

BİLİM DAMLALARI

Doç.Dr. Selçuk ALSAN

PRION'LAR VE "ÇILGIN İNEKLER"

Dört yıldır İngiliz inekleri müthiş bir hastalıktan ölüyorlar: Spongiform bovin ensefalopati (EBS) (sığır süngersi beyin hastalığı). Bu ülkedeki 5600 çiftlikte 13.000 inek bu hastalıktan öldü. Salgını durdurmak için her hafta şüpheli 200-300 inek öldürülüyor. Fakat Leeds Üniversitesi'nden Prof.Lacey'e göre bu önlemler yetersiz: Şüpheli bütün sığırların öldürülmesi gerekli, bu ise 6 milyon inek demek, yani İngiltere'deki ineklerin yarısı... 1988'de İngiltere'de EBS şüphesi olan hayvanların sütü hem insanlara, hem de danalara yasaklandı. 1989'da hasta olsun olmasın 6 ayıktan büyük bütün sığırların iç organlarının (beyin, omurilik, timüs, dalak, bademcik vb.) satışı yasaklandı. Mikrop özellikle bu iç organlarda yaşamaktadır. Almanya, İtalya ve Fransa 1989'da İngiltere'den et ithalini yasakladılarsa da, AET'nin basıklarıyla bu yasağı kaldırdılar. Buna karşı İngiltere önlemler alacaktı: 1) Kesilen sığırın sürüsünde 2 yıldır EBS görülmemiş olmalıydı (bu bir sertifika ile kanıtlanacaktı). 2) Sertifika yoksa et, sinir ve lenf bezlerinden temizlenmiş olacaktı (mikrop en çok buraları seçtiği için). 3) Sağlam bir inekten doğduğu bir sertifika ile kanıtlanan 6 aylıktan küçük danalar ihraç edilebilecekti. Bu önlemlerin yetersiz olduğu da ileri sürülmektedir: Hastalığın kuluçka dönemi 2 değil 2-5 yıldır, hastalığın sığır etinin kendisi ile de geçip geçmediği bilinmemektedir ve 6 ayıktan küçük danalar da mikrobu taşıyabilir.

Bu esrareniz salgın nereden geliyor? Bir kere bu sığır hastalığı beyinde gösterdiği patolojik belirtiler bakımından subakut spongiform ensefalopati'ler (orta süreli süngersi beyin hastalıkları) grubuna girmektedir. Beyin sinir hücreleri süngersi bir hal aldığından bu isim verilmiştir. Bu grupta insanda erkenden bunama yapan 3 hastalık vardır: 1) Kuru: Yeni Gine yamyamlarında görülen ve hasta insanların etini yemekle geçen, 1 yılda ölümler biten bir akıl-sinir hastalığı, 2) Jacob-Creutzfeld hastalığı, 3) Gertsmann-Strausser sendromu.

İlginçtir ki, EBS, koyunlardana sığırlara geçmiştir. EBS, 200 yıldır koyunlarda "koyun titremesi" adı

altında bilinmektedir (İngilizcede scrapie). Mikrobu aldıktan 2-5 yıl sonra koyun hastalanır. Beyindeki sinir hücreleri içinde mikroskopik boşluklar (vaküol) belirir. Bu nedenle süngersi beyin hastalığı denmiştir (resimde görülüyor). Hayvanın davranışları değişir, ürkek ve saldırgan bir hal alır. Yaklaşana çifte atar. Sürüden ayrılır, toprağı eşeyip durur, durmadan yanlanır. Hastalığın son safhasında hayvan yürürken titremeye ve sendelemeye başlar. Sığırlar garip bir pozisyon alır: Arka bacaklarını altlarına alarak kuyruklarını kaldırırlar. Veterinerler bu belirtilerin kuduza benzediğini belirtmektedir.

İnsanlar endişeye düşüren şudur: İnsan ve hayvanlarda süngersi beyin hastalığının mikrobu aynıdır: ATNC (agent transmissible non conventionnel). Bu mikrop ne bakteri, ne de virüstür. Amerikalı bilim adamı Prusiner bu mikroba PRION adını vermiştir. Prion'lar enfeksiyon yapabilen, yani bir canlıdan diğerine bulaşabilen proteinlerdir. Bunlar PrPsc kısaltmasıyla gösterilirler. Prion'lar hücrelerimizce yapılan proteinlere (PrPc) çok benzerler (resme bk.). Prion'lar virüslerden çok farklıdır; bilindiği gibi virüsler DNA veya RNA yapısındadır, prion'lar ise proteindir.

İşin en tehlikeli yanı şudur: Prion'lar girdikleri canlıda bağışıklığa yol açmazlar. Ayrıca bakteri ve virüs öldürücü yöntemlerden etkilenmezler. Örneğin prion çok yoğun (% 20) formol çözeltilisinde 4 ay, 121°C'da bir saat yaşayabilir.

Prion'ların sığırda dayanıklı oluşu, hastalığın koyunlarda sığırlara geçmesine neden olmuştur. Şöyle ki, koyunların artık et, kemik ve kanından bir un hazırlanmış, bu un Clostridium botulinum gibi tehlikeli bakterileri öldürecek, fakat prion'ları öldüremeyecek bir sıcaklıkta "sterilize" edilerek sığır



Sinir hücrelerinin dejenerasyonu:

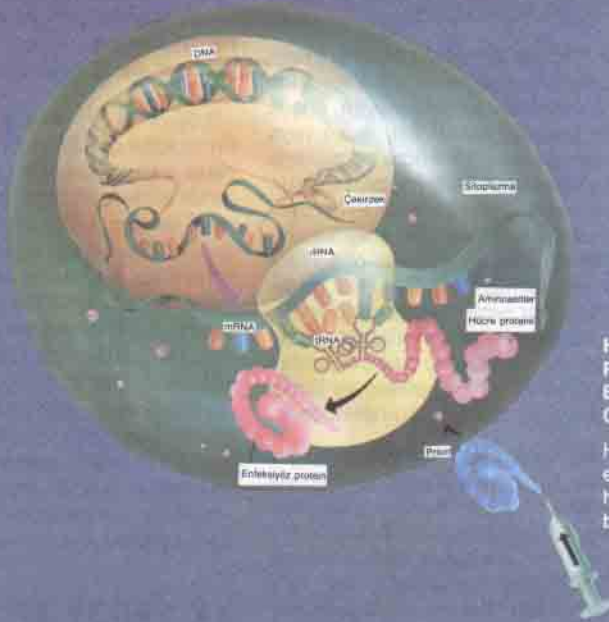
1- Süngersi ensefalopati'de (EBS) sinir hücrelerinin içinde boşluklar (vaküoller) görülüyor; hücreler süngere benzetilmektedir. Çekirdek kenara itilmiştir.



2- Normal sinir hücresi.

NORMAL BİR HÜCREDE

- 1- Çift DNA spirali, transcriptase enzimi ile haberci RNA (mRNA) sentez ettirir.
- 2- mRNA çekirdekten sitoplazmaya geçer.
- 3- Sitoplazmada ribosom RNA'sı (rRNA) ve transfer RNA (tRNA) işe karışır.
- 4- Ribosom RNA'sı mRNA'da yazılı şifreyi çözer ve tRNA'nın aminoasitleri ribosoma taşınmasını sağlar.
- 5- Bu aminoasitler zincirlenerek protein yapar.



HÜCRE PRİON'LA ENFEKTE OLUNCA

Hücre proteini enfeksiyöz protein haline dönüşmeye başlar.

lara yedirilmiştir. Bu unun yapımında mezbahadan ve mezbaha dışından sağlanan koyun artıkları da kullanıldığından, koyunların süngersi beyin hastalığını yapan prion'lar sığırlara geçmiştir.

Süngersi beyin hastalığının türler arasında yayılmasına başka örnekler de vardır: Beyincik özleri enjekte ederek insan Jacob-Creutzfeld hastalığı keçilere ve koyun titreme hastalığı maymunlara bulaştırılabilmektedir. Son olarak İngiltere'de EBS'den ölmüş siğir beyincikleri 8 gün süreyle farelere yedirilmiş ve bunlardan 18 ay sonra süngersi ensefalopati oluşarak ölüme neden olmuştur. Deneylerde beyin ve beyincik kullanımının nedeni prion'ların buralarda yoğunlaşmasıdır.

1962'de iki İngiliz araştırmacı, Pattison ve Millson, keçilere EBS'li beyin özü, beyin-omurilik sıvısı (BOS), böbreküstü ve tükrük bezi özü ve kas özü enjekte ettiler. Beyin verilen keçilerin hepsi, BOS ile % 50'si, bezler ile % 35'i ve kas ile % 7'si öldü, bu deneyin en önemli yanı hastalığın kas (et) ile de geçebildiğinin gösterilişi idi. Gerçi bu deneyde et yenmeyi enjekte edilmişti; ama önemli olan et ile prion'ların bulaşabileceği idi.

Diğer hayvanlarda da süngersi ensefalopati'nin prion'larla bulaşma örnekleri görüldü. İki kedi EBS'li siğir eti yiyerek hastalığı aldılar. EBS benzeri hastalığa kaplarda (hayvanat bahçesinde), karaca, geyük ve antiloplarda rastlandı. 1985'te, İngiltere EBS salgınından 1 yıl önce, ABD'de çiftlikte büyütülen vi-

zonlarda süngersi ensefalopati sonucu ölümler görüldü. Kürkü için beslenen bu küçük memeliler siğir eti artıkları yiyordu. Süngersi ensefalopati'den ölmüş vizonların beyin özü, danaların beyine enjekte edildiğinde bunlarda da aynı hastalık oluştu.

İnsanda durum nasıl? Jacob-Creutzfeld hastalığının bir insandan diğerine iyi sterilize edilmemiş elektrotlarla veya göz saydam tabakası (cornea) nakli ile geçebildiği iyi bilinmektedir. "Kuru" hastalığı ölümlerini yeme adeti olan Yeni Gine'nin Fore kabilesinde görülmektedir. Bunu ortaya koyan Amerikan nörologu Carlsson Gajdusek bu nedenle 1977 ti ve fizyoloji Nobel ödülünü almıştır. Fore kabilesinde ölümleri parçalama işi belli bir törenle kadınlarca yapılır. Kemikler kiriş ve kırıkdaıklarından temizlenir, kafatasının içindeki beyin boşaltılır. Bu sırada prion'lar derideki sıyrık ve kesiklerden vücuda girmiş olabilir. 1950'lerde yamyamlığın azalmasıyla kuru azaldı: 1957'de 200 olgu, 1975'te 25 olgu.

Süngersi ensefalopati hayvanlardan insanlara geçebiliyor mu? Fransa'da koyun titreme hastalığının insanlara geçtiği kanıtlanmadı. Buna karşı İtalyan çobanlarında Jacob-Creutzfeld hastalığının fazla görüldüğü bildirildi.

EBS İrlanda, İskoçya, Jersey adası ve İngiltere'den siğir satın alan Oman Sultanlığı'nda da görüldü.

Siğir ve koyundan elde edilen serum ve ilaçlarda da EBS prion'larının bulunması olasılığı vardır, bu konu incelenmektedir.

NE BAKTERİ, NE VİRÜS: PRİON

Prion denen mikrop, koyun titreme hastalığını, çılgin siğir hastalığını (EBS), insanlarda Jacob-Creutzfeld ve Kuru hastalıklarını ve Gerstmann-Straüssler sendromunu yapmaktadır.

Prion, ilk defa 1982'de Amerikalı biyolog Prusiner tarafından hasta hamster beyin hücrelerinden izole edilmiştir. Prion nükleik asit içermeyen, küçük bulaşıcı bir protein parçacığıdır. Prion, insan veya hayvanda normalde var olan bir hücre proteininin anormal bir biçim almasından (isoform) oluşmuştur. Bu prion yapıcı normal hücre proteinine **PrPc** denmektedir; prion ise kısaca **PrPsc** diye anılmaktadır (proteinaceous small infectious particles of scrapie = koyun titreme hastalığı küçük, enfeksiyöz, protein parçacıkları). Prion, her protein gibi amino asitlerinden yapılmıştır. Hücrelerimizde normal olarak bulunan prion proteini de aynı amino asit sırasından oluşmuştur. Prion proteini sinir hücreleri ve lenfositlerin zarında mevcuttur, önemi bilinmemektedir.

İyi proteinle (PrPc) kötü protein (PrPsc) ikizler gibi birbirlerine benzerler. Aynı amino asitleri aynı sırayla içerirler. Bu nedenledir ki, prion'la enfeksiyon bağıklığa neden olmaz. Antikorlar doğal proteinle (PrPc) enfeksiyöz protein (PrPsc) arasındaki farkı anlamaz. Sonuç: Prion'a (PrPsc) karşı antikor yapılmaz. Prusiner prion ile hücre proteini PrPc'nin 3 boyutlu molekül yapısı (uzaydaki konum) bakımından farklı olduğunu buldu. Ayrıca PrPc, proteinase K enzimi ile tahrip oluyordu. Prion ise bu enzime dirençliydi. Üçüncü bir fark da sodyum dodecyl sülfonat (SDS) adlı deterjanla PrPc'nin çözünmesi, prion'un ise küçük çubuklar biçiminde çökmesi idi.

PrPc ve PrPsc'nin glikoprotein oldukları gösterildi (glükoz, mannose, arabinose, xylose...). Bunlar 9 molekül şekerden yapılmış bir glikan ile bu şekerlere bağlı bazı amino asitler (asparagin, serin, treonin, hidroksilizin, hidroksiprolin vb.) içeriyordu. Buna bir sialoglikoprotein denebilirdi. Çünkü bileşiminde sialik asit de vardı. Fakat bütün bunlar hastalığı açıklamıyordu.

Bilinen yalnız şuydu: Süngersi ensefalopati başlayınca hücrelerdeki prion konsantrasyonu artıyordu, demek ki prion çoğalıyordu. Fakat nasıl? İster balına, ister bakteri, ister virüs, isterse viroid olsun, **hiçbir canlı DNA veya RNA olmadan çoğalamaz. Prion'da ise nükleik asit yoktur.** Prusiner ekibi şu varsayımı getirdi: Prion sinir hücresine girince hücre proteinlerini prion haline dönüştürmektedir. Geçen Aralık, Prusiner ekibi bu düşüncesini şu deneyle doğruladı: 1) Hasta hamsterlerin beyininden "prion hamster" (hamster prion'u) alındı. 2) "Prion hamster" klâsik farelere verildi. Bu fareler yalnız "fare prion proteini" sentez edebiliyordu. Bu fareler 500 gün sonra süngersi ensefalopati ile öldüler. 3) "Prion hamster" transjenik farelere verildi. Bu tip fareler hem "fare prion proteini", hem de "hamster prion proteini" sentez edebilmektedir. Bu fareler 150 gün sonra süngersi ensefalopati'den öldüler.

Transjenik fareler neden daha erken süngersi ensefalopati'ye yakalanmıştı? Çünkü "prion hamster" in rolü "fare prion proteini - prion fare" dönüşümünü sağlamaktı. Prion hamster, transjenik farelerde "hamster prion proteini" bulmuştu. Bu kendisine çok benzeyen bir moleküldü. Bu nedenle prion hamster'in etkisi amplifiye oldu. Süngersi ensefalopati transjenik farelerde daha erken belirdi.

Böylece Prusiner şu çok önemli sonuca vardı: Prion, içine girdiği hücrenin proteinine ne kadar benzerse o kadar kolay hastalık yapıyordu. O halde prion'un bir türden diğerine geçerek hastalık yapabilmesi bu benzerliğe dayanıyordu. Bu keşfin önemi şundan anlaşılıyor: Şimdi siğir EBS hastalığının insana bulaşıp bulaşmayacağı anlamak istiyoruz diyelim. Bunun için EBS prion'u ile insan prion proteininin bileşimlerinin benzer olup olmadığını aramalıyız. Benzerlik varsa EBS prion'u insanı da enfekte edecek demektir. Bu gün için insan prion proteininin 253 amino asitlik yapısı tanınıyor. Şimdi siğir hücresinin prion proteininin yapısı aranıyor (bu ise siğir yani EBS) prion'unun yapısının aynıdır. Yalnız prion proteini ile prion'un uzayda üç boyutlu konumları farklıdır. Benzerlik bulunursa insanların siğir EBS hastalığından korunmaları gerekecek.

İLK YAPAY AĞ TABAKA YAPILDI

Japon Toshiba Firması dünyada ilk yapay retinayı (gözün ağ tabakası) imal etti. Bu yapay retina, canlıların retinası gibi ışık sinyallerini elektrik sinyallerine çevirmekte, fakat canlı retinasından farklı olarak renkleri ayırt edememektedir. Yapay retina optik, video ve elektronik alanlarında kullanılacak, tıpta kullanılmaya başlanması bir 10 yıl daha alacaktır.

DÜNYADA BİTLENME ARTTI

1990'da muayene edilen Fransız çocuklarının % 12'sinde bit bulunduğu bildirildi. Bu bitlerin Touraine şehrinde % 10'u, Paris'te % 1-2'si bit öldürücü organik fosfat esterlerine dirençli hale gelmişti. Bütün dünyada bitlenmenin arttığı gözlenmiştir. Anlaşıldığına göre dünyada bir de "bit devri" vardır; yani bitler belli aralarla çok artmakta ve sonra tekrar azalmaktadır.

BESİNLERİN İŞINLAMAYLA MİKROPSUZLAŞTIRILMASINDAN VAZGEÇİLİYOR

Geçen Kasım'da ABD'de üç büyük hazır besin şirketi (Quaker, Heinz ve Ralston-Purina) besinlerin Co 60 veya Cs 137 izotopları ile gama ışınlarına maruz bırakılmasından vazgeçti; bakteri ve virüsleri öldürmede kullanılan bu yöntemin iki sakıncası orta-