

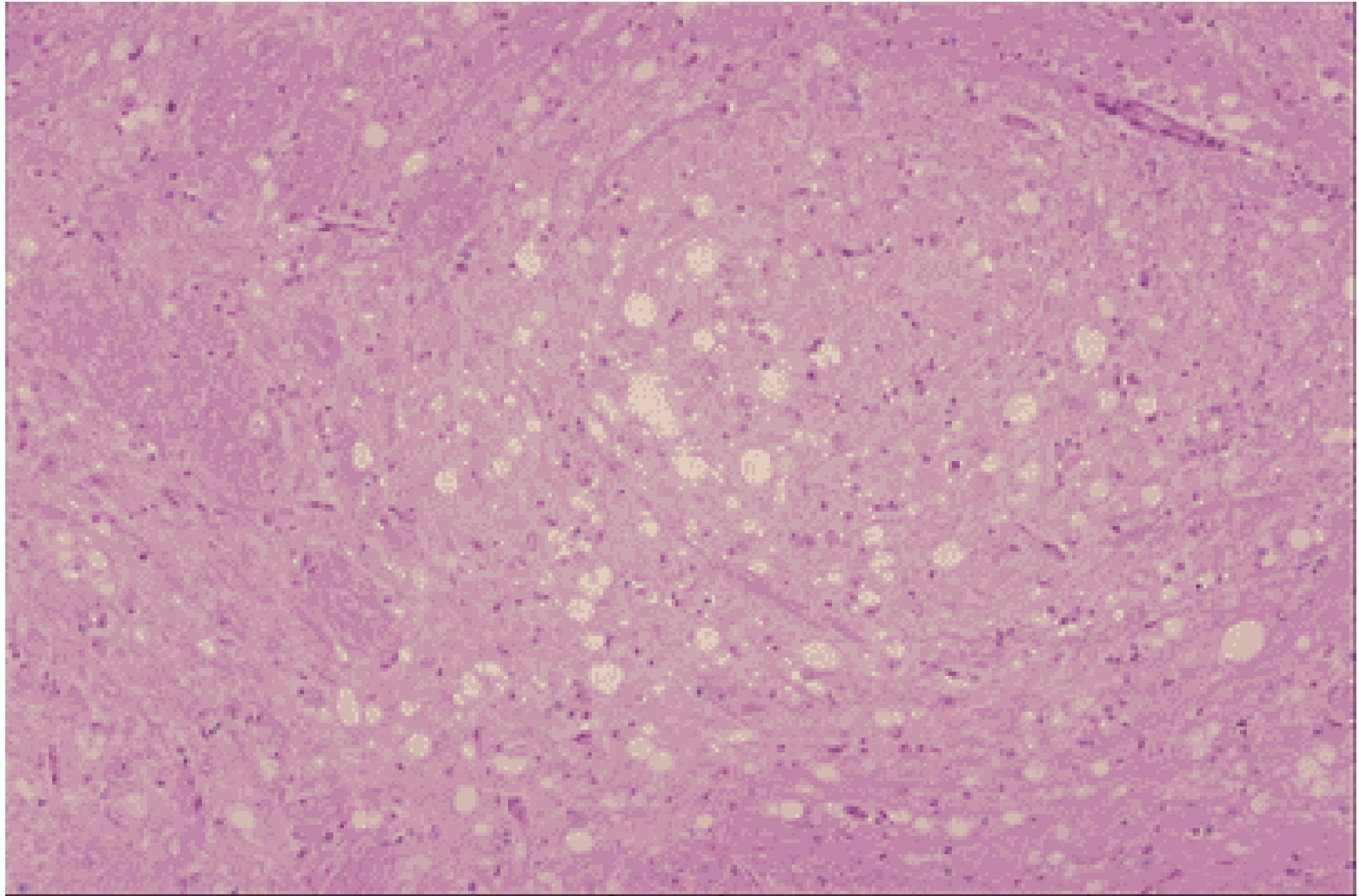
# LE ENCEFALOPATIE SPONGIFORMI TRASMISSIBILI (TSE)

Si tratta di malattie neurodegenerative  
ad esito fatale che colpiscono  
sia l'uomo che gli animali

# Caratteristiche comuni delle TSE

- Sono associate alla presenza della proteina prionica
- Malattie neurodegenerative
- Lungo periodo d'incubazione
- Assenza di un processo infiammatorio
- Prognosi infausta
- Degenerazione vacuolare di neuroni

# L'aspetto spongioso del tessuto cerebrale



# Le TSE degli animali e dell'uomo

## Animali

- Scrapie (*Pecora, capra, muflone*)
- Encefalopatia spongiforme bovina (BSE) (*Bovino*)
- Encefalopatia spongiforme felina (FSE) (*Gatto, puma, ghepardo, tigre, leone*)
- Encefalopatia trasmissibile del visone (TME) (*Visone*)
- Malattia del dimagrimento cronico (CWD = *Chronic wasting disease*) (*Cervidi*)

# Le TSE degli animali e dell'uomo

## Uomo

- Malattia di Creutzfeld-Jakob (CJD)
- Malattia di Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)
- Insonnia familiare fatale (FFI)
- Insonnia sporadica fatale
- Kuru
- Variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob (vCJD)

# Le TSE dell'uomo

## MALATTIA DI CREUTZFELDT-JACOB

Riconosce come età d'esordio la settima decade di vita con un picco di incidenza della malattia tra i 70-75 anni senza prevalenza di sesso, razza o area geografica.

Segni clinici maggiori:

- Disturbo cognitivo rapidamente evolutivo
- Mioclonie
- Segni cerebellari
- Movimenti oculari anomali
- Crisi epilettiche
- Deficit sensitivi
- Disfunzione vestibolare

# Le TSE dell'uomo

## Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS)

caratterizzata da un'atassia lentamente evolutiva.

Spesso i pazienti affetti da GSS vengono considerati in maniera impropria come atassici cerebellari o spino cerebellari.

E' importante fare la diagnosi differenziale anche con la sclerosi multipla, malattia ad andamento cronico-progressivo a prevalente coinvolgimento atasso-spastico.

La diagnosi differenziale con la C-J è fatta soprattutto sulla base della rapidità con cui evolve il quadro clinico.

# Le TSE dell'uomo

## KURU

- Tipica della popolazione della Nuova Guinea dovuta ad atti di cannibalismo rituale cioè gli abitanti si cibavano del cervello di familiari defunti
- Alla fine degli anni '70, l'80% della popolazione (cioè tutti, soprattutto i bambini) moriva di kuru, patologia estremamente atassica con demenza (erano dementi felici) che però evolve in coma



# Come si trasmettono i prioni?

- **Trasmissione genetica**
- **Trasmissione iatrogena:** trapianti di cornea, elettrodi stereotassici (cioè elettroencefalografici profondi), ormone della crescita e gonadotropine umane
- **Trasmissione alimentare:** BSE e trasmissione di kuru nella popolazione umana attraverso il cannibalismo rituale

# TSE

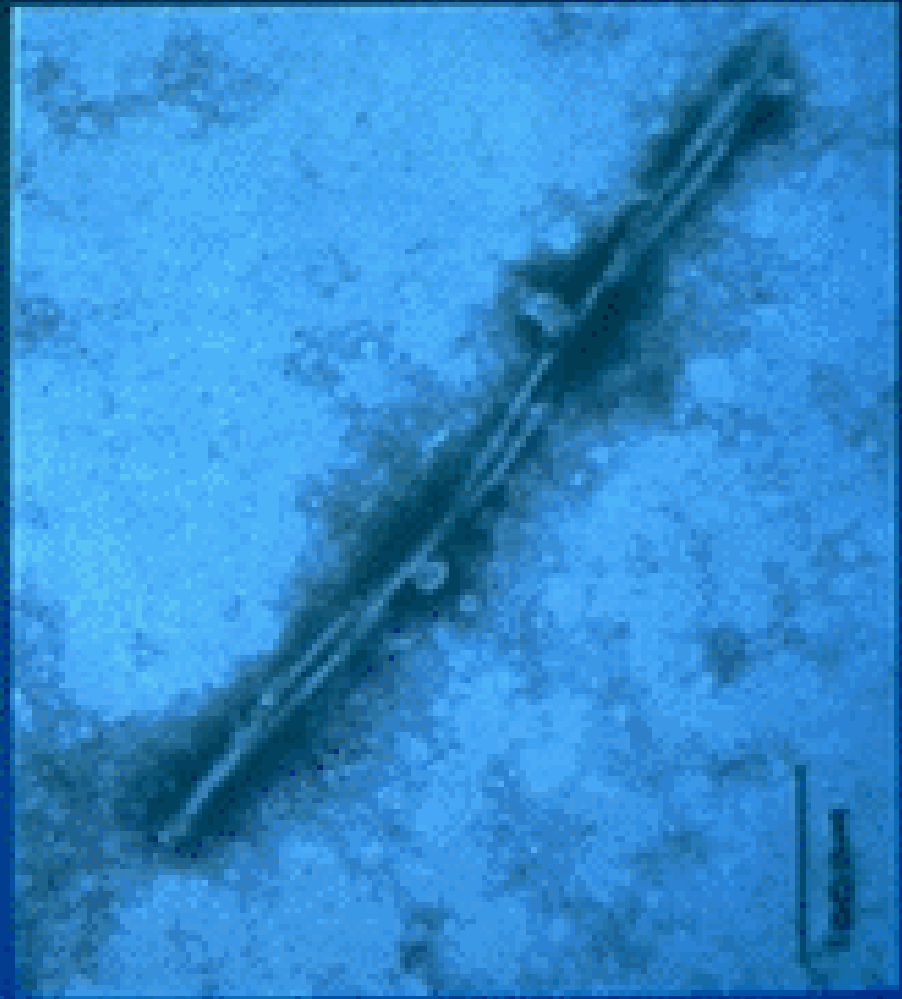
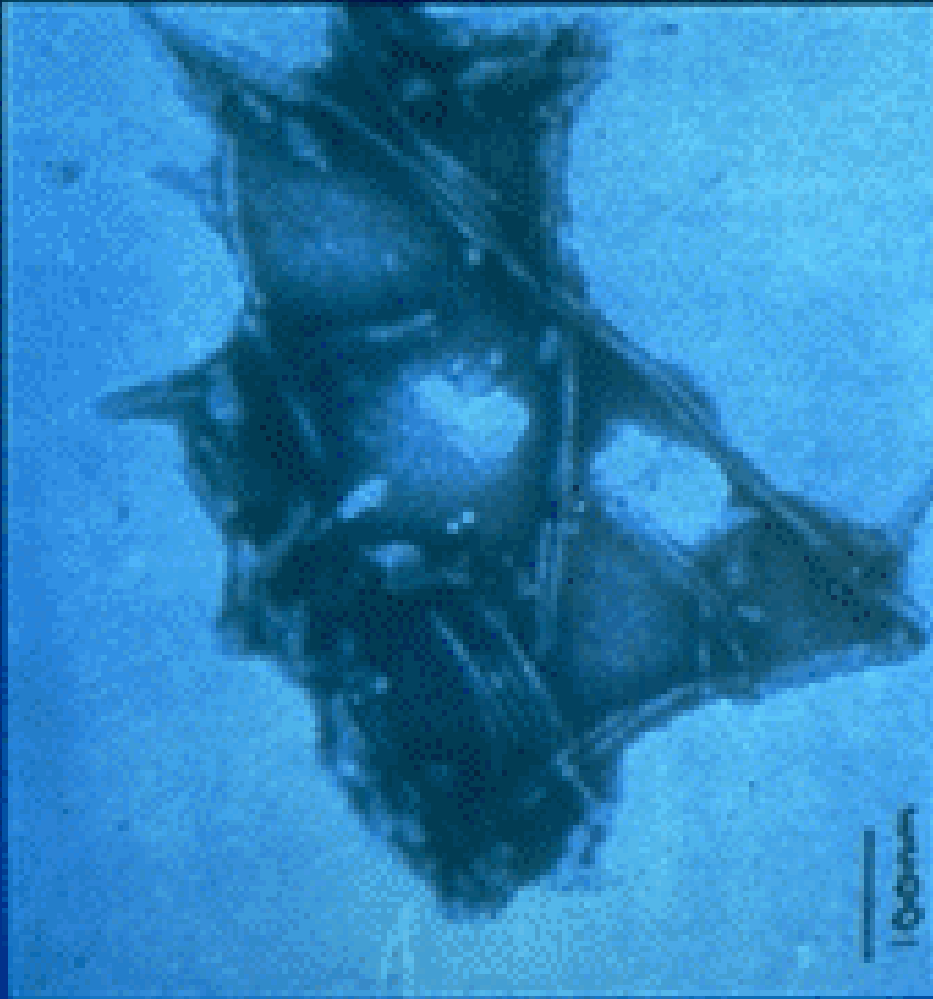
Classificabili tra le amiloidosi cerebrali,....  
conosciute anche con la denominazione di amiloidosi  
cerebrali trasmissibili.

Tale denominazione deriva dal deposito intracellulare, nei  
neuroni, di una particolare proteina amiloidea, *la PrPsc (da  
Scrapie-associated Prion Protein),*

## ... ancora sulle caratteristiche comuni delle TSE

- Presenza della proteina denominata PrP
- Si tratta di una glicoproteina del peso molecolare di 27-30 kDa
- Al M.E. presenta forma bastoncellare
- Nel genoma cellulare di tutti i vertebrati è presente il gene Prnp codificante per la proteina PrP cellulare

# La PrP al microscopio elettronico

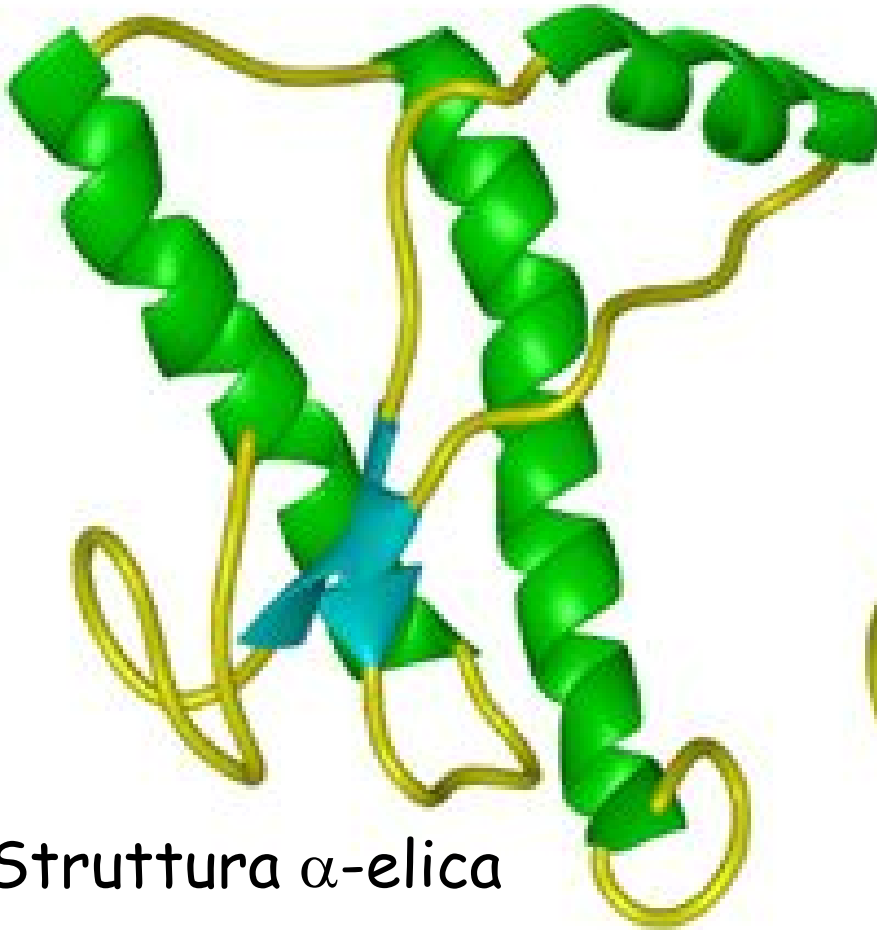


# TSE: malattie sostenute da prioni

- Se prendiamo il cervello di un topolino affetto da encefalopatia, lo omogeniamo e lo inoculiamo nel cervello di un topolino sano questo in breve tempo si ammala della stessa malattia, diviene demente e muore.
- Se prendiamo l'omogenato cerebrale infetto, lo sottoponiamo in laboratorio a procedure che inattivano qualsiasi acido nucleico ( come i raggi UV ), e poi lo inoculiamo in un topolino sano questo si ammala.
- Se prendiamo, invece, l'omogenato cerebrale infetto e lo sottoponiamo a metodiche di denaturazione delle proteine ( e non a raggi UV ), il topolino ricevente l'inoculo infetto sottoposto a denaturazione non si ammala.

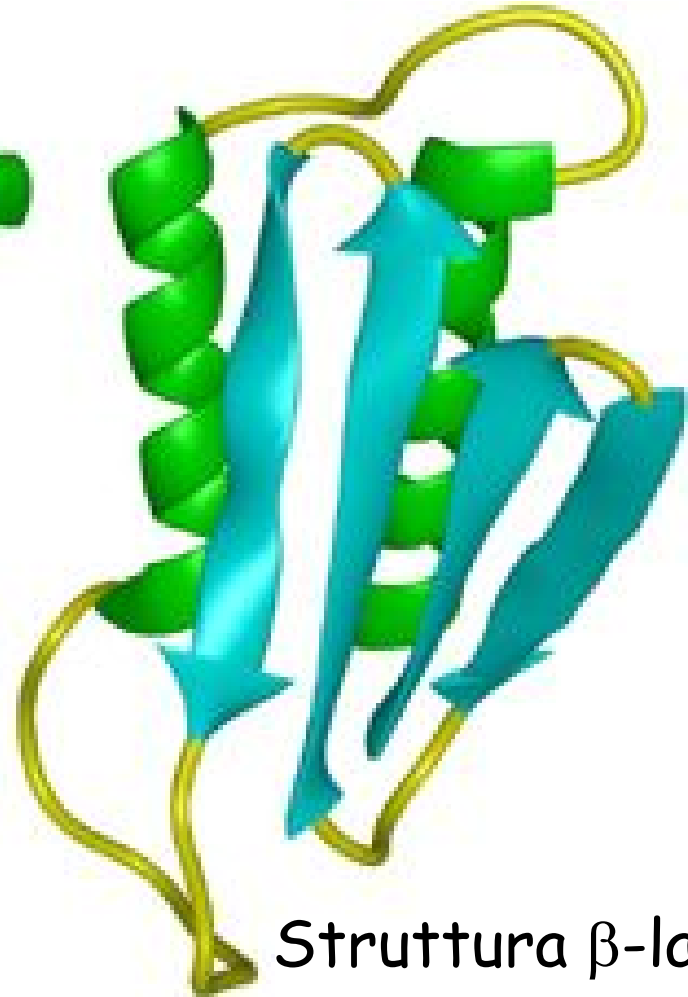
PrP<sup>c</sup>

Viene completamente lisata dal  
Trattamento con proteasi K



PrP<sup>Sc</sup>

La proteasi K non ha  
Alcun effetto



PrP<sup>c</sup>

Viene completamente lisata dal  
Trattamento con proteasi K

PrP<sup>Sc</sup>

La proteasi K non ha  
Alcun effetto

Dunque ciò che le differenzia è la struttura  
secondaria, l'organizzazione tridimensionale della  
proteina che è responsabile della funzione.

Dunque alla base c'è una mutazione che determina  
la sostituzione di uno o più aminoacidi che porta  
ad un cambiamento della struttura della proteina.

Struttura  $\alpha$ -elica

Struttura  $\beta$ -lamina

# Il prione quale agente infettante

- L'informazione è trasportata solo dalla proteina infettante cioè dalla PrP<sup>Sc</sup>
- Il meccanismo d'azione consiste nella capacità della PrP<sup>Sc</sup> di trasformare la PrP cellulare in quella anormale (probabile mutazione genetica sul gene Prnp)
- Nucleo di aggregazione di PrP<sup>Sc</sup> su cui si accumulerebbe PrP<sup>C</sup>



# Il prione quale agente infettante

Quindi la proteina prionica patologica PrP<sup>Sc</sup> ha la capacità intrinseca di legarsi alla proteina analoga dell'ospite e convertirla a sua immagine e somiglianza.

Sicuramente la proteina prionica della pecora ha incontrato quella del nostro cervello ma non è riuscita a legarsi ad essa e questo perché tra la nostra PrP e quella della pecora non c'è omologia di sequenza cosa che invece c'è tra la nostra PrP e quella della mucca.

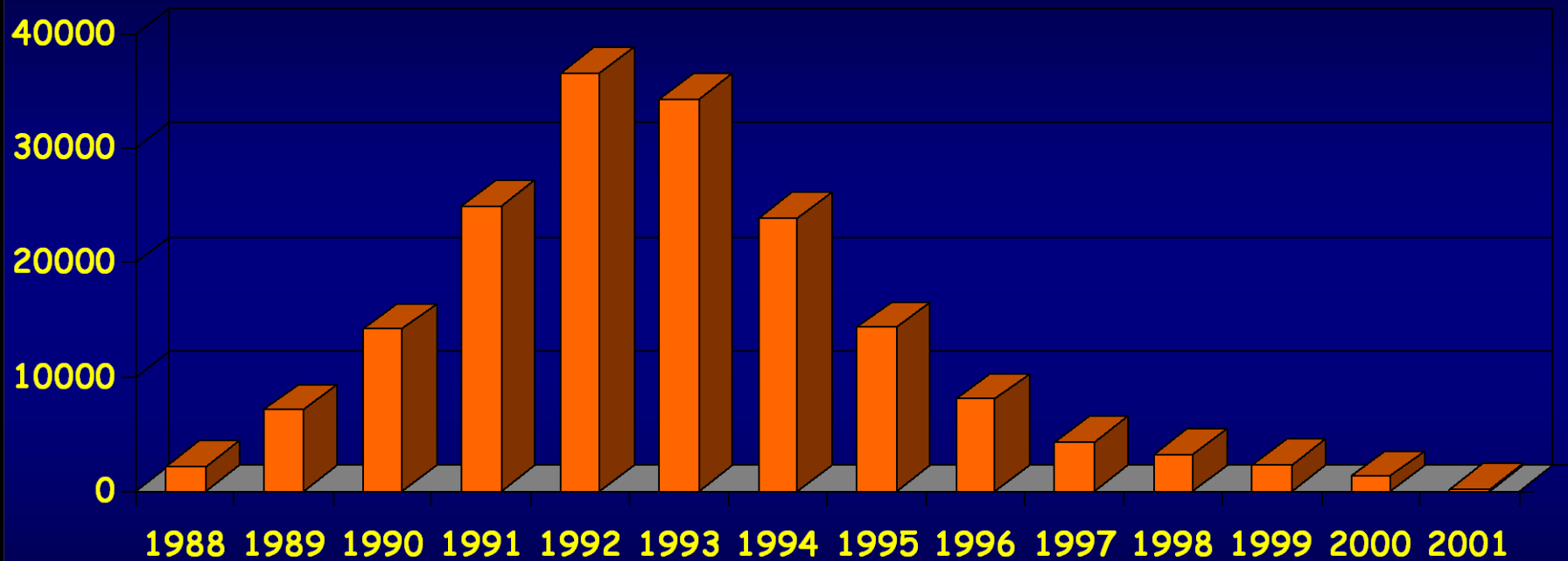
La mucca presenta una PrP con sequenza aminoacidica che differisce da quella della pecora solo 8-9 aa, e da quella dell'uomo 8aa.

La differenza della sequenza della PrP fra uomo e pecora è, invece, di 22 aa → si parla in questo caso di barriera di specie cioè fra una specie ed un'altra ci sono delle differenze.



# LA BSE e la nvCJD

# La BSE in Gran Bretagna (MAFF)



*n° 177.817 casi in n° 35.158 allevamenti*

# Come è comparsa la BSE?

- Non è ancora stato chiarito del tutto
- Secondo alcuni AA. si è diffusa da pecore infette da scrapie o BSE



MA



- i ceppi di BSE sono diversi da quelli della scrapie, e poi la barriera di specie?
- secondo altri AA. è originata dai bovini come forma mai diagnosticata e a carattere sporadico

I mangimi rappresentano,  
comunque, la sorgente di infezione

*La semplice norma di evitare  
ai ruminanti la somministrazione  
delle farine di carne  
tenderà nel tempo a ridurre  
l'incidenza della malattia!!!*

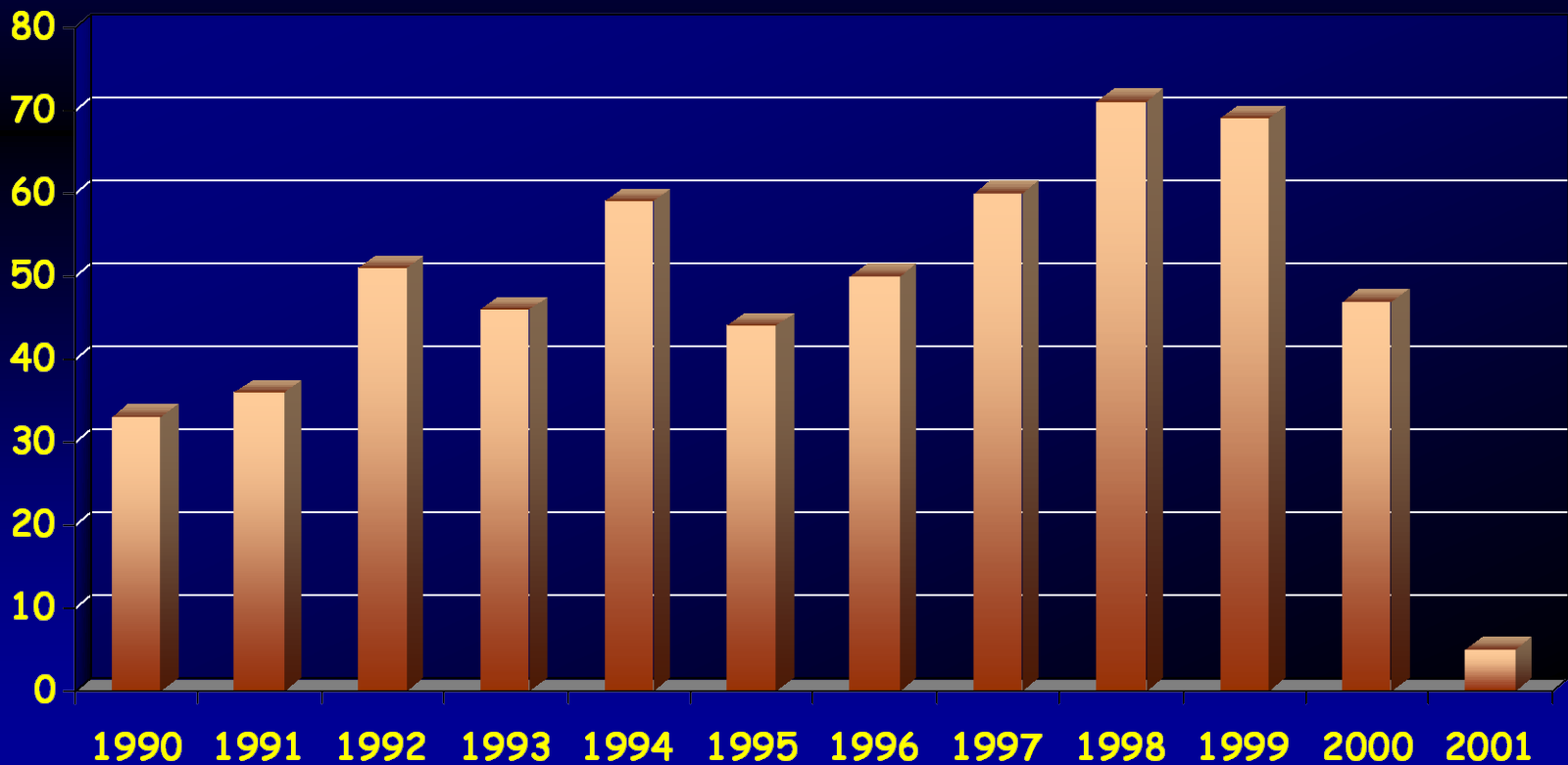
*Le modificazioni apportate  
ai metodi di preparazione  
dei mangimi prodotti con  
le frattaglie dei ruminanti  
(anni '70) sono all'origine  
dell'inizio dei focolai di malattia!!*

# SINTOMI BSE

- Periodo d'incubazione variabile: mesi, anni
- Sintomi prodromici:
  - Stato di ansietà, di paura e di aggressività
- Sintomi classici:
  - Barcollamento, difficoltà nella deambulazione, tremori alla testa, dimagrimento, decubito, decesso
- Decorso: 2 settimane - 6 mesi

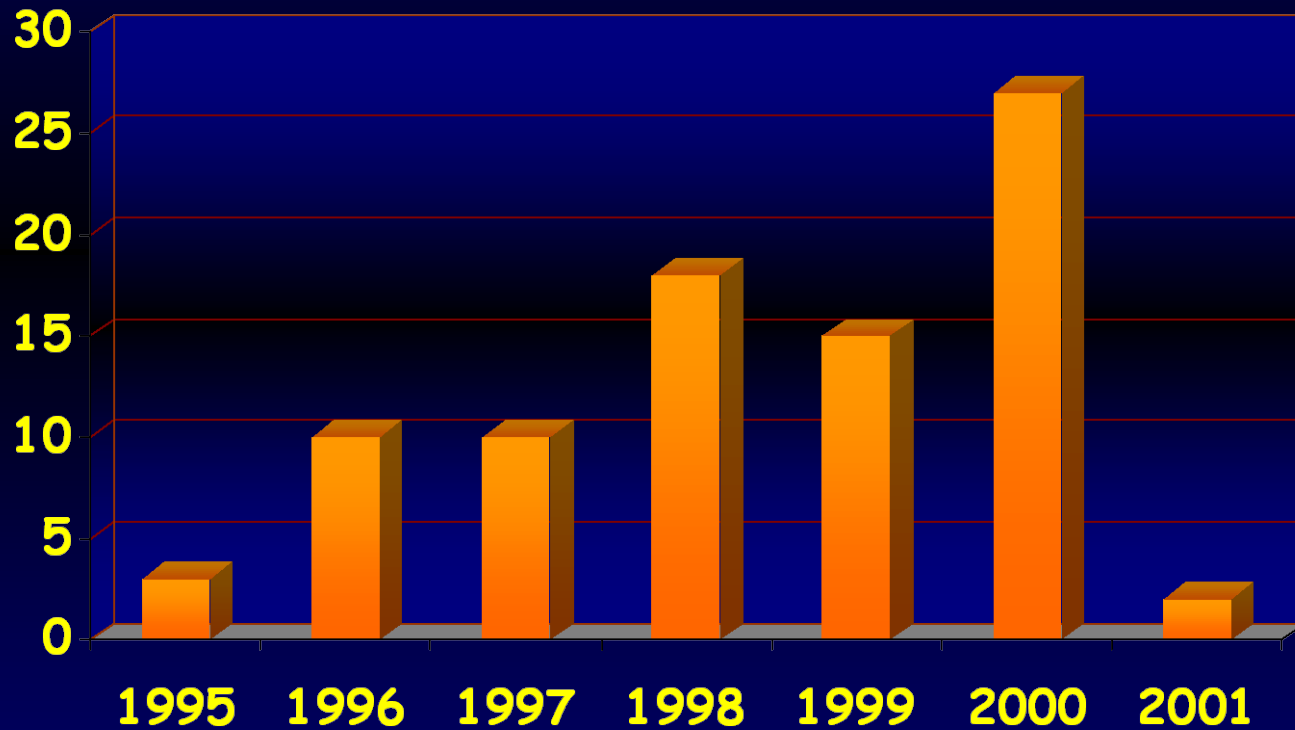
# La CJD in Gran Bretagna

■ CJD



# nvCJD in GB

(dati della CJD Surveillance Unit)





# La CJD e la nvCJD

## CJD

- Colpiti gli anziani
- Disturbi della memoria
- Atassia, mioclonie
- EEG tracciato con onde lente trifasiche
- Decesso in 6-8 mesi

## nvCJD

- Colpiti i giovani
- Demenza progressiva
- Atassia, mioclonie
- EEG tipico
- Decesso >1 anno

# Il legame tra BSE e nvCJD

- MARZO 1996
  - Comparsa della nvCJD
- GIUGNO 1996
  - nvCJD può essere riprodotta nel macaco dopo inoculazione di BSE-agent
- OTTOBRE 1996
  - Il profilo biochimico della PrP di nvCJD è diverso da quello della CJD
- OTTOBRE 1997
  - Dimostrazione che l'agente eziologico della nvCJD è uguale a quello della BSE

# Come l'uomo s'infetta?

Domanda ancora priva di una risposta definitiva

Ipotesi più probabile:

Presenza nella catena alimentare dell'uomo di tessuti provenienti da bovini infetti e contenenti alte dosi di prioni

# Quali sono i tessuti a rischio?

ALTO	MEDIO	BASSO	NON MISURABILE
Encefalo	Ileo	Colon distale	Muscoli scheletrici
Midollo spinale	Linfonodi	Mucosa nasale	Cuore
	Colon prox	Nervo sciatico	Coaguli sanguigni
	Milza	Fegato	Cute
	Amigdale	Polmone	Ovaio, utero
	Dura madre	Pancreas	Testicoli, rene
	Epifisi	Timo	Gh. Salivari
	Placenta, LCR		Saliva, tiroide
	Ipofisi, surrenali		Urina, feci, siero, bile

# Si può predire quanti futuri casi di nvCJD vi saranno?

- Al giorno d'oggi non si ha a disposizione alcuno strumento per rispondere a questa domanda
- Ciò probabilmente perché la malattia si manifesta solo in alcune persone per motivi a tutt'oggi sconosciuti

# Sorveglianza epidemiologica nei confronti della BSE

- Secondo l'OIE (Office International des Epizooties), principale organizzazione mondiale che fissa le condizioni sanitarie per le transazioni commerciali di animali e prodotti in tutto il mondo:
  - 1) paesi a rischio trascurabile
  - 2) paesi a rischio controllato
  - 3) paesi a rischio sconosciuto.

# Sorveglianza epidemiologica nei confronti della BSE

- L'Italia è stata classificata in categoria 2. In tale categoria sono raccolti i paesi che pur essendo stati esposti a fattori di rischio quali l'introduzione di bovini da paesi in cui la BSE era presente o di farine di carne, hanno messo in atto misure per gestire e controllare la diffusione della malattia sul proprio territorio.

# Sorveglianza epidemiologica nei confronti della BSE

Il regolamento CE n. 999/2001 individua 5 capisaldi sui cui concentrare le misure di sorveglianza:

- 1) misure di sorveglianza sui bovini;
- 2) misure di eradicazione negli allevamenti colpiti dalla malattia;
- 3) misure di controllo sui mangimi;
- 4) obbligo di eliminazione di materiale specifico a rischio (MRS) nei macelli;
- 5) classificazione dei paesi in funzione del rischio BSE.



# Sorveglianza epidemiologica nei confronti della BSE

La sorveglianza viene distinta in "passiva" e "attiva"

- Per sorveglianza "passiva" si intende principalmente la notifica da parte di tutti gli operatori del settore di un capo bovino sospetto di malattia (presenza di sintomi neurologici)
- In caso di denuncia, il veterinario "ufficiale" della ASL è chiamato ad esaminare il capo sospetto che se clinicamente confermato, viene macellato e sottoposto alle prove diagnostiche.

# Sorveglianza epidemiologica nei confronti della BSE

- La sorveglianza "attiva" si basa sulla esecuzione di specifici test diagnostici definiti rapidi perché in grado di rispondere entro 24-48 ore, su campione di tessuto prelevato da bovini di età pari e superiore a 48 mesi.
- La diagnosi infatti si effettua solo sul tronco encefalico (obex) prelevabile solo dopo l'abbattimento o la macellazione del soggetto
- Attualmente i test rapidi vengono eseguiti su tutti i bovini morti in azienda, macellati d'urgenza e regolarmente macellati di età pari e superiore a 48 mesi.