*proteinaceous infectious particle*', een eiwitachtig besmettelijk deeltje.

Dat Prusiner in 1997 de Nobelprijs voor de geneeskunde kreeg voor zijn prionhypothese kan niet los gezien worden van de wereldwijde commotie die ontstond toen in 1996 in Groot-Brittannië bleek dat BSE bij koeien overdraagbaar is op mensen. Ondertussen is wereldwijd bij meer dan tweehonderd mensen vCJD vastgesteld, een variant van CJD die dezelfde veroorzaker kent als BSE. In Nederland zijn tot nu toe twee patiënten aan de ziekte overleden.

Prusiners hypothese houdt ondertussen stand. Maar het blijft een hypothese die voortdurend tot discussie leidt. De Zwitserse priononderzoeker Adriano Aguzzi stelde in 2003 in *Nature* dat priononderzoekers de reputatie hebben voortdurend met elkaar overhoop te liggen, bij voorbeeld over de vraag wat nu precies de functie is van de prioneiwitten, waarvan zowel ongevaarlijke als gevaarlijke vormen bestaan. Er staan ons nog op-

windende tijden te wachten in het veld van het priononderzoek, constateerde Aguzzi. Hij maakte zich al blij met het vooruitzicht dat er nog veel fundamentele ontdekkingen gedaan moesten worden.

En er zijn inmiddels inderdaad aanwijzingen dat er meer stoffen zijn die een rol spelen bij de prionziekten. Omgevallen is de prionhypothese nog niet, maar er kunnen wel belangrijke nuanceringen op worden aangebracht.

EEN HOOP VUILNIS

Eén van de critici is de moleculair bioloog en Nobelprijswinnaar Kurt Wüthrich, die constateert dat het nog nooit is gelukt de infectiviteit van het ziekmakende prioneiwit in het laboratorium te reconstrueren. Volgens Wüthrich zijn de ziekmakende prioneiwitten een hoop vuilnis waarvan de betekenis pas kan worden doorgrond als duidelijk is wat de functie van normale prioneiwitten is.

Priononderzoek leidt bovendien regelmatig tot verrassingen. Toen Amerikaanse onderzoekers ziekmakende prioneiwitten van hamsters inspoten bij muizen, werden de muizen niet ziek. Ook niet nadat prionen van die muizen weer in andere muizen werden geïnjecteerd. Maar als het hersenmateriaal van de muizen weer in gezonde hamsters werd terug geplaatst, werden de hamsters wel ziek. Terwijl hamsters normaal niet ziek worden van gewone muizenprionen.

Franse onderzoekers hebben materiaal van besmette schapen op verschillende diepten begraven om te onderzoeken of prionen zich in de grond handhaven. Uit dat onderzoek bleek dat de stabiele eiwitten na verloop van tijd niet meer worden aangetroffen. Waarschijnlijk zorgen enzymen in de bodem voor de afbraak van het eiwit. Verondersteld werd echter dat de prionen wél in de grond aanwezig bleven. Reden daarvoor was een ervaring in IJsland, waar scrapievrije schapen besmet raakten nadat ze hadden gegraasd op een stuk grond waar eerder een besmette kudde had gelopen.

BESMETTING ZONDER PRIONEN

Het Franse en het Amerikaanse onderzoek versterken de idee dat er toch iets anders moet zijn dat een rol speelt in de overdracht van de ziekte. Dat idee wordt nu bevestigd door een vondst van onderzoeker Jan Langeveld van het Centraal Instituut voor Dierziekte Controle (CIDC-Lelystad). Samen met onderzoekers van het Duitse Friedrich Loeffler Instituut en de North Carolina State University onderzocht Langeveld de afgelopen jaren met BSE-materiaal van koeien de vermindering van de infectiviteit van stabiele BSE-prionen. Langeveld gebruikte het enzym keratinase om eiwitten volledig af te breken. Wat hij vond was opmerkelijk: hoewel er geen prion-eiwit meer in het materiaal kon worden aangetoond, werd BSE er wel mee overgebracht. Hij gebruikte voor zijn experiment transgene muizen die extra vatbaar zijn voor de ziekte.

Langevelts conclusie is dat met de huidige technieken prionen niet direct aantoonbaar zijn. Dat houdt in dat een andere veroorzaker van de besmetting dan alleen prioneiwit tot de mogelijkheden moet worden beschouwd.

Toen Langeveld voor het eerst zag dat muizen BSE-besmet raakten terwijl ze materiaal hadden toegediend gekregen zonder aanwijsbare BSE-prionen, twijfelde hij even. 'Maar ik ging er van uit dat ik geen verwisselingen had gemaakt. Toch hebben we de proef direct over gedaan.' De tweede proef, die net als de eerste maar liefst zevenhonderd dagen duurde, gaf dezelfde resultaten.

Langeveld zegt dat nu gekeken moet worden of het prioneiwit in een andere vorm aanwezig blijft, of dat er nog iets anders is dat een rol speelt bij de besmetting. Tijdens een presentatie op een internationaal congres in Edinburgh over priononderzoek heeft Langeveld zijn collega's deelgenoot gemaakt van zijn bevindingen.

BESTRIJDING

Voor de bestrijding van de BSE-epidemie heeft het onderzoek van Langeveld geen directe consequenties. Het beleid, dat effectief is gebleken, is er op gericht om alle besmet materiaal uit de dierlijke en humane consumptieketen te verwijderen. Aan het begin van de BSE-crisis toonden Britse onderzoekers namelijk aan dat er een verband was tussen het gebruik van (runder)diermeel in veevoer en de ziekte bij dieren die dat voer kregen toegediend.

Om overdracht van BSE op mensen te voorkomen worden uit slachtrunderen en andere herkauwers bij de slacht standaard alle risico-organen zoals hersenen en ruggengraat verwijderd. Verder is aan het begin van deze eeuw een verplichte BSE-test ingevoerd aan de slachtlijn voor slachtrunderen boven de dertig maanden. Na de invoering nam het aantal geconstateerde besmettingen in Nederland fors toe, van 2 per jaar in 2000 tot 24 in 2002. Sinds 2002 daalt het aantal gevallen echter weer. Dit jaar is het tot nu toe bij één geval gebleven.

De Duitse prionwetenschapper Carsten Korth, die in de groep van Stanley Prusiner heeft gewerkt, stond aan de basis van de BSE-test. Hij werkt nu op het instituut voor neuropathologie van de Heinrich Heine Universität in Düsseldorf. Korth is voorzichtig in zijn reactie op het werk van Langeveld. 'Ik ken Langeveld goed en hij is wetenschapper genoeg om op dit punt niet met ongegronde conclusies te komen. Maar ik moet eerst de gegevens zien. Het kan goed dat zijn tests niet gevoelig genoeg zijn om prionen te zien. Zijn conclusies zijn vooral gebaseerd op wat hij niet heeft gevonden.'

De Nederlander Peter Peters van het Nederlands Kanker Instituut, die geregeld samen met Prusiner artikelen publiceert, zegt evenwel dat Langevelts onderzoek wetenschappelijk een grote impact kan hebben. 'Deze bevindingen kunnen leiden tot een heel nieuw concept voor de prionziekten.' ◀