

Prionske bolesti u životinja i zoonotski potencijal

Glutz, Elizabeta

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:969197>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-09**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET

Elizabeta Glotz

Prionske bolesti u životinja i zoonotski potencijal

Diplomski rad

Zagreb, 2022.

Zavod za mikrobiologiju i zarazne bolesti s klinikom
Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Predstojnik: izv. prof. dr. sc. Vilim Starešina

Mentor: izv. prof. dr. sc. Vilim Starešina

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. Doc. dr. sc. Matko Perharić
2. Izv. prof. dr. sc. Suzana Hađina
3. Izv. prof. dr. sc. Vilim Starešina
4. Izv. Prof. dr. sc. Josipa Habuš, zamjena

Zahvala

Zahvaljujem se svojoj obitelji, tati Zvonku, mami Lidiji i bratu Gabrielu na neizmjerljivoj podršci i pomoći tijekom mog obrazovanja. Hvala im što su uvijek vjerovali u moj uspjeh i ponosili se sa do tad ostvarenim postignućima. Bili su mi veliki oslonac i uzor sve ove godine. Hvala mami i tati od kojih sam naslijedila marljivost, upornost i ljubav prema životinjama i prirodi s obzirom da sam odrasla na farmi. Hvala mom bratu mag. Chem., koji me uveo u svijet znanosti. Iz tog razloga im posvećujem ovaj diplomski rad jer bez njih ne bi bio moguć.

Neizmjerljivo sam zahvalna i svom dečku Dominiku Rendiću, s kojim su mi studentski dani bili ljepši i veseliji. Hvala mu što je uvijek bio uz mene, podržavao me u mojim odlukama, vjerovao u mene i znao uvijek reći prave riječi kad mi je bila potrebna utjeha. Hvala mu na svakom zajedničkom učenju, na predivnim razgovorima o kolegijima i veterini i što će mi uvijek biti najdraži konzultant.

Hvala mojim kolegicama i prijateljicama Luciji Grganović i Mariji Fabac što su bile uz mene tijekom mog akademskog obrazovanja, hvala i njima na svakom zajedničkom učenju, na svakoj podršci i pomoći i mnogobrojnim zajedničkim kavama.

Zahvaljujem djelatnicima Veterinarskog fakulteta na radu i trudu da mi prenesu sva znanja i vještine koje posjeduje doktor veterinarske medicine.

Zahvaljujem i djelatnicima Veterinarske stanice Nova Gradiška, što su mi otvorili svoja vrata, te mi omogućili da od njih učim i sudjelujem u radu te u njihovoj stanici odrađujem stručnu praksu.

Hvala mom mentoru, izv. prof. dr. sc. Vilimu Starešini koji mi je pomagao u izradi ovog rada.

Popis priloga

Tablica 1. Prikaz broja potvrđenih slučajeva GSE- a u periodu od 1991. do 2020. godine. (Preuzeto sa službene stranice Uprave za veterinarstvo)

Slika 1. “Cartoons“ prikaz a) PrP^c proteina i b) PrP^{sc} protein, plavo su obojane α zavojnice dok su crvenom bojom prikazane β ploče. Strukture preuzete sa protein data bank PDB DOI: 10.2210/pdb1DX0/pdb

Slika 2. Krava u široko postavljenom stavu i pogrbljenih leđa. (preuzeto sa <https://www.cdc.gov/prions/bse/about.html>)

Slika 3. Uznapredovali slučaj GSE-a, životinja leži i ne može više ustati. (preuzeto sa [https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Microbiology/Book%3A_Microbiology_\(Bundles\)/15%3A_Diseases/15.6%3A_Fungal_Protzoan_Prion_and_Other_Diseases_of_the_Nervous_System/15.6D%3A_Bovine_Spongiform_Encephalopathy](https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Microbiology/Book%3A_Microbiology_(Bundles)/15%3A_Diseases/15.6%3A_Fungal_Protzoan_Prion_and_Other_Diseases_of_the_Nervous_System/15.6D%3A_Bovine_Spongiform_Encephalopathy))

Slika 4. Profil ovce bolesne od grebeža. (preuzeto sa <https://sites.duke.edu/superbugs/module-6/prions-mad-cow-disease-when-proteins-go-bad/introduction/>)

Slika 5. Koza zaražena grebežom. (Kettler, 2020.)

Slika 6. Histološki nalaz mozga zdrave krave (KELLY, 2020.)

Slika 7. Histološki nalaz mozga krave oboljele od GSE-a (JENNY, 2020.)

Slika 8. A) Histološki prikaz normalnog mozga. B) Histološki prikaz mozga ovce uginule od grebeža. (CRAIGHEAD, 2000.)

Slika 9. Patohistološki prikaz mozga žene stare 52 godine zaražene s Creutzfeldt-Jakobovom bolesti - pločice floridnog tipa (KOPP i sur., 1996.)

POPIS KRATICA

ELISA - imunoenzimni test

GALT - limfno tkivo sluznice crijeva

GSE - goveđa spongiformna encefalopatija

i/cer - intracerebralna aplikacija

mmolL⁻¹ - mol, osnovna mjerna jedinica za množinu tvari

nm - nanometar

nvCJD - nova varijanta Creutzfeldt-Jakobove bolesti

OIE - The World Organisation for Animal Health, Svjetska organizacija za zdravlje
životinja

Prp^c - stanični, proteaza rezistentni protein, prion protein

Prp^{sc} - scrapie protein, djelomično rezistentan na proteazu

SAF - tzv. scrapie-associated fibrile

SIP - scrapie incubation period

s/c - potkožna aplikacija

TSE - transmisivna spongiformna encefalopatija

% - postotak

SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
2. Prionske bolesti kroz povijest.....	2
2.1. Općenito.....	2
2.2. Područje Hrvatske.....	4
3. Etiologija prionskih bolesti.....	6
4. Epizootiologija.....	8
4.1. Goveđa spongiformna encefalopatija.....	8
4.2. Grebež.....	9
5. Patogeneza.....	12
5.1. Goveđa spongiformna encefalopatija.....	12
5.2. Grebež.....	12
6. Klinička slika.....	14
6.1. Goveđa spongiformna encefalopatija.....	14
6.2. Grebež.....	16
7. Dijagnostika.....	19
7.1. Goveđa spongiformna encefalopatija.....	19
7.2. Grebež.....	20
8. Patološki nalaz.....	22
9. Prevencija.....	24
10. Zoonotski potencijal.....	27
10.1. Goveđa spongiformna encefalopatija.....	27
10.2. Grebež.....	29
11. Zaključci.....	30
12. Literatura.....	31
13. Životopis.....	33
14. Sažetak.....	34
15. Summary.....	35

1. UVOD

Prijenosne spongiformne encefalopatije (TSE) skupina su neurodegenerativnih bolesti više vrsta životinja i čovjeka. Izrazito su rijetke, a poznate su po karakterističnim neurološkim simptomima, koje se pojavljuju nakon duge inkubacije od nekoliko mjeseci ili godina te uvijek završavaju letalno. Uzročnik prijenosnih spongiformnih encefalopatija je prion, odnosno proteinska zaraza čestica, koja nastaje mutacijom PRPN gena, koji kodira kod za stanični sialoglikoprotein -stanični proteaza rezistentni protein (Prp^c), koji se normalno nalazi u stanicama središnjeg živčanog sustava, u neprirodnu izoformu Prp^{sc}, odnosno scrapie protein. Prioni su ujedno i najmanje zarazne čestice veličine 2 do 3 nm (RADOSTITS i sur., 2009).

U TSE spadaju scrapie (grebež) u ovaca, spongiformna encefalopatija jelena, prijenosna encefalopatija američke vidrice, zatim goveđa spongiformna encefalopatija od koje oboljevaju goveda, koja se smatra i zoonozom jer kod čovjeka uzrokuje bolest poznatu pod nazivom nova varijanta Creutzfeldt-Jakobove bolesti. Još jedna TSE od koje oboljevaju ljudi poznata je pod nazivom kuru (RADOSTITS i sur., 2009). Ove bolesti imaju zajednička histološka obilježja, vakuolizaciju neurona, pa tako moždano tkivo pod mikroskopom izgleda kao spužva, po čemu je ova skupina i dobila ime. Odlikuju ih i karakteristični klinički simptomi poput inkoordinacije, hiperestezije, svrbeža i ostalih progredirajućih promjena u ponašanju i kretanju (ALDRIGE i sur., 1988).

Najpoznatija epizootija TSE svakako je ona iz 1985. godine koja je izbila na jugu Engleske kad su oboljela holštajn-frizijska goveda zbog hranjenja mesno koštanim brašnom podrijetlom od ovaca i ovaca uginulih od grebeža. S obzirom da se klinička slika nije mogla povezati niti s jednom do tada poznatom bolesti goveda, javnost ju je ubrzo prozvala bolest lude krave ili kravlje ludilo zbog vrlo izraženih neuroloških simptoma (ANDREWS i sur., 2004).

2. PRIONSKE BOLESTI KROZ POVIJEST

2.1. Općenito

Goveda spongiformna encefalopatija prvi puta je opisana 1985. godine u Velikoj Britaniji gdje se pojavio prvi poznati klinički slučaj na jugu Engleske u grofoviji Kent. Bolest se pojavila u holštajn-frizijskih goveda starosti od 3 do 6 godina te se sporo, ali uporno širila na stada mliječnih krava što je rezultiralo velikom epizootijom u kasnim 1980-ima. Izbijanje epizootije u svezi je s hranjenjem teladi peletima, u dobi od 1 do 3 mjeseci, koji su sadržavali mesno i koštano brašno podrijetlom od preživača i to prvenstveno ovaca oboljelih od grebeža. Iako je grebež u Engleskoj poznat već 250 godina smatra se da je u 1980-ima povećanu incidenciju grebeža uzrokovala povoljnija cijena ovaca čime je porastao broj nacionalnih stada ovaca i to za 16 %, a u nizinskim krajevima za 19 %. Osim porasta broja ovaca, porastao je i broj goveda pa se na istim gospodarstvima počelo držati zajedno ovce i goveda što je također dovelo do porasta incidencije na tom području s obzirom da se grebež može prenijeti preko kontaminiranih pašnjaka. Godišnja incidencija dosegla je svoj vrhunac 1992. godine, a od tada je zabilježen samo pad s obzirom da je 1988. godine zabranjena uporaba mesno koštanog brašna u prehrani preživača.

1998. godine bolest se prvi puta pojavila u Sjevernoj Irskoj, a samo godinu dana kasnije i u Republici Irskoj. Epidemiološkim istraživanjem utvrđeno je da je izvor zaraze u obje zemlje bilo mesno koštano brašno uvezeno iz Velike Britanije.

Na Europskom kontinentu bolest se pojavila 1990. godine u Švicarskoj, a do 1995. godine prijavljena je i u Portugalu, Njemačkoj, Francuskoj, Danskoj i na Falklandskim otocima. U državama članicama Europske unije je tijekom 1990-tih prijavljeno nekoliko sporadičnih slučajeva, no smatra se da je bolest u ovoj regiji bila raširenija nego što je bilo prijavljenih slučajeva i da je stoka s tipičnim kliničkim znakovima ili uginula stoka bila pogrešno dijagnosticirana.

Prvi prijavljeni slučaj u Kanadi bio je 1993. godine i to kod goveda uvezanih iz Velike Britanije, dok je prvi slučaj kanadskih goveda ustanovljen 2003. godine u Alberti, a 2005. godine prijavljena su samo još 2 slučaja u Kanadi. Prvi slučaj bolesti u Sjedinjenim Američkim Državama prijavljen je 2005. godine.

Nakon što je Švicarska 1999. godine uvela obavezano testiranje western blot metodom sve uginule stoke, stoke zaklane iz nužde te stoke zaklane na klaonicama, nadzor i kontrolu su ubrzo uvele sve države članice Europske unije. Sustavom nadzora utvrđeno je da je ukupan broj prijavljenih slučajeva govede spongiformne encefalopatije u svijetu u periodu od 1991. godine do 2020. godine iznosio 190 675, od čega je najveći broj prijavljenih slučajeva bio u Ujedinjenom Kraljevstvu i to 184 595 slučajeva što je prikazano u Tablici 1.

Tablica 1. Prikaz broja potvrđenih slučajeva GSE- a u periodu od 1991. do 2020. godine

Zemlja	Godina						Ukupno
	1991. - 2015.	2016.	2017.	2018.	2019.	2020.	
AUSTRIJA	8						8
BELGIJA	133						133
ČEŠKA	30						30
NJEMAČKA	421						421
DANSKA	16						16
GRČKA	1						1
ŠPANJOLSKA	813	1	3		2	1	820
FINSKA	1						1
FRANCUSKA	1 000	4	2	3	4	2	1 015
IRSKA	1 660		1			1	1 662
ITALIJA	147						147
LUKSEMBURG	3						3
NIZOZEMSKA	88						88
POLJSKA	74				1		75
PORTUGAL	1 086						1 086
RUMUNJSKA	2						2
ŠVEDSKA	1						1
SLOVENIJA	9						9
SLOVAČKA	27						27
Ukupno EU27	5 520	5	6	3	7	4	5 545
Ujedinjeno Kraljevstvo	184 594			1			184 595
Ukupno EU27 i Ujedinjeno Kraljevstvo	190 114	5	6	4	7	4	190 140
BRAZIL	2						3
KANADA	20						20
IZRAEL	1						1
JAPAN	36						36
LIHTENŠTAJN	2						2
NORVEŠKA	1						1
ŠVICARSKA	465					1	466
SJEDINJENE AMERIČKE DRŽAVE	4		1	1			6
Ukupno druge zemlje	531	0	1	1	1	1	535
Ukupno	190 645	5	7	5	8	5	190 675

(prema UPRAVI ZA VETERINARSTVO, 2020.).

Grebež (eng. *Scrapie*) je, za razliku od goveđe spongiformne encefalopatije, poznat od 18. stoljeća, a prvi puta se spominje u Velikoj Britaniji 1732. godine. Iako se grebež u Velikoj Britaniji pojavljivao enzootski više od 250 godina, pravo stanje incidencije nije poznato zbog toga što farmeri nisu prijavljivali bolest zbog straha da neće moći prodati proizvode te zbog nepoznavanja samih činjenica kako se bolest može iskorijeniti i kako spriječiti njen nastanak. Istraživanje iz 1988. godine pokazuje da je jedna trećina stada ovaca bilo zaraženo, a u tim stadima godišnja incidencija se kretala od 0.4 do 10 slučajeva na 100 ovaca, uz srednju vrijedost od 1.1 slučaj na 100 ovaca godišnje. Istraživanje iz 1998. u Engleskoj pokazalo je da je samo 13 % farmera koji su imali sumnju na grebež prijavili tu sumnju nadležnim tijelima. Iz prethodno navedenih razloga, a i zbog toga što u to vrijeme nije bilo standardiziranih testova za utvrđivanje infekcije kod ovaca ili u stadima, prava prevalencija bolesti unutar zemlje i između zemalja nije poznata (RADOSTITS i sur., 2009).

Grebež se enzootski, osim u Ujedinjenom Kraljevstvu, pojavljivao u Europi i Sjevernoj Americi. Bolest se u Europi pojavila 1779. godine i to u Njemačkoj, zatim 1810. godine u Francuskoj, 1966. godine se pojavila u Belgiji, u Mađarskoj 1964. U Bugarskoj je bolest utvrđena 1970. godine kod suffolske ovce uvezene iz Engleske. Grebež koza prijavljen je prvi puta u Švicarskoj 1970. godine. U Sjedinjenim Američkim Državama bolest je uvezena 1947. godine, a u periodu od 1947. do 1992. godine utvrđena je u 657 stada te u 39 država (PUGH I BAIRD, 2002).

Nakon Drugog svjetskog rata, uvozom iz enzootskih područja, bolest je izbila u Australiji, Novom Zelandu, Indiji, Bliskom Istoku, Japanu i Skandinaviji. Australija i Novi Zeland su strogim mjerama kontrole uvoza i karantene ubrzo stekli status države slobodne od grebeža.

2.2. Područje Hrvatske

Na području Republike Hrvatske do sada nije potvrđen niti jedan slučaj goveđe spongiformne encefalopatije niti klasičnog grebeža. Atipični grebež ovaca nije zarazna bolest već neurodegenerativna bolest starijih ovaca koja se javlja sporadično te je u Republici Hrvatskoj do sada utvrđeno 6 slučajeva atipičnog grebeža u ovaca.

Godišnjom Naredbom o mjerama zaštite zdravlja životinja od zaraznih i nametničkih bolesti i njihovom financiranju propisuje se način praćenja i nadziranja

grebeža i goveđe spongiformne encefalopatije. Republika Hrvatska od 2014. godine posjeduje status zemlje „zanemarivog“ rizika u odnosu na GSE dodijeljen od strane OIE- a.

3. ETIOLOGIJA PRIONSKIH BOLESTI

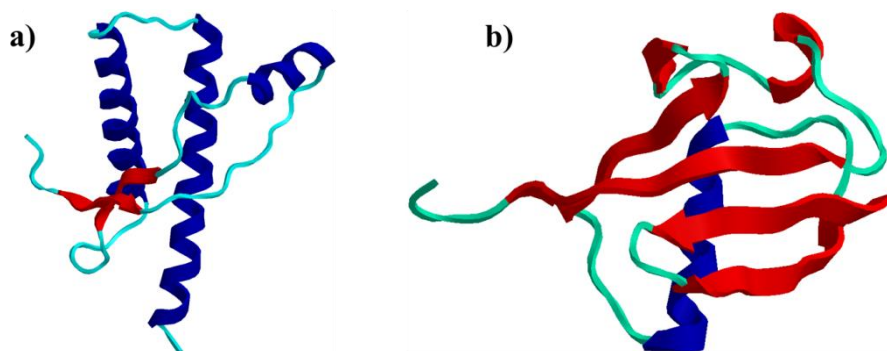
Prioni su proteinske infektivne čestice koji se sastoje od proteinskih agregata pogrešno savijenih staničnih prion proteina (Prp^c). Prionski protein je glikoprotein sastavljen od 230 aminokiselina, a vezan je preko glikofosfatidilinozitolne veze na vanjsku stranu stanične membrane neurona. Iako se Prp^c pripisuje utjecaj na nekoliko procesa u središnjem živčanom sustavu, njegova točna fiziološka funkcija još uvijek nije u potpunosti razjašnjena.

Proteini se konstantno presavijaju u složene strukture koje su predodređene slijedom aminokiselina tog proteina koje kodira gen, u procesu koji se sastoji od nekoliko faza. Iz primarne strukture proteini se presavijaju u sekundarnu strukturu, iz sekundarne u završnu tercijarnu strukturu, te nastaje pravilno presavijeni protein. Ponekad tijekom presavijanja proteina nastanu greške te može nastati deformirani, odnosno pogrešno presavijen protein, koji zatim podliježe procesu popravka uz pomoć popratnih molekula, chaperone proteina, koji kataliziraju pretvorbu pogrešno presavinutih proteina u njihove pravilne strukture. Ako pogrešno savijen protein ne bude ispravljen, uz pomoć popratnih molekula, podliježe proteolizi.

Mutacija PRPN gena, koji se nalazi na kromosomu 20, urokuje pogrešno presavijanje prionskog proteina te nastaje neprirodna izoforma, odnosno scrapie protein.

Glavna razlika prirodnog prion proteina i scrapie proteina u njihovoj je sekundarnoj strukturi što je prikazano na Slici 1. Prion protein se sastoji od 43 % alfa uzvojnica i 3 % beta ploča te s obzirom na manji udio beta ploča u građi djelomično je rezistentan na proteazu, što znači da njegovo pogrešno presavijanje može biti ispravljeno. S druge strane scrapie protein se sastoji od 30 % alfa uzvojnica i 43 % od beta ploča zbog kojih je u potpunosti otporan na proteolizu te jednom kad nastane, organizam ne posjeduje mehanizme za njegovo ispravljanje (HUNTER i sur., 1972). Beta ploče, osim što uzrokuju otpornost na djelovanje proteaza, zbog svoje linearne strukture imaju potencijal vezanja za druge proteine koji također sadrže beta ploče što dovodi do vezanja velikog broja proteina i posljedično stvaranja agregata koji se nazivaju amiloidi. S obzirom na veliki potencijal vezanja na druge proteine, zbog velikog udjela beta ploča u građi, scrapie protein se veže i na normalno savijene prion

proteine i transformira ih u neprirodnu izoformu, odnosno u scrapie protein iako mehanizam kojim to postiže još uvijek nije razjašnjen u potpunosti.



Slika 1. Grafički prikaz prirodnog prion proteina i scrapie proteina. a) PrP^c proteina i b) PrP^{Sc} protein, plavo su obojane α zavojnice dok su crvenom bojom prikazane β ploče. Strukture preuzete sa protein data bank PDB DOI: 10.2210/pdb1DX0/pdb

S obzirom na poznate činjenice o nastanku priona, jasno je da ne potiče imunosni odgovor te stoga niti ne oslabljuje reaktivnost domaćina na ostale infekcije. Prion je izrazito rezistentan na vanjske utjecaje, na temperaturu, ultraljubičasto svjetlo, ionizirajuće zračenje te na razne fizikalne i kemijske čimbenike (KIMBERLIN, 1992). Udio vlage, zajedno s temperaturom puno je djelotvorniji od same topline prilikom uništavanja uzročnika. Temperature od -70 do 4°C ne utječu na njegovu infektivnost. Temperatura od 100°C tijekom 30 minuta, ili otopina formala ne denaturiraju protein. Infektivnost mu uništava natrijev hipoklorit, a za sterilizaciju instrumenata preporučuje se autoklaviranje pri $134 - 136^{\circ}\text{C}$ u trajanju od 18 minuta ili u 6 odvojenih ciklusa u trajanja od po 3 minute (DETWILER, 1992).

4. EPIZOOTIOLOGIJA

4.1 Goveđa spongiformna encefalopatija

Goveđa spongiformna encefalopatija nije nasljedna bolest. Na njezinu pojavnost ne utječu ni genetske različitosti domaćina. Nije uočena nikakva pasminska predispozicija s obzirom da od GSE-a jednako oboljevaju sve pasmine goveda. Bolest se jednako pojavljuje tijekom čitave godine, odnosno nema izraženu sezonost. Međutim, s obzirom da je za nastanak GSE-a potrebna izrazito duga inkubacija (2.5 - 8 godina) bolest se ne pojavljuje kod mladih životinja, a najveća incidencija je u goveda starosti od 4 do 5 godina. Najstarije prijavljeno govedo oboljelo od GSE-a je bilo u 15. godini života, a najmlađe govedo do sada zabilježeno s pozitivnim nalazom na GSE imalo je samo 22 mjeseca (ANDREWS i sur., 2004).

Nakon izbijanja epizootije u Ujedinjenom Kraljevstvu 1985. godine provedeno je epidemiološko istraživanje kako bi se utvrdile činjenice o izvoru infekcije te načinu širenja bolesti. Epizootiološkim istraživanjem utvrđeno je da su izvor infekcije za sva oboljela goveda bila peletirana hrana. Pelete su sadržavale mesno koštano brašno podrijetlom od preživača pa tako i ovaca uginulih od grebeža. S obzirom da je GSE klinički i histopatološki jako nalikovala grebežu ovaca, bolest je brzo dovedena u svezu s grebežom te se pojavnost GSE-a mogla očekivati u svim zemljama gdje se pojavljuje i grebež.

Epidemiološkim istraživanjem nije utvrđen značajan horizontalni ili vertikalni prijenos bolesti u teladi. Iako istraživanje pokazuje da je moguć minimalni horizontalni prijenos unutar grupe teladi koja je rođena u isto vrijeme, odnosno teladi iste generacije.

Na Novom Zelandu provedena su istraživanja o mogućem riziku prijenosa GSE-a embriotransferom.. Premda je istraživanjem utvrđen izostanak vertikalnog prijenosa bolesti, ipak se smatra da kod teladi oteljenih od zaraženih krava postoji povećan rizik od oboljenja te da je rizik veći što je krava u uznapredovaloj fazi bolesti. (CRANWELL i sur., 1988).

Eksperimentalno je moguće izazvati bolest u raznih vrsta životinja. Oralnom i intracerebralnom inokulacijom moguće je izazvati bolest u krava, ovaca, koza, jelena i

laboratorijskih miševa, dok kod svinja do razvoja bolesti neće doći nakon oralne konzumacije inficiranog mozga.

Eksperimentalno je dokazano da su mozak, leđna moždina, retina, distalni ileum, koštana srž, trigeminalni živac i podjezični limfni čvor, infektivna tkiva za laboratorijske životinje i krave. Druga tkiva poput visceralnih organa, mišića i vezivnog tkiva, koji se koriste u ljudskoj prehrani, nisu izazvali bolest u miševa, odnosno nije dokazana infektivnost tih tkiva. Infektivnost nije dokazana niti u mlijeku.

4.2. Grebež

Za razliku od GSE-a, na pojavu grebeža značajno utječe genetska različitost domaćina. Iako od grebeža oboljevaju gotovo sve pasmine ovaca postoji značajna pasminska i individualna razlika u osjetljivosti. Osjetljivost je u potpunosti određena genetikom. Otkriveno je da su geni koji sintetiziraju PrP^c polimorfni na kodonima broj 136, 154 i 171, što znači da mogu stvoriti više različitih aminokiselina. Kodon broj 136 kodira aminokiseline alanin ili valin, kodon 154 histidin ili arginin, a kodon 171 je za glutamin, arginin, histidin ili lizin (NUSSBAUM i sur., 1975). Ovce koje su na 171. mjestu u bjelančevini imale glutamin ili histidin pokazale su se otpornijima na scrapie od onih koje su imale ostale aminokiseline (MARKOVIĆ i MARKOVIĆ, 2004). Dokazano je da su ovce, koje na alelima imaju kodon za alanin na 136. mjestu i arginin na 171. mjestu, potpuno otporne na scrapie. Do sada je pronađen samo jedan slučaj ovce, u Japanu, koja je imala scrapie s ovom kombinacijom gena (MARKOVIĆ i MARKOVIĆ, 2004). **SIP** gen (*scrapie incubation period*) određuje duljinu inkubacije, sličan gen se nalazi i u miševa, **Sinc** gen, koji također određuje duljinu inkubacije u eksperimentalno izazvanim infekcijama kod miševa (RADOSTITS i sur., 2009).

Grebež je bolest odraslih ovaca s najvećom incidencijom u dobi između 2.5 i 4 godine. Prirodna infekcija kod koza je rijetka, a kod pojave bolesti dobna dispozicija je ista kao kod ovaca.

Od grebeža mogu oboljeti sve pasmine ovaca, premda se može reći da postoji pasminska dispozicija jer su određene pasmine osjetljivije na infekciju, odnosno imaju genetsku predispoziciju određenu Prp genom. Pasmine ovaca koje češće oboljevaju od grebeža jesu Suffolk i Kerry Hill pasmina (RADOSTITS i sur., 2009).

Primarni izvori infekcije su bolesne životinje i inkubacijski kliconoše. Kao sekundarni izvor infekcije navode se tlo, prvenstveno kontaminirani pašnjaci. Pašnjaci se kontaminiraju na dva načina. Prvi je da se pašnjak kontaminira kad se inficirana ovca ojanji na pašnjaku pa se tlo kontaminira plodnim vodama i posteljicom zaostalom na pašnjaku. Drugi način kontaminacije je fertilizacija pašnjaka gnojem inficiranih ovaca, a rizik je to veći što je prisutan veći broj posteljica u stelji koja se koristi kao gnojivo (RADOSTITS i sur., 2009). Kontaminirani pašnjaci i predmeti zadržavaju svoju infektivnost i do tri godine.

Uzročnik je u velikoj količini prisutan u plodnim vodama i posteljici, ali nije prisutan u slini, mlijeku, kolostrumu, fecesu niti urinu (RADOSTITS i sur., 2009). Uzročnik u organizam primarno ulazi peroralnim putem, preko oštećene kože, ali je moguć i preko konjunktiva (ANDREWS i sur., 2004).

Za razliku od GSE-a, grebež se može prenositi horizontalnim i vertikalnim putevima. Najčešći horizontalni put širenja je preko inficirane placente, ali može se prenijeti i jatrogeno, iglama i nožem pa je potreban oprez prilikom izvođenja kirurških zahvata ili prilikom cijepjenja (ANDREWS i sur., 2005). Prijenos grebeža moguć je i u bliskom kontaktu inkubacijskog kliconoše i primljive životinje. Ima dokaza o prenatalnom načinu prijenosa uzročnika, ali još nije poznato inficira li se jajna stanica ili uzročnik prolazi kroz placente u embrij (RADOSTITS i sur., 2009). Uzročnik nije dokazan u testisima niti u sjemenu zaraženih ovnova.

Izbijanje epizootije bolesti u Italiji uzrokovano cjepljenjem ovaca protiv flavivirusa uzročnika louping ill-a, cjepivom proizvedenim od mozga inficiranih ovaca, potvrđuje jatrogeni prijenos grebeža (RADOSTITS i sur., 2009).

Istraživanjem "slučaj-kontrola" provedenim u Irskoj, utvrđeni su sljedeći rizični čimbenici za povećano oboljenje od grebeža u uzgoju ovaca. Utvrđeno je da je rizik veći što je veći broj životinja u uzgoju te u uzgajima čistokrvnih pasmina. Rizik je veći u uzgojima kod kojih se remont stada provodi novo kupljenim životinjama, a ne ostavljanjem vlastitih janjaca. Rizik je veći i u uzgojima u kojima se placenta ostavlja u stelji koja će se kasnije koristiti kao gnojivo za vlastite pašnjake na kojima se napasa stoka ili ako više stada ovaca iz različitih uzgoja pase na istom pašnjaku. Rizik za

infekciju je manji ako se za gnojenje pašnjaka koristi goveđe gnojivo (RADOSTITS i sur., 2009).

Na razvoj infekcije značajno utječe i dob životinja izloženih uzročniku, pa tako janjad izložena uzročniku za vrijeme poroda ima kraću inkubaciju i veći rizik za razvoj grebeža nego janjad izložena uzročniku sa šest do devet mjeseci starosti. Također, janjad i jarad koja je nakon poroda uklonjena iz inficiranog uzgoja i premještena u uzgoj slobodan od grebeža ima manji rizik za razvoj grebeža (RADOSTITS i sur., 2009).

Uzročnik je prisutan u mozgu, leđnoj moždini, limfnim čvorovima i slezeni inficiranih ovaca i koza. Od grebeža mogu oboljeti ovce, koze, miševi i druge laboratorijske životinje, supkutanom, intraokularnom, epiduralnom ili intracerebralnom inokulacijom emulzije mozga ili leđne moždine.

Grebež u koza je izrazito rijedak i većina koza koje su oboljele bile su u bliskom kontaktu s ovcama oboljelim od grebeža (RADOSTITS i sur., 2009).

5. PATOGENEZA

5.1. Goveđa spongiformna encefalopatija

Istraživanje u Velike Britanije objavljeno 1990. godine, provedeno na teladi, objašnjava patogenezu BSE-a. Telad je za vrijeme istraživanja bila izložena homogenatu mozga napravljenog od životinja koje su prirodno inficirane BSE-om, nakon što je telad peroralno unijela uzročnika u organizam pratio se razvoj bolesti i u kojem vremenskom periodu je koje tkivo bilo infektivno (RADOSTITS i sur., 2009). Utvrđeno je da je za razvoj kliničkih znakova potrebna izuzetno duga inkubacija čak 5 godina. Uzročnik se mogao dokazati u peyerovim pločama i distalnom ileumu, ali ne u drugim limforetikularnim organima. Smatra se da je uzročnik iz peyerovih ploča u središnji živčani sustav došao putem vagusa, a najranija detektirana prisutnost uzročnika u središnjem živčanom sustavu bila je 32 mjeseca nakon infekcije. 32 - 40 mjeseci poslije infekcije bilo je potrebno da uzročnik bude prisutan u dorzalnom i cervikalnom torakalnom gangliju, dok je prisutnost uzročnika u trigeminalnom gangliju detektirana nakon 36 - 38 mjeseci poslije infekcije (RADOSTITS i sur., 2009).

5.2. Grebež

Kada uzročnik peroralno bude unešen u organizam, nastupi razdoblje mirovanja, koje može trajati i do osam mjeseci, a za to vrijeme se ne može dokazati nikakva infektivnost u bilo kojem organu. Uzročniku grebeža predilekcijsko mjesto je limforetikularno tkivo, gdje se umnožava za vrijeme inkubacijskog perioda i to primarno u tonzilama, retrofaringealnim limfnim čvorovima, peyerovim pločama i GALT-u (EKLUND i HADLOW, 1969). Uzročnik se limfnim putem proširi na većinu limfnih čvorova i slezenu, a u ostala tkiva se ne širi (u slučaju da se proširi, onda je u niskom titru) (DETWILER, 1992). U ekstraneuralnom tkivu se uzročnik umnožava od dvije do sedam godina prije nego što krvnim i živčanim putem odlazi u središnji živčani sustav. Smatra se da su glavni put prijenosa u mozak simpatička i parasimpatička vlakna, te mreža živčanih vlakana koja se nalazi u peyerovim pločama. Predilekcijsko mjesto u središnjem živčanom sustavu su *diencephalon* i *medulla oblongata* gdje se umnožava u velikom titru te se inraaksonalnim putem, brzinom od 1 mm na dan širi i u druge dijelove mozga. Karakteristično, uzročnik uzrokuje neupalnu, vakuolarnu degeneraciju sive tvari uz taloženje Prp^{sc} u velikim količinama. Zanimljivo je da

uzročnik u ovaca Suffolske pasmine ostane tijekom cijele infekcije u ekstraneuralnom tkivu, odnosno ne odlazi u središnji živčani sustav. Prp^{sc} je prisutan u placenti i u trofoblastima placentoma, ali nije prisutan u endometriju, miometriju, živčanim pleksusima ili fetusu. Nikakva infektivnost nije dokazana u krvnom ugrušku, koštanoj srži, fecesu, bubregu, mliječnoj žlijezdi, mlijeku, skeletnom mišićju, jajnicima, žlijezdi slinovnici, serumu i uterusu (RADOSTITS i sur., 2009).

U istraživanjima patogeneze na prirodno inficiranim kozama tijekom kliničke bolesti dobiveni su slični rezultati kao i u bolesnih ovaca Suffolske pasmine (DETWILER, 1992).

6. KLINIČKA SLIKA

6.1. Goveđa spongiformna encefalopatija

Nakon dugog inkubacijskog perioda, koji može trajati od dvije do osam godina pojavljuju se klinički znakovi bolesti koji se očituju hiperestezijom, ataksijom i promjenama u ponašanju. Klinički znakovi bolesti u početku su blagi, ali napreduju tjednima, da bi nakon mjesec do najviše šest mjeseci bolest završila uginućem životinje. Kod životinja koje se drže na pašnjaku uočava se da inficirane životinje zaostaju za stadom, prestaju jesti, čine se preplašene i nemirne, povremeno zure kao da im se netko približava. Tijekom stajanja kod životinja se uočava široko postavljen stav i pogrbljena leđa (Slika 2.). Zbog smanjenog apetita smanjeno preživaju, abdomen je usukan s praznom gladnom jamom i kroničnim gubitkom težine s posljedičnom smanjenom mliječnošću, koja nastavlja padati kroz sljedećih četiri do šest tjedana (MATTHEWS, 1990). Izmet je tvrdi nego u zdravih životinja.



Slika 2. Krava u široko postavljenom stavu i pogrbljenih leđa. (preuzeto sa <https://www.cdc.gov/prions/bse/about.html>)

Životinjama je izrazito promijenjeno ponašanje koje se očituje anksioznošću, preosjetljivošću na zvuk, dodir i fotofobijom. Na razne vizualne, taktilne i auditorne podražaje reagiraju snažno, agresivno i nasilnim udaranjem što se naziva *ballismus*. Udarci mogu biti vrlo brzi, po četiri udarca u sekundi, a to potraje 15 - 20 sekundi. Životinje prilikom mirovanja stoje u položaju kao da žele udariti zadnjim nogama. Agresivne su prema drugim životinjama iz stada, agresiju pokazuju i prema čovjeku.

Zbog preosjetljivosti na dodir izuzetno su nemirne tijekom mužnje do te mjere da životinju nije moguće pomesti. Životinje trajno miču ušima, često nezavisno jedno od drugoga. Jedno uho bude načuljeno prema naprijed, a drugo istodobno prema nazad. Na insekte reagiraju neprestano snažno mašući glavom i repom. U pojedinim slučajevima glavni klinički znak je hipermetrija s ataksijom. Životinjama s izraženom hipermetrijom izrazito je teško prolaziti kroz uske prolaze, odnosno vrata, preskakati male objekte, poput štapa, takve životinje imaju tendenciju visoko poskočiti prilikom prelaska i niskih prepreka (RADOSTITS i sur., 2009).

U području plećke, ventralnih dijelova vrata i proksimalnih dijelova zadnjih nogu, a ponekad i na trbuhu, opažaju se ponovljene kontrakcije pojedinih mišićnih skupina, koje imaju odlike mioklonusa. Zahvaćene mišićne skupine su: *musculus biceps brachii*, *musculus supraspinatus*, *musculus infraspinatus*, *musculus sternocephalicus* i *musculus quadratus femoris*. Kontrakcije zahvaćenih mišića potraju do 30 sekundi i prolaze s mišića na mišić bez reda, dok zglobovi ne podrhtavaju. Na prednjim se nogama može uočiti klonus kao posljedica hiperekstenzije. Glava je često zakrenuta u stranu, istaknut je treći očni kapak, a gornja vjeđa često spuštena pa se zahvaćeno oko čini manjim. Nosnica s jedne strane može biti povučena prema sredini. Bolesne životinje karakteristično stenju, a ponekad škrguću zubima (RADOSTITS i sur., 2009).

Spinalni refleksi su normalni, refleks analnog sfinktera je snažan, a kokcigelani mišići hipertonični. Tjelesna temperatura je u granicama normale, disanje je ubrzano, prosječno 60 udisaja u minuti, a rad srca je usporen (WILESMITH i sur., 1992).

Krvna slika, ukupna i diferencijalna je u granicama normale, a koncentracija serumskih globulina je visoka.

S vremenom klinički simptomi sve više napreduju, uočava se sve veći nemir životinje, koje se uznemire i na najmanji podražaj, a nekoordiniranost pokreta postaje sve izraženija. Bolesne životinje se često sapliću na vlastite noge i padnu, pogotovo prilikom hodanja na vlažnoj površini. Pojedine životinje na zvučni podražaj nenadano padaju i ostanu ležati nekoliko minuta. Zbog učestalog padanja bolesne životinje imaju rane na koži prednjih nogu, imaju i oštećenja tibiotarzalnog zgloba nastalih od ozljeda prilikom udaranja u izmuzištu ili o ogradu u stojnicama. (RADOSTITS i sur., 2009).

Bolest potraje više tjedana pa i mjeseci, a pred kraj bolesti životinje leže na sternumu i ne mogu više ustati. Krava u uznapredovaloj fazi bolesti prikazana je na Slici 3. Bolest uvijek završava uginućem.



Slika 3. Uznapredovali slučaj GSE-a, životinja leži i ne može više ustati. (preuzeto sa [https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Microbiology/Book%3A_Microbiology_\(Boundless\)/15%3A_Diseases/15.6%3A_Fungal_Protozoan_Prion_and_Other_Diseases_of_the_Nervous_System/15.6D%3A_Bovine_Spongiform_Encephalopathy](https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Microbiology/Book%3A_Microbiology_(Boundless)/15%3A_Diseases/15.6%3A_Fungal_Protozoan_Prion_and_Other_Diseases_of_the_Nervous_System/15.6D%3A_Bovine_Spongiform_Encephalopathy))

6.2. Grebež

Grebež je progresivna neurološka i dermatološka bolest karakterizirana intenzivnom slabošću i svrbežom, promjenama ponašanja i abnormalnostima hoda (PUGH i BAIRD, 2002). Inkubacija kod eksperimentalno izazvane infekcije traje 4 mjeseca do 2 i više godina. Na inkubaciju utječe genetika (DETWILER, 1992). Nakon dugotrajne inkubacije, bolest počinje suptilnim kliničkim znakovima koji se primjećuju na mahove, a s vremenom napreduju. Prvi klinički znak koji se primjećuje je svrbež i to vrata, glave, repa, bedara, kukova i leđa. Životinja se češe o tvrde predmete, primjerice ograde, stabla na pašnjacima ili se gricka zubima te posljedično dolazi do otpadanja vune (Slika 4.), a nije rijetkost da dolazi i do ozljeda kože, koje se posljedično mogu zakomplicirati sekundarnim bakterijskim infekcijama.



Slika 4. Profil ovce bolesne od grebeža. (preuzeto s <https://sites.duke.edu/superbugs/module-6/prions-mad-cow-disease-when-proteins-go-bad/introduction/>)

Uočavaju se promjene u ponašanju poput agresivnosti prema ljudima i objektima. Bolesne životinje se izdvajaju iz stada, prestaju jesti, često se uočavaju kako zure u predmete i znaju napadati ograde ili pse ovčare. Bolesne ovce su jako razdražljive, na male podražaje tresu glavom, drhte i škrguću zubima. Kasnije se pojavljuje inkoordinacija u hodu i slabost zadnjih nogu. Neke ovce visoko dižu prednje noge (kasački korak), ali je u većine nazočna ataksija zadnjih nogu, pa posrću ako se potjeraju (DETWILER, 1992). Mogu se primjetiti slabe posturalne reakcije i hipermetrija. Kada bolesna ovca miruje, stoji bespomoćno uz slabost u zadnjim nogama pa se zadnjim nogama oslanja o ogradu ili tvrde predmete radi stabilnosti. S vremenom svrbež i inkoordinacije postaju sve intenzivnije, a ako se primjeni pritisak na svrbežom zahvaćena područja uočava se refleks češanja, koji se manifestira tako da životinja gricka distalni dio ekstremiteta, šmrkne i poliže usne ili u obliku ritmičkih pokreta glave (PUGH i BAIRD, 2002).

Potkraj bolesti dolazi do nistagmusa, nemogućnosti gutanja, sljepoće, disfonije, povraćanja, konvulzija i hiperekstenzije nogu. Temperatura tijekom bolesti nije povišena. Iako se pred kraj bolesti uočava da su bolesne životinje kronično mršave, opća kondicija ostane često dobra tijekom cijele kliničke faze bolesti, a mršave tek neposredno prije uginuća (PUGH i BAIRD, 2002).

Bolest se može očitovati u raznim oblicima. Pojavljuju se slučajevi samo s izraženim svrbežom, bez inkoordinacije i obrnuto. Vjerojatno je da većina slučajeva grebeža prolazi, a da se bolest ne prepozna.

Klinički znakovi grebeža kod koza su slični kao kod ovaca (Slika 5.) s tim da kod koza apetit sačuvan. Klinički znakovi kod koza traju od 2 do 5 mjeseci i bolest uvijek završava letalno. Bolest kod ovaca može trajati od 2 do 12 mjeseci, a pred kraj bolesti zbog gubitka ravnoteže životinja padne i ne može više ustati te bolest završava uginućem (HARCOURT i ANDERSON, 1974).



Slika 5. Koza zaražena grebežom. (KETTLER, 2020.)

7. DIJAGNOSTIKA

7.1. Goveđa spongiformna encefalopatija

Ono što je zajedničko svim transmisivno spongiformnim encefalopatija je da uzročnik ne aktivira imunosni odgovor i izostaje upalna reakcija te se u slučaju prisutnosti upalnog odgovora odmah isključuje GSE kao moguća dijagnoza.

Dijagnostika goveđe spongiformne encefalopatije zasniva se na prepoznavanju kliničkih znakova i na histološkom nalazu u središnjem živčanom sustavu, a klinička dijagnoza potvrđuje se nalazom Prp^{sc} ili SAF-a elektronskim mikroskopom, biokemijskim ili imunokemijskim postupcima.

Najvažniji klinički znakovi koji upućuju na sumnja na GSE je nervozno ponašanje životinje, izdvajanje iz stada, strah, hiperestezija, inkoordinacija i fotofobija. Navedeni klinički znakovi lako su uočljivi od strane vlasnika, koji nakon što primjeti da je životinja promijenila ponašanje, poziva veterinara. Veterinar na osnovu kliničkih znakova postavlja opravdanu sumnju na goveđu spongiformnu encefalopatiju te o tome obavještava nadležna tijela, s obzirom da je GSE bolest koja se suzbija po zakonu svaki slučaj mora biti prijavljen nadležnim tijelima. Nadležna tijela moraju biti obaviještena od strane veterinara elektroničkim putem najkasnije u roku 24 sata od postavljanja sumnje. Nadležna tijela su u ovom slučaju Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane te nadležni veterinarski inspektor. Nadležni vetrinarski inspektor zatim ima ovlasti narediti usmrćivanje zaražene ili na zarazu sumnjive životinje. Nakon usmrćivanja se u kafilerijama uzimaju uzorci za histološku pretragu. Odgovarajućom žlicom se uzimaju uzorci produžene moždine i malog mozga. Metode koje se koriste prilikom dijagnosticiranja se mogu podijeliti na brze metode i potvrdne metode. Brza metoda koja se koristi je IDEXX HerdChek Antigen Test Kit, EIA, a kao potvrdna metoda imunohistokemijska metoda i Western blot. Dijagnostika se provodi u referentnom laboratoriju za grebež u Hrvatskom veterinarskom institutu. Koristan dodatak histopatološkoj dijagnozi je dokaz SAF ili Prp^{sc}, a to je moguće učiniti na mozgu koji je već jako zahvaćen autolizom (SCOTT i sur., 1990).

Na listu diferencijalnih dijagnoza u slučaju pojave gore navedenih kliničkih znakova svakako se mogu staviti sljedeće bolesti: hipomagnezijemija, nervni oblik ketoze, pašna tetanija, traumatska pareza, trovanje olovom, listerioza i bjesnoća.

Hipomagnezijemiju, nervni oblik ketoze te pašnu tetaniju od GSE razlikujemo po tome što ta stanja, za razliku od GSE, nakon terapije budu ili posve uklonjena ili barem bitno ublažena.

Traumatska pareza se kliničkom pretragom diferencira od GSE-a.

Nakon i/v aplikacije kalcijeva etilendiamino-tetra acetata stanje uzrokovano otrovanjem olovom, koje se klinički očituje sljepoćom, škrgutanjem zubima i žvakanjem na prazno, ubrzo bitno popravi za razliku od GSE- a za kojeg nema djelotvorna lijeka.

Listerioza se isključuje bakteriološkom pretragom, a bjesnoća završava smrću unutar 10 dana i objektivno se potvrđuje imunofluorescentnom pretragom mozga.

7.2. Grebež

Grebež ovaca je, isto kao i goveđa spongiformna encefalopatija, bolest koja se suzbija po zakonu i svaki slučaj se prijavljuje nadležnim tijelima. Postupak kod prijavljivanja bolesti identičan je kao kod prijavljivanja goveđe spongiformne encefalopatije. Vlasnik poziva veterinara kad uoči promijenjeno zdravstveno stanje životinje, veterinar nakon izlaska na teren postavlja sumnju te o tome obaviještava nadležna tijela. Veterinarski inspektor zatim naređuje usmrćivanje životinje i uzimanje uzoraka za potvrdu dijagnoze.

Grebež se dijagnosticira na temelju kliničkog nalaza te uz pomoć histiološke pretrage i nalazom SAF vlakana ili Prp^{sc} u mozgovnom tkivu.

Dijagnozu grebeža možemo postaviti *ante-mortem* i *post-mortem*. *Ante-mortem* dijagnoza grebeža temelji se na imunohistokemijskim postupcima dijagnoze Prp^{sc}-a u limfoidnom tkivu. Biopsiraju se tonzile, faringealni limfni čvorovi te limfoidno tkivo trećeg očnog kapka. Detekcija Prp^{sc} u limfoidnom tkivu moguća je i prije odlaska uzročnika u središnji živčani sustav, odnosno pojave kliničkih znakova bolesti. Najčešće se za *ante-mortem* dijagnozu grebeža biopsiraju tonzile i treći očni kapak, a obje tehnike imaju svoje prednosti i nedostatke. Bioptat tonzila je bolji uzorak za analizu, ali ga je teže uzeti. S druge strane uzorak trećeg očnog kapka je lakše uzeti s obzirom da životinja prilikom prikupljanja uzorka mora biti sedirana i primjenjuje se

lokalna anestezija te nakon izvale kapka limfoidni uzorak se prikupi korištenjem škara. Nedostatak ove metode je da u ranim fazama infekcije Prp^{sc} ne bude ravnomjerno raspoređen po trećem očnom kapku pa ako se tijekom prikupljanja uzorka uzeo dio u kojem nema Prp^{sc} uzorak nakon pretrage može dati lažno negativne rezultate (PUGH i BAIRD, 2002). *Post-mortalna* dijagnoza grebeža temelji se na histološkoj pretrazi produžene moždine. Karakterističan histološki nalaz produžene moždine kod ovaca zaraženih grebežom je nalaz vakuolizacije i degeneracija neurona, astrocitoza i spongiozni izgled sive supstancije. Iako nalaz vakuola u neuronima nije patognomonično samo za grebež ipak nalaz velikog broja vakuola u neuronima produžene moždine dopušta potvrdu dijagnoze.

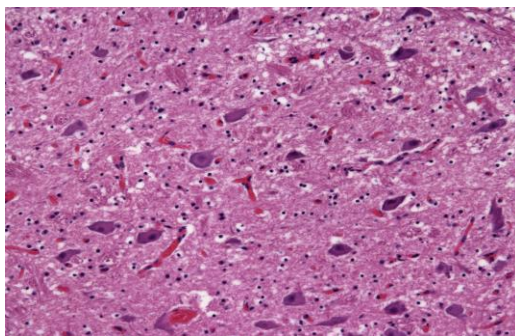
Bolest se može pouzdano potvrditi nalazom SAF- a ili Prp^{sc}-a u mozgovnom tkivu. Tkivo se dostavlja na pretragu smrznuto, idealna temperatura tkiva za pretragu je -70°C. Dokaz SAF potvrđuje dijagnozu, ali je negativan nalaz ne isključuje. Identifikacija Prp^{sc}-a se provodi uz pomoć imunohistokemije, western blotta i ELISE.

U početnom stadiju grebeža klinički znakovi podsjećaju na brojne bolesti koje treba odgovarajućim postupcima isključiti: ektoparazitsku invaziju, bolest Aujeszskog, bjesnoću, listeriozu, maedi/visnu, ketozu te odgovarajućim postupcima treba isključiti otrovanja kemijskim i biljnim otrovima i hipomagnezijemiju. Parazitološkom pretragom se isključuje ektoparazitska invazija. Povišena tjelesna temperatura je jedan od kliničkih znakova listerioze i bolesti Aujeszkog, a s obzirom da je grebež afebrilna bolest, u slučaju da se temperatura tijela povisi odmah se isključuje grebež. Bjesnoća se isključuje imunofluorescencijom mozga. Serološkom pretragom se isključuje maedi/visna, a ketoza analizom seruma.

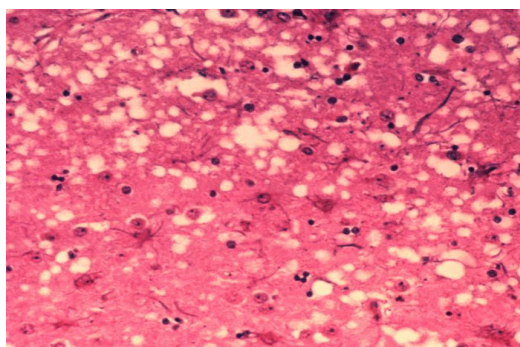
8. PATOLOŠKI NALAZ

Transmisivne spongiformne encefalopatije bolesti su koje se ne očituju nikakvim karakterističnim makroskopskim promjenama. Nema ni upalnih promjena niti demijelinizacije (PUGH i BAIRD, 2002).

Karakterističan histopatološki nalaz prionskih bolesti su intracitoplazmatska vakuolinizacija neurona, hipertrofija i hiperplazija astrocita te nalaz neprirodnih fibrila (CAUTILE i sur., 2016). Kod goveđe spongiformne encefalopatije dokazane su bilateralne simetrične degenerativne promjene u sivoj supstanciji moždanog debla (RADOSTITS i sur., 2009). Neuronu sadrže pojedinačne ili mnogobrojne intracitoplazmatske vakuole što je prikazano na Slici 7. Vakuole se prvenstveno nalaze u dorzalnim jezgrama vagusa, medularno retikularnoj, vestibularnoj, spinalno trigeminalnoj i crvenoj jezgri (CAUTILE i sur., 2016). Sadržaj vakuola u neuronima ne oboji se već ostaje bistar nakon bojanja fiksiranih preparata na glikogen. U parenhimu mozgovnog debla uočava se perivaskularna stanična infiltracija mononukleara. U ekstraktima mozga bolesne krave elektronskim mikroskopom su dokazane neprirodne fibrile, kakve se nalaze i u mozgu ovaca oboljelih od grebeža, a zovu se scrapie associated fibrils (SAF) (RADOSTITS i sur., 2009).

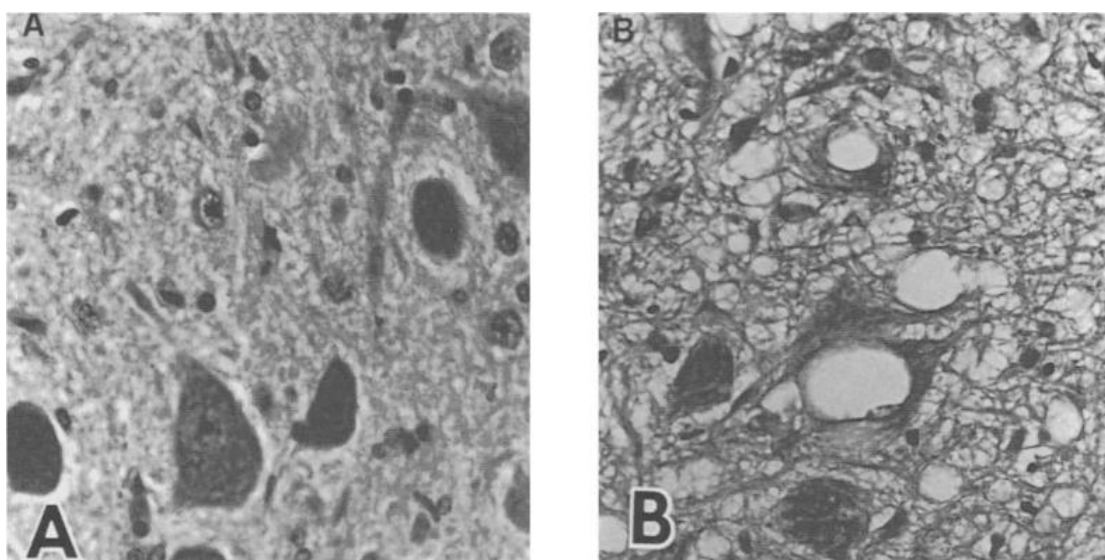


Slika 6. Histološki nalaz mozga zdrave krave (KELLY, 2020.)



Slika 7. Histološki nalaz mozga krave oboljele od GSE-a (JENNY, 2020.)

Slika 8. (A) prikazuje histološki fiziološki nalaz mozga u ovce, dok Slika 8. (B) patohistološki nalaza u oboljele ovce. Kod životinja oboljelih od grebeža specifične histološke promjene uočavaju se u neuronima medule, ponsa i srednjeg mozga (KIMBERLIN, 1981). Kod klasičnog grebeža promjene se uočavaju najviše u medulli oblongati i perifernom limfnom tkivu, a kod atipičnog grebeža Prp^{sc} se najviše taloži u kori maloga mozga (PUGH i BAIRD, 2002). Histološke promjene se očituju pojavom jedne ili više vakuola unutar neurona. Degenerirani neuroni se najčešće nalaze u mezencefalnoj, medularnoj i cerebelarnoj jezgri te intermediolateralnoj jezgri leđne moždine (CAUTILE i sur., 2016). Isto kao i kod govede spongiformne encefalopatije, nema upalnih promjena ni demijelinizacije.



Slika 8. A) Histološki prikaz normalnog mozga. B) Histološki prikaz mozga ovce uginule od grebeža (CRAIGHEAD, 2000).

9. PREVENCIJA

Transmisivne spongiformne encefalopatije su bolesti za koje nema lijeka pa se njihovo kontroliranje i suzbijanje temelji na profilaktičkim i upravnim mjerama. Nakon izbivanja epizootije govede spongiformne encefalopatije 1985. godine i provedenog epizootiološkog istraživanja, kojim se utvrdilo da je izvor infekcije bilo mesno koštano brašno podrijetlom od preživača, ubrzo je 1988. godine donesena zabrana hranjenja preživača proteinima podrijetlom od preživača.

Uredbom (EZ) br. 999/2001 Europskog parlamenta i vijeća utvrđuju se pravila za sprečavanje, kontrolu i iskorjenjivanje određenih transmisivnih spongiformnih encefalopatija. Uredbom su propisani kriteriji za utvrđivanje statusa država u odnosu na GSE; zaštita od transmisivnih spongiformnih encefalopatija; kontrola i iskorjenjivanje transmisivnih spongiformnih encefalopatija te službeni laboratoriji, sustav uzorkovanja i testiranja. Utvrđivanje GSE statusa države provodi se analizom rizika i svrstavanjem u jednu od sljedeće tri kategorije: zanemarivi rizik, kontrolirani rizik i neutvrđeni rizik od GSE-a. Republika Hrvatska od 2014. godine posjeduje status zemlje zanemarivog rizika u odnosu na GSE dodijeljen od strane OIE- a. Svaka država članica dužna je provesti godišnji program praćenja transmisivnih spongiformnih encefalopatija na temelju aktivnog i pasivnog nadziranja koji se propisuju godišnjom Naredbom o mjerama zaštite zdravlja životinja od zaraznih i nametničkih bolesti. Naredbom je propisano da se na GSE moraju pretražiti sva goveda: a) koja pokazuju znakove poremećaja središnjeg živčanog sustava, bez obzira na starost; b) starija od 48 mjeseci:

- koja pri *ante-mortem* pregledu, pokazuju znakove bolesti na temelju kojih se može posumnjati da su zaražena ili pokazuju fiziološke ili funkcionalne poremećaje, uključujući poremećaje središnjeg živčanog sustava
- kada su zaklana iz nužde odnosno upućena na prisilno (hitno) klanje od strane veterinaru nakon nesreće ili zbog ozbiljnih fizioloških ili funkcionalnih poremećaja, uključujući poremećaje središnjeg živčanog sustava
- kada su uginula ili usmrćena na gospodarstvu, osim goveda usmrćenih u okviru suzbijanja epidemije odnosno iskorjenjivanja bolesti
- kada su uginula ili usmrćena tijekom prijevoza ili u klaonici.

Za goveda porijeklom iz Rumunjske, Bugarske odnosno trećih zemalja primjenjuje se dobna granica koja umjesto 48 mjeseci starosti iznosi 24 mjeseca. (prema Upravi za veterinarstvo)

U svrhu kontrole i iskorjenjivanja transmisivnih spongiformnih encefalopatija nadležna tijela se moraju obavijestiti o svakoj životinji za koju se sumnja da je zaražena s TSE. Svakoj životinji za koju se sumnja da je zaražena TSE-om određuje se službeno ograničenje premještanja do dobivanja rezultata kliničkog i epidemiološkog pretraživanja koje provodi nadležno tijelo ili se tu životinju ubija radi obavljanja laboratorijskog ispitivanja pod službenom kontrolom. Nadležna tijela također imaju ovlasti donijeti mjere službenog ograničenja premještanja životinja s gospodarstva na kojem je utvrđena sumnja na TSE do dobivanja službenih rezultata. Ako se dobije pozitivan nalaz nakon provedenog uzorkovanja i analize, životinja se usmrćuje ako je još živa i neškodljivo uklanja zakopavanjem ili spaljivanjem. Sve rizične životinje i njihove proizvode potrebno je usmrtiti i uništiti.

Svaka država članica dužna je isplanirati krizni plan u slučaju izbijanja jednog od oblika transmisivnih spongiformnih encefalopatija kako bi se pravodobno reagiralo te kako bi se ekonomske i gospodarske štete svele na minimum, a i smanjio rizik za oboljevanjem ljudi.

Uredbom su propisani i dijelovi tijela životinja koja spadaju u kategoriju specifičnog rizičnog materijala, koji se s posebnim rizikom uklanjaju i odlažu u skladu s ovom uredbom. Popis materijala uključuje mozak, leđnu moždinu, oči i krajnike goveda starijih od 12 mjeseci te dijelovi tijela ovaca i koza su mozak, leđna moždina, limfni čvorovi i slezena.

Referentni laboratorij za dijagnostiku goveđe spongiformne encefalopatije u Republici Hrvatskoj je Veterinarski institut, a metode koje se koriste su imunohistokemija, western blot, histopatološki pregled te kombinacija brzih testova.

U Republici Hrvatskoj se u sklopu aktivnog nadzora, koje je propisano Uputom o nadziranju ovaca i koza na grebež ovaca u Republici Hrvatskoj, godišnje treba uzeti i pretražiti 1500 uzoraka od ovaca i 500 uzoraka od koza. Uzorci se prikupljaju od uginulih ovaca i koza, a u nadziranju trebaju sudjelovati sva stada s više od 100 životinja. Po svakom stadu se mora uzimati uzorak od najmanje jedne uginule životinje

starije od 18 mjeseci. Uzorci, produžene moždine i malog mozga se uzimaju u kafilerijama odgovarajućom žlicom. Metode koje se koriste prilikom dijagnosticiranja se mogu podijeliti na brze metode i potvrdne metode. Brza metoda koja se koristi je IDEXX HerdChek Antigen Test Kit, EIA, a kao potvrdna metoda imunohistokemijska metoda i Western blot. Dijagnostika se provodi u referentnom laboratoriju za grebež u Hrvatskom veterinarskom institutu.

Ovce za rasplod treba nabavljati samo iz sigurno zdravih stada. Ako je potrebno janje treba odvojiti od ovce čim se ojanji, a mjesto janjenja i svu opremu koja se pri tome koristila treba temeljito očistiti od organske tvari i dezinficirati s 2% klora ili 1 mol L^{-1} natrijeva hidroksidapri sobnoj temperature najmanje 30 minuta. U enzootskim područjima jedina prava profilaktička mjera sastoji se u striktnom provođenju prisilnih klanja svih ovaca u zaraženom stadu (DETWILER, 1992).

S obzirom da na pojavnost grebeža u pojedinim pasmina ovaca uvelike utječe genetika selekcijom pojedinih linija može se smanjiti vertikalno prenošenje, jer se genetski osjetljivije ovce uklanjaju iz stada (DETWILER, 1992). Cilj programa uzgoja je identificirati ovce genetski otporne na grebež na osnovu njihovog genotipa. Države članice koje uvode programe uzgoja dužne su podnositi Komisiji redovita izvješća kako bi omogućile znanstveno ocjenjivanje programa, a posebno u pogledu njihovog učinka na pojavu grebeža, ali i genetičke raznolikosti i promjenjivosti, te očuvanja starih ili rijetkih pasmina ovaca, ili pasmina koje su dobro prilagođene određenom području. Znanstvene je rezultate i opće posljedice programa uzgoja potrebno redovito ocjenjivati i prema potrebi sukladno s time izmijeniti. (prema Uredbi br. 999/2001 EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA)

10. ZOONOTSKI POTENCIJAL

10.1. Goveđa spongiformna encefalopatija

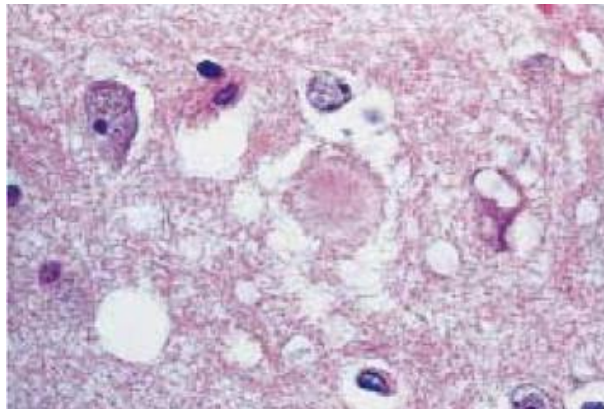
Od kad je 1985.godine prvi puta opisana u životinja, goveđa spongiformna encefalopatija dijagnosticirana je i u ljudi. Od 1995. godine ukupno 128 slučajeva BSE-a u ljudi dijagnosticirano je u Ujedinjenom Kraljevstvu, 3 slučaja zaraze potvrđeno je u Francuskoj 2 slučaja u Irskoj i samo jedan slučaj zaraze u ljudi je potvrđen u Italiji. Dakle, goveđa spongiformna encefalopatija smatra se zoonozom, a bolest kod ljudi poznata je pod nazivom nova varijanta Creutzfeldt-Jakobova bolest (BAUERFEIND i sur., 2016).

Dominantan put prijenosa u ljudi je alimentarno konzumacijom mozga i limfatičkog tkiva, ponajviše slezene i limfnih čvorova s obzirom da se prioni u tim tkivima umnožavaju. U prirodno izazvanoj infekciji mišići su slobodni od infektivnog agensa, ali u eksperimentalno izazvanoj infekciji u miševa, prisutnost priona dokazana je i u mišićnom tkivu. Osim mozga i limfatičkog tkiva, potencijalno infektivnim smatraju se i krv, serum, albumin i želatina, stoga se njihova konzumacija mora izbjegavati. (BAUERFEIND i sur., 2016). Osim peroralnog unosa infekta u organizam ljudi, moguć je i jatrogeni prijenos infekta s čovjeka na čovjeka putem medicinske i dentalne opreme korištene prilikom zahvata ili pregleda pacijenata. Dokazan je interhumani prijenos bolesti putem transplantata rožnice, hormonom rasta dobivenim iz hipofize umrlih ljudi i ugradbom alotransplantata liofilizirane dure.

Slično kao i kod grebeža u ovaca, osjetljivost ljudi na nvCJD određena je genetikom. Otkriveno je da je 100% osoba, u kojih je dijagnosticirana nvCJD, imalo na oba alela aminokiselinu metionin kodiranu 129 Prp genom. Dok takvu kombinaciju aminokiselina ima samo 39% ukupne populacije (BAUERFEIND i sur., 2016).

Klinički simptomi bolesti pojavlju se nakon izuzetno duge inkubacije od čak 16 godina i dulje. Primarno se javlja cerebelarni sindrom karakteriziran ataksijom, poremećenom ravnotežom, koja se očituje nemogućnošću stajanja na jednoj nozi, tremorom, poremećenim hodom, poremećajem patelarnog i ahilovog refleksa, dok Babinski ili plantarni refleks ostaje negativan. Uz cerebelarni sindrom ubrzo se javljaju promjene u ponašanju koje variraju od ekscitiranih i agresivnih ispada do depresivnih faza (BAUERFEIND i sur., 2016).

Uobičajne su psihičke poteškoće poput poremećaja osobnosti i poremećaja prilagodbe te konfuzija. Kako bolest napreduje pojavljuju se sve teži simptomi poput gubitka pamćenja, demencije i mioklonusa. Uzrok navedenih, po život opasnih simptoma koji su karakteristični za CJD u ljudi, je vakuolizacija neurona primarno u cerebellumu i astroglioza, zatim vakuolizacija neurona u moždanom deblu i korteksu. Amiloidne pločice koje patoanatomski nalazimo u moždanom tkivu goveda zaraženih s BSE-om, nisu karakteristične za CJD, ali u moždanom tkivu ljudi zaraženih s nvCJD nalazimo pločice “floridnog” tipa što je prikazano na Slici 9. Slične pločice se nalaze i u kuru bolesti poznate u ljudi. Kuru nikad nije dokazana u Europi, a ustanovljena je u plemenima na području Nove Gvineje uzrokovana kanibalizmom. Plemena tog područja vjerovala su da nakon što osoba umre, da bi napustila ovaj svijet mora se očistiti zlih duhova, pa su prvenstveno djeca i žene čistile dušu od zlih duhova tako da su konzumirali sirovi mozak drage mrtve osobe. Nakon što je taj običaj zabranjen bolest je iskorijenjena.



Slika 9. Patohistološki prikaz mozga žene stare 52 godine zaražene s Creutzfeldt-Jakobovom bolesti - pločice floridnog tipa (KOPP i sur., 1996).

Bolest se dokazuje pomoću elektroencefalografije s tipičnim promjenama na elektroencefalogramu u smislu “šiljak 3- val kompleksa”, specifičnim promjenama strukture mozga utvrđeno magnetskom rezonancom te serološkom obradom likvora. Prilikom serološke dijagnostike pomoću protutijela za Prp protein dokazujemo antigen. Prvo se ispitivani material obrađuje proteazama, što uzrokuje da se protutijela vežu jedino na proteazu rezistentne protein, odnosno prione. Takav postupak dijagnoze se ne primjenjuje kod živptinja, nego samo kod ljudi.

Diferencijalno dijagnostički treba razlikovati nvCJD od sporadične CJD-a i obiteljske CJD-a. NvCJD se od ostalih oblika CJD-a može razlikovati na temelju kliničke manifestacije i patohistoloških promjena. Pa su tako gubitak pamćenja i motorički deficit dominantni simptomi u ostalim oblicima CJD-a, kod kojih se histološki gledano vakuolizacija neurona pojavljuje u kasnim fazama bolesti, a amiloidne pločice se rijetko pojavljuju u moždanom tkivu. Također se prilikom dijagnostike moraju isključiti druge česte neurodegenerativne moždane bolesti poput Alzheimerove bolesti i demencije uzrokovane starošću (BAUERFEIND i sur., 2016).

Baš kao i ostale spongiformne encefalopatije niti za Creutzfeldt-Jakobovu bolest nema lijeka već se bolest suzbija profilaktičnim mjerama. Glavne mjere usmjerene ka smanjivanju rizika oboljevanja ljudi, jsu kontrola osjetljivijih životinja na liniji klanja starijih od 2 godine, a slučaju pojave sumnje na goveđu spongiformnu encefalopatiju, zabranjuje se promet svih životinja sa i na gospodarstvo, te se prilikom potvrde slučaja cijelo stado prisilno eutanazira, a trupovi takvih životinja se neškodljivo uklanjaju spaljivanjem. Sav rizičan material poput moždanog tkiva, limfatičnog tkiva te mišića nesmije se konzumirati niti davati životinjama za konzumaciju. Rizični produkti poput želatine, seruma, albumina se ne smiju koristiti u proizvodnji lijekova ili cjepiva ili koristiti u prehrani. Pojedine su zemlje zabranile darivanje krvi osoba koje su za vrijeme pandemije goveđe spongiformne encefalopatije boravile u Ujedinjenom Kraljevstvu. Sav materijal i pribor koji se koristi prilikom pregleda ili zahvata se mora sterilizirati tijekom dva sata na 132°C.

10.2. Grebež

Ne postoje dokazi da se grebež može prenijeti na ljude ili da predstavlja rizik za zdravlje ljudi stoga grebež nije zoonoza.

11. ZAKLJUČCI

Prionske bolesti su skupina neurodegenerativnih bolesti koje se odlikuju izrazito dugim periodom inkubacije, taloženjem scrapie proteina u neuronima, progresivnošću i neminovno letalnim završetkom.

Uzročnik prionskih bolesti je takozvani prion, odnosno proteinska infektivna čestica. Prioni su zapravo mutirani Prp^c geni, koji se fiziološki nalaze vezani za vanjsku membranu neurona. Mutacija Prp^c gena nastaje slučajno ili može biti potaknuta prisutnošću priona u organizmu.

Prionske bolesti pojavljuju se kod životinja i kod ljudi. Kod životinja to su scrapie (grebež) u ovaca, spongiformna encefalopatija jelena, prijenosna encefalopatija američke vidrice, zatim goveđa spongiformna encefalopatija od koje oboljevaju goveda, koja se smatra i zoonozom jer kod čovjeka uzrokuje bolest poznatu pod nazivom nova varijanta Creutzfeldt-Jakobove bolesti (nvCJB). Kod ljudi, osim nove varijante Creutzfeldt-Jakobove bolesti, poznata je još jedna prionska bolest, bolest kuru. Od navedenih bolesti samo goveđa spongiformna encefalopatija ima dokazani zoonotski potencijal.

Prijenos bolesti s goveda na ljude moguć je nakon peroralnog unosa infektivnog materijala. Infektivni materijal su moždano i limfatično tkivo zaraženih goveda, zatim krv, serum, tanko i debelo crijevo te želatina. Prioni se u organizam dominantno unose alimentarnim putem, međutim moguć je i jatrogeni prijenos s čovjeka na čovjeka putem medicinskih ili zubarskih instrumenata, transplatacijom organa i transfuzijom krvi.

Svi ljudi obojeli od nvCJB s razvijenom kliničkom slikom bili su homozigoti za metionin na kodonu 129 PRNP. Klinički oblik bolesti javlja se nakon duge inkubacije od 16 godina i očituje se sa neurološkim i psihomotornim deficitima. S obzirom da je bolest progresivna te da za nju, kao ni za jednu prionsku bolest ne postoji specifična terapija, bolest završava smrću oboljele osobe. Suzbijanje nvCJB, baš kao i ostalih prionskih bolesti temelji se na profilaktičnim mjerama i to prvenstveno na kontroli osjetljivih životinja na liniji klanja koje su starije od dvije godine.

12. LITERATURA

1. ALDRIGE B.M., P.R. SCOTT, M. CLARK, R. WILL and A. McLNNES. (1988): Bovine spongiform encephalopathy: clinical signs and extended neurological investigation. In Proceedings of XV World Buiatrics Congress, Palma da Majorca, October 1988, pp. 1531-1534.
2. ANDREWS A.H., R.W. BLOWEY, H. BOYD, R.G. EDDY. (2004): Bovine Medicine, Diseases and Husbandry of Cattle, second edition, Blackwell Science. UK, USA, Australia. str. 909-911.
3. BAUERFEIND R., A. GRAEVENTZ, P. KIMMING, H.G. SCHIEFER, T. SCHWARZ, W. SLENCZKA, H. ZAHNER. (2016): Zoonoses, Infectious Diseases Transmissible Between Animals and Humans, fourth edition, ASM Press, Washington, str. 167-175.
4. CANTILE C., S. JOUSSEF (2016): Nervous system. In: Jubb, Kennedy and Palmers Pathology of Domestic Animals. Ed. M. Grant Maxie. 6th Ed. Elsener, pp. 347-350.
5. CRANWELL M.P., R.D. HANCOCK, J. R. HINSON, S.A. HALL, N.J. DANIEL, A.R. HOPKINS, B.W. ONNACOTT, M. VIVIAN, P. HUNT. (1988): Bovine spongiform encephalopathy, Vet. Rec., 122, 190.
6. CVETNIĆ S. (2005): Virusne bolesti životinja, Školska knjiga, Zagreb, str. 230-234., str. 237-241.
7. EKLUND C.M., W.J. HADLOW. (1969): Pathogenesis of slow viral diseases, JAVMA, 155, 2094-2099.
8. GILMOUR J.S., D. BUXTON, N.S.M. MACLEOD, T.A. BRODIE, J.B. MORE. (1988): Bovine spongiform encephalopathy, Vet. Rec. 122, 142-143.
9. HARCOURT R.A., M.A. ANDERSON. (1974): Naturally-occurring scrapie in goats, Vet. Rec. 94, 504.
10. HUNTER G.D., G.C. MILLSON, R.J. HEITZMAN. (1972): The nature and biochemical properties of the scrapie agent, Ann. Inst. Pasteur, 123, 571-574.
11. KIMBERLIN R.H. (1981.): Scrapie, Br. Vet. J., 137, 105-112.
12. KIMBERLIN R.H. (1992): Bovine spongiform encephalopathy, Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 11, 347-390.
13. MARKOVIĆ D., M. MARKOVIĆ. (2004): Prioni i prionske bolesti, Glas. pul. boln.
14. MATTHEWS D. (1990): Bovine spongiform encephalopathy (BSE) - the story so far, State vet. J. 44, 3-18.
15. NARODNE NOVINE (2022): Naredba o mjerama zaštite zdravlja životinja od zaraznih i nametničkih bolesti.

16. NUSSBAUM R.E., W.M. HENDERSON, I.H. PATTISON, N.V. ELCOCK, D.C. DAVIES. (1975): The establishment of sheep flocks of predictable susceptibility to experimental scrapie, *Res. Vet. Sci.* 18, 49-58.
17. PUGH D.G., A.N. BAIRD. (2012): *Sheep and Goat Medicine*, second edition, Elsevier Saunders, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto, str. 385-387.
18. RADOSTITS O.M., P.D. CONSTABLE, C.C. GAY, K.W. HINCHCLIFF. (2009): *Veterinary Medicine, A textbook of the diseases of cattle, sheep, goats, pigs and horses*, tenth edition, Elsevier Saunders, Edinburgh, London, New York Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto, str. 1439-1452.
19. SCOTT A.C., G.A.H. WELLS, M.J. STACK, H. WHITE, M. DAWSON. (1990): Bovine spongiform encephalopathy: detection and quantitation of fibrils, fibril protein (PrP) and vacuolation in brain, *Vet. Microbiol.* 23, 295-305.
20. WILESMITH J.W., L.J. HOINVILLE, J.B.M. RYAN, A.R. SAYERS. (1992): Bovine spongiform encephalopathy: aspects of the clinical picture and analyses of possible changes 1986-1990, *Vet. Rec.*, 130, 197-201.

13. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime: Elizabeta Glotz

Datum rođenja: 7. Studenog 1997.

Mjesto rođenja: Nova Gradiška

Obrazovanje

2004-2012 Osnovna škola Mato Lovrak, Nova Gradiška

2012-2016 Opća gimnazija Nova Gradiška

2016- Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

14. SAŽETAK

Elizabeta Glotz

Prionske bolesti u životinja i zoonotski potencijal

Goveđa spongiformna encefalopatija i grebež najpoznatije su prionske bolesti od kojih oboljevaju preživači. Prionske bolesti su neurodegenerativne, progresivne bolesti s dugom inkubacijom, očituju se simptomima od strane živčanog sustava, koji su posljedica vakuolizacije neurona te neizbježnim letalnim završetkom. Uzročnik (prion) je proteinska infektivna čestica, koja sama po sebi ne posjeduje genom te se za umnožavanje koristi genomom domaćina. Podrijetlo priona pripisuje se mutaciji PRPN gena, koji kodira Prp^c gen. Njegovom mutacijom nastaje netopljiva izoforma Prp^c gena, odnosno Prp^{sc} gen. Prp^{sc} zbog velikog udjela beta ploča u svojoj strukturi ima potencijal vezanja na beta ploče drugih proteina što rezultira stvaranjem agregata, histološki vidljivo kao vakuole u neuronima, te još nepoznatim mehanizmom utječe na transformaciju Prp^c gena u Prp^{sc} gen. Nakon izrazito duge inkubacije od nekoliko godina nastupa klinički stadij bolesti praćen teškim neurološkim deficitima, a zbog progresivne prirode bolesti i izostanka specifične terapije, bolest završava letalno. Dijagnostika se zasniva na postmortem uzetim uzorcima moždanog tkiva i histološkim dokazom SAF proteina ili Prp^{sc} gena te pomoću imunohistokemijske metode i Western blot metode. Suzbijanje se zasniva na profilaktičnim mjerama.

Ključne riječi: goveđa spongiformna encefalopatija, grebež, prionske bolesti, prion, zoonoza

15. SUMMARY

Elizabeta Glotz

Prion disease in animals and zoonotic potential

The two best-known prion diseases among ruminants are Bovine spongiform encephalopathy and scrapie. Neurodegenerative and progressive diseases with a long incubation period. The cause is a protein-based infective particle (prion) that does not possess its own genome, so it uses the host as a means of multiplication. This protein-based particle is most likely a result of PRPN Genom mutation, responsible for coding the Prp^c gene, thus forming the Prp^{sc} gene. The mutation causes changes in the secondary structure of the protein, producing a large percentage of β - sheet. It exhibits high bonding affinity to other proteins, as a result of a high β - sheet percentage, resulting in the formation of insoluble aggregates. The formation of aggregates thought to yet undeciphered mechanism hinders the Prp^c to Prp^{sc} gene transformation. After a long incubation period, lasting a few years, clinical symptoms are manifested as a heavy neurological deficiency, as a result of neuron vacuolization. The outcome is exclusively lethal due to the progressive nature of the disease, and lack of specific therapy. The diagnosis is based on immunohistochemical methods, the Western blot method, and positive, *post-mortem*, histological brain samples. The suppression of diseases is based on prophylactic measures.

Key words: bovine spongiform encephalopathy, scrapie, prion diseases, prion, zoonosis