
Nobelprisen i fysiologi eller medisin for 1997

REDAKSJONELT

MÆHLEN J

SKULLERUD K

Stanley Prusiner er tildelt nobelprisen i fysiologi eller medisin for 1997 for oppdagelsen av prioner og deres rolle i patogenesen ved spongiforme encefalopater, som er en gruppe overførbare fatale demenssykdommer. I de siste årene har interessen for denne sykdomsgruppen vært økende på grunn av kugalskapepidemien og den nye varianten av Creutzfeldt-Jakobs sykdom (nvCJS) i Storbritannia (1).

Stanley Prusiner ble født 1942 og er professor i nevrologi, virologi og biokjemi ved University of California i San Francisco. Han startet arbeidet med spongiforme encefalopater i 1972. Det var fire år før D. Carlton Gajdusek mottok nobelprisen for oppdagelsen av at spongiforme encefalopater var overførbare. Gajdusek hadde vist at både Creutzfeldt-Jakobs sykdom og kannibalsykdommen kuru på Papua, Ny-Guinea kunne overføres til menneskeape ved intracerebral inokulasjon av vev fra syke individer.

SMITTESTOFF UTEN NUKLEINSYRER?

I 1960-årene ble det gjort en rekke eksperimentelle studier av skrapesyke, som er en spongiform encefalopati hos sau. Det var klart at man her stod overfor et meget uvanlig smittestoff. Inkubasjonstiden var svært lang, og smittestoffet var særdeles resistent mot varmebehandling og kjemisk nedbrytning. Smittestoffet tålte også høyere doser av ioniserende stråler enn alle kjente virus. Tikvah Alper ved Hammersmith Hospital hadde derfor fremsatt en hypotese om at smittestoffet ikke inneholdt nukleinsyrer (2), og matematikeren J.F. Griffith foreslo at smittestoffet kunne bestå av et spesielt konformert protein som overfører informasjon (smitte) ved å indusere tilsvarende konformasjon i et protein hos smittetaker (3). Hjernevev fra syke dyr inneholdt et amyloidliknende protein, og omkring 1980 viste Patricia Merz ved hjelp av elektronmikroskopisk teknikk at amyloidet bestod av fibriller som hun kalte "scrapie-associated fibrils" (4).

Prusiner laget et proteinkonsentrat fra de amyloide fibrillene som Merz hadde beskrevet. Med dette kunne han vise atoverførbarheten var knyttet til selve amyloidproteinet. Fibrillene bestod av polymerer av et protein som han dømte *prion*, et akronym som fremkom ved ombytting av vokalerne i forstavelene i *proteinøsinfeksiøs* partikkel.

I 1984 isolerte Basler og medarbeidere (C. Weissmann, S.B. Prusiner) priongenet (5) og viste at genet og genproduktet var til stede i alle dyrearter inkludert mennesket. Senere studier viste at det normale proteinet (PrP^C) varfoldet i en α -heliksdominert sekundærstruktur. Det normale proteinet kunne ikke overføre sykdom.

Det abnormale prionproteinet (PrP^{Sc}) har samme aminosyresekvens som PrP^C .

Forskjellen var at PrP^{Sc} hadde en β -platedominert sekundærstruktur.

β -platedominert prionprotein kunne isoleres fra hjernen til syke individer, og inokulert i mus forårsaket det spongiform encefalopati. Prusiner foreslo dermed at agens var det abnormt foldede prionproteinet. Han foreslo at det feilfoldede proteinet initierte feilfolding av normale prionproteiner ved autokatalyse. En slik kjedereaksjon polymeriserer prionproteinene, og disse utfelles som amyloidfibriller, jf. Griffiths teori (3).

Prusiners gruppe og andre har vist at alle kjente familiære former for spongiforme encefalopatis (familiar Creutzfeldt-Jakobs sykdom, Gerstmann-Sträussler-Scheinkers sykdom og fatal familiar insomni) er assosiert med ulike nedarvede mutasjoner i priongenet. Prusiner og medarbeidere foreslo at slike mutasjoner gjorde at feilfolding kunne induceres spontant. De siste årene har Prusiner, Weissmann og andre vist at priongenet er avgjørende for utvikling av sykdom. Mus som har fått fjernet priongenet, er ikke mottakelige for sykdom, og prionproteiner overført til slike mus multipliseres ikke.

INNSENDINGER MOT PRIONHYPOTASEN

Ikke alle er overbevist om at prionhypotesen er korrekt eller fullstendig. En svakhet ved hypotesen er at det ikke har latt seg gjøre å fremkalle sykdom med PrP^{Sc} som er fremstilt *in vitro* (6). Et annet problem er at hypotesen ikke kan forklare at det er flere varianter av prionsykdom. Det er høyst uklart hvordan prionhypotesen i sin enkle form skal kunne forklare at feilfolding kan skje på mer enn 20 ulike måter, og at særtrekkene ved variantene bevares ved overføring.

Molekylæranalyse av prioner for storfe med kugalskap, fra pasienter med Creutzfeldt-Jakobs sykdom og den nye varianten av Creutzfeldt-Jakobs sykdom viser identitet eller nært slektskap mellom kugalskap og den nye varianten av Creutzfeldt-Jakobs sykdom.

I Nature 2. oktober 1997 ble det publisert eksperimentelle studier av den nye varianten av Creutzfeldt-Jakobs sykdom, kugalskap og Creutzfeldt-Jakobs sykdom i mus (7, 8).

Disse arbeidene etterlater ingen tvil om at prionsykdommen vCJD er den humane varianten av kugalskap og at den er forskjellig fra sporadisk Creutzfeldt-Jakobs sykdom. Det har vært kjent i mange år at skrapesyke finnes i ca. 20 ulike varianter. Ved overføring til mus atskiller disse seg ved forskjellig inkubasjonstid og ved ulike neuropatologiske forandringer i hjernen.

Stanley Prusiner er en omstridt person blant forskerkolleger, og dette skyldes ikke bare at hans hypoteser er omstridt, men også det faktum at han arbeider i et enormt konkurransepreget forskningsfelt der man må være meget ambisiøs for å holde seg i fronten. Enkelte vil hevde at Prusiner har invadert andres forskning og urettmessig har hevdet prioritet på oppdagelser. Det hører også med til historien at Stanley Prusiner ikke har gitt avisintervjuer etter at journalisten Gary Taubes skrev en meget kritisk artikkel om Prusiners gruppe i tidsskriftet *Discover* i 1986. Artikkelen som bl.a. omtalte Prusiners valg av prion som navn på smittestoffet, hadde tittelen "The name of the game is fame, but is it science?" (9).

NOBELPRISEN ER FORTJENT

Det er ikke tvil om at Stanley Prusiner de siste 25 år har stått fremst i kampen for å etablere et fundamentalt nytt prinsipp for smitteoverføring. At prinsippet var foreslått av andre, reduserer ikke Prusiners bidrag. Linus Paulingskal ha uttalt at "ideas are the shit of the creative brains, shed continuously by all creative people...". Prusiner, som altså er vant til å bli kritisert for sine teorier, uttalte i Washington i forbindelse med bekjentgjørelsen av nobelprisen, at de fleste radikale vitenskapelige ideer viser seg å være gale. Når noen ideer viser seg å være korrekte, er det basert på dokumentasjon og uavhengig bekreftelse av dokumentasjonen. Prusiner fortalte at han nå arbeider med å utvikle medikamenter mot Creutzfeldt-Jakobs sykdom. Han mener at slike medikamenter kan vise seg å være effektive i behandlingen også av mer vanlige neurodegenerative sykdommer som f.eks. Alzheimers sykdom.

Jan Mæhlen

Kari Skullerud

LITTERATUR

1. Prusiner SB. Prion diseases and the BSE crisis. *Science* 1997; 278: 245-51.
2. Alper T, Cramp WA, Haig DA, Clarke MC. Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? *Nature* 1967; 214: 764-6.
3. Griffith JS. Self-replication and scrapie. *Nature* 1967; 215: 1043-4.
4. Merz PA, Somerville RA, Wisniewski HM, Iqbal K. Abnormal fibrils from scrapie-infected brain. *Acta Neuropathol (Berl)* 1981; 54: 63-74.
5. Basler K, Oesch B, Scott M, Westaway D, Walchli M, Groth DF et al. Scrapie and cellular PrP isoforms are encoded by the same chromosomal gene. *Cell* 1986; 46: 417-28.
6. Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, Sidle KCL, Gowland I, Collinge J et al. The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997; 389: 448-50.
7. Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A et al. Transmissions to mice indicate that "new variant" CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997; 389: 498-501.
8. Bessen RA, Kocisko DA, Raymond GJ, Nandan S, Lansbury PT, Caughey B. Non-genetic propagation of strain-specific properties of scrapie prion protein. *Nature* 1995; 375: 628-9.
9. Taubes G. The name of the game is fame, but is it science? *Discover* 1986; 7, nr. 12: 28-52.

Publisert: 10. desember 1997. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 15. juli 2026.