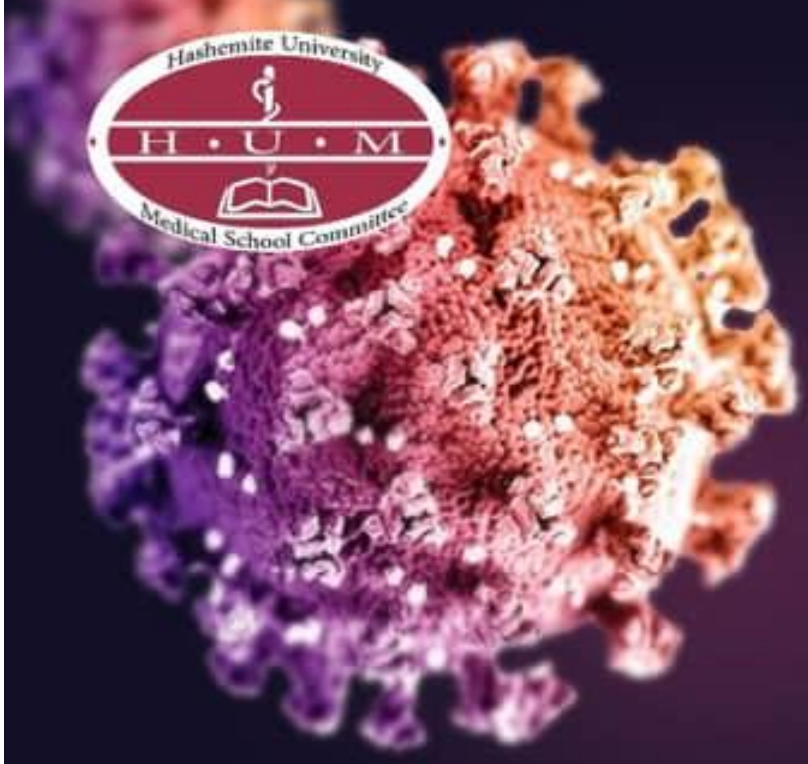


MICROBIOLOGY

DONE BY : Reem Wajdi Othman

REVIEWED BY :

بِسْمِ اللَّـهِ الرَّحْمَـٰنِ الرَّحِيمِ

ترتيب الشرح غير عن ترتيب المحاضرة و في بعض الاشيا موجوده بالسلايدات كمعلومات اضافية ما كتبتها ضمن الشرح لكن كلو موجود ان شاءالله

حسيت هيك احسن للفهم, بتمنى يكون كذلك

الله يوفق الجميع

PRIONS

شو هي البروينات وشو بتعمل ؟

البريونات هي بروتينات طبيعية موجودة بالجسم في خلايا الاعصاب و خلايا الدم الحمراء و خلايا المناعه و خلايا اخرى

وظيفتها مش معروفه بالكامل لكن يقال انها الها دور فعال في المناعه و و بتساعد على التوازن الخلوي في خلايا الاعصاب و بتلعب دور في الاشارات الخلويه و غيرها من وظائف

في العادة لما نحكي عن البريونات , ما بنحكي عنها بالشكل الطبيعي بل بالشكل المرضي

ف ما هو المرض البريوني ؟

في الوضع الطبيعي كل البروتينات بتتكون من amino acid sequence معينه الي بتتشكل بالشكل الفلاني

ف يا بتترتب و بتتشكل على شكل alpha-helix او على شكل beta-pleated-sheets و كلاهما طبيعي و يمكن رؤيته بالبروتينات عامه

لكن كل بروتين مميز بشكله ,اي كل واحد الو شكل معين اله ,كالبريون

البريون الطبيعي يوجد بالجسم على شكل alpha helix

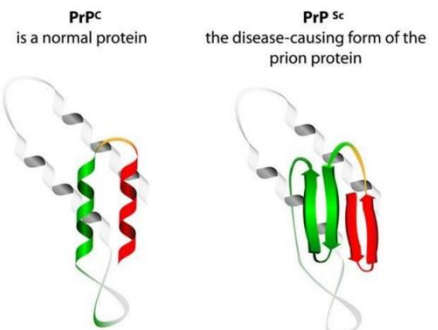
اذا صار و حصل اي اختلال في شكله رح بالتالي ياثر على خصائصه و رح بالتالي يصير بروتين مو طبيعي اي: مرض

بالتالي شو هو البريون المرضي ؟

هو بريون طبيعي صار اله تعديل او اعادة تشكيل على شكله "المميز فيه" , اي تعديل على ال alpha helix الي من ورا هالحكي صار على شكل beta-pleated sheets و هاد الشكل مو طبيعي اله

بالتالي الشكل المتشكل به البريون الطبيعي هو ال alpha helix

و الشكل المرضي للبريون هو ال
beta pleated sheets



- **PrP^{C}:** prion-related protein, in which C stands for the cellular form of the protein.
- **PrP^{Sc}:** prion-related protein, in which Sc stands for scrapie, the prion disease of sheep and goats.

Prions “pree-ons”

- **Introduction**
  - **Prion diseases** are a group of neurodegenerative diseases caused by the conversion of the normal prion protein (PrP^{C}) with a primarily α-helical structure into an abnormal form of the protein called the prion (PrP^{Sc}) which has a primarily β-pleated sheet structure.
  - Stanley Prusiner received the 1997 Nobel Prize in Physiology or Medicine in part for isolating the scrapie agent and confirming it was a misfolded protein, which he called a “proteinaceous infectious particle,” or prion.

كيف بيتغير شكل البريون من طبيعي لمرضي ؟

- بصير هالشي اما تلقائيا (sporadicly) , اي بكون البريون طبيعي و فجأه بصيرله misfolding و بتغير
  و في نظريات بتقول انو هالشي بسبب طفرة مفاجئه لجين البريون الطبيعي prnp
- ممكن يصير وراثيا(Genetic) , اي يوجد عنا طفرات موروثه بالجين البريوني
- ممكن يصير باكتساب البريون المرضي من الخارج (aquired) و هو الاخطر

Classification

- **Spontaneous (sporadic):**
  - Incidence: 80-95% of prion diseases.
  - The conversion of PrP^{C} to PrP^{Sc} is thought to occur spontaneously or due to a somatic mutation in the prion protein gene, ***PRNP***.
  - Example: Creutzfeldt-Jakob disease

- **Genetic (familial):**
  - Incidence: 10-15% of prion diseases.
  - **Mutations** in ***PRNP*** make the PrP^{C} more susceptible to misfolding into PrP^{Sc}
  - Examples:
    1. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease.
    2. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome.
    3. fatal familial insomnia.

- **Acquired (infectious or transmitted):**
  - Incidence is less than 1%; although the least common, they are the most notorious.
  - PrP^{Sc} is accidentally transmitted to a person, causing their endogenous PrP^{C} to misfold.
  - Examples:
    1. Kuru
    2. Variant Creutzfeldt-Jakob disease
    3. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease

كيف يحدث المرض البريوني؟

بمجرد وجود بريون مرضي واحد فقط في الجسم , يمكن اله عند التقائه ب اخوانه البريونات الطبيعية انو يعديهم ليصيرو زيو

بالتالي بتتجمع عنا هاي البريونات المرضيه و تعتبر سامة للخلايا وتؤدي اللى موتها

لكن هاد الاشي لسبب غير معروف بصير بس عند خلايا الاعصاب

اي اذا مثلا دخل بريون مرضي جوا الجسم ممكن انو يعدي خوانه ليصيرو زيه في مختلف الاماكن بالجسم

لكن تأثيره المرضي او السمي رح يصير فقط لما يوصل للاعصاب

بالتالي المرض البريوني يعتبر A neurodegenrative disease لانه بالاخير رح يؤدي الى موت خلايا الاعصاب و ضمورها

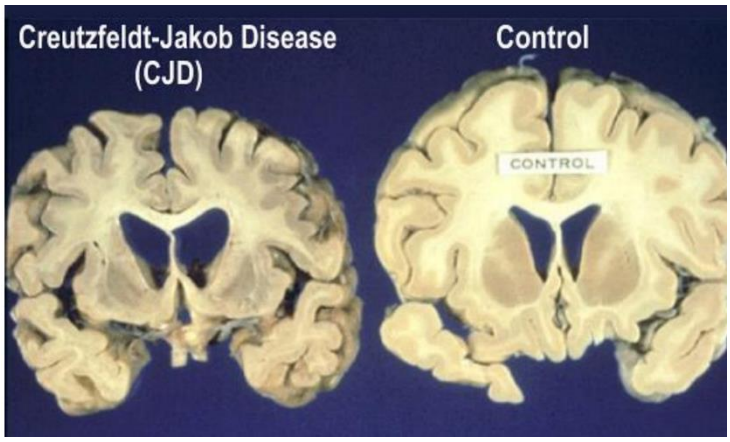
و اذا بدنا نحكي بشكل ادق فالمرض البريوني يسبب مرض transmissible spongiform encephalopathie

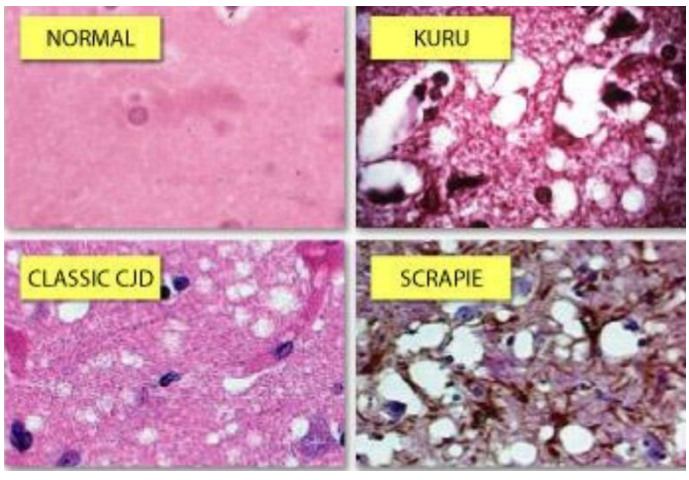
الي كاسمها بتسبب فجوات في النسيج العصبي الي بعطي شكلها المميز الها

و للاسف هاد الشي لا مفر منه و دايما نتيجته الموت في كل الاحوال (الله يكفينا الشر)

Pathogenesis

- The model of prion disease is that the pathologic disease-causing misfolded form of the prion protein PrP^{Sc}, acts as a template, such that when it comes into contact with a prion protein, PrP^{C}, it transforms PrP^{C} into PrP^{Sc}, resulting in two prions. These two prions, in turn, transform two more PrP^{C} into PrP^{Sc}, which then transform four more, and so forth, leading to an exponential transformation and accumulation of prions.
- Varying degrees of neuronal loss and astrocyte proliferation occur. The diseases are known as “spongiform” encephalopathies or transmissible spongiform encephalopathies because of the vacuolar changes in the cortex and cerebellum.





معلومه اضافية:

بدنا نعرف انو تقريبا كل الحيوانات و الانسان عندهم هاي البريونات بجسمهم , بالتالي حدوث المرض البريوني لدى مختلف الاصناف وارد لكن المرض نفسه نادر

و لهيك عنا امراض بريونيه مختلفه , لانو عنا بريونات مختلفه, كل واحد منهم متأثر حسب الفصيلة تاعتو

لكن بدنا ننتبه ع شغلة :

القاعدة انو اي مرض بريوني بصير لصنف واحد من الحيوانات لا يمكن ان يعدي صنف حيواني اخر

يعني المرض هاد صار بالخرفان بعدو بعض و بمرضو بس ما بعدو الاحصنه مثلا يعني الحصان اذا دخل بريون مرضي تاع خرفان ما رح تتاثر بريوناته و ما حيمرض

و لكل قاعدة شواذ

هاد الشي غير صحيح في حالة وحدة و هي المرض البريوني البقري الي يسمى ال variant Creutzfeldt-Jakob disease الي يمكن ان يعدي الانسان

من سلبيات و خطورة هاد المرض انه :

- قاتل , اي نهايته الموت
- لا يمكن للانزيمات انها تتخلص منه
- يتم التشخيص الحتمي له عند الموت فقط
- لا يمكن التخلص منه بالطرق التقليدية (الغليان , الحرارة , البروده , الخ ...)

- The incubation periods for these diseases are **months to years**, and their courses are protracted and inevitably **fatal**.
- A prion is not inactivated by procedures that destroy nucleic acids and are resistant to ionizing radiation, boiling, and many common disinfectants.
- They can remain viable even in formalinized brain tissue for many years.
- They have not been grown in cell culture.
- The amino acid sequence of different prion proteins in different animal species differ from one another and transmission across species usually **does not** occur. Tissue from infected cows did, however, transmit variant Creutzfeldt-Jakob disease.

Prion Diseases

TABLE 20–2 Unconventional Virus (Prion) Diseases[a]

HUMANS	ANIMALS (PRIMARY HOSTS)
Creutzfeldt-Jakob disease	Scrapie (sheep)
Variant Creutzfeldt–Jakob disease[b]	Transmissible mink encephalopathy (mink)
Gerstmann-Straüssler-Scheinker syndrome	Chronic wasting disease (mule deer, elk)
Kuru	Bovine spongiform encephalopathy (BSE; cows)[b]
Fatal familial insomnia	

[a]Subacute spongiform encephalopathies.
[b]Prion agents of variant Creutzfeldt–Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy (BSE) are identical.

Prions cause bovine spongiform encephalopathy (BSE) in cattle, scrapie in sheep, and five fatal CNS diseases in humans

هلا بدنا نفصل بالامراض البريونيه

و زي م عرفنا في منها بتاثر عالانسان و الحيوان و كل واحد منهم اله تاثير تقريبا خاص فيه ب قديش ليصير المرض و اعراض المرض و متى ممكن ان يتوفى المريض / الحيوان

و من ضمنهم الاتي :

ولو بدنا نحكي عن الامراض البريونيه البشريه بشكل ادق حنحكي عن الاتي :

Creutzfeldt-Jakob disease -A

و بيجي على 3 اشكال , كل واحد منهم غير عن التاني نوعا ما و السبب لاختلافهم بكون بكيف اتقدم للانسان هاد المرض

The mode of acquisition is unknown, but it occurs sporadically (85%), in a familial pattern (15%) and acquired (Iatrogenic or variant CJD) in less than 1% of the cases.

- There is no evidence of transmission by direct contact or airborne spread

1-sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

من اسمه فهاد النوع بصير تلقائيا عند الانسان لاسباب غير معروفة و زي ما قلنا قبل انهم بخمنو السبب يمون لطفرة مفاجئه للجين البريوني

2- Variant Creutzfeldt-Jakob Disease

هون المرض قدم للمرضى لكن عن طريق الغذاء

القصة كالاتي :

اول ما اكتشف المرض البريوني , اكتشف بالخرفان و سمى بال scrapie لهيك احنا بنرمز المرض اله

ف في فترة من الفترات في بريطانيا كانو يعملوغلطتين

يطعمو الخراف للبقر و بتكون هاي الخرفان عندها المرض البريوني الي بتالي عدى البقر و سببله bovine spongiform encephalopathy و زائد عذلك ما كانو يساوو اي فحوصات للحوم البقر قبل تقديمها كغذاء

و رحنا احنا طبخنا لحمها و اكلناها و انعدينا (و زي ما عرفنا قبل شوي انو البريون لا يمكن التخلص منه بسهوله , اي حتى بعد حرارة الطبخ بضل شغال)

و صار عنا ال variant creutzfeldt-jakob disease

- **History:**
  - **Bovine Spongiform Encephalopathy "Mad Cow Disease"** was identified in 1986, after it began striking cows in the United Kingdom, causing them to become uncoordinated and unusually apprehensive. The cows also exhibited hyperesthesia, hyperreflexia, muscle fasciculations, tremors, and weight loss.
  - The source of the emerging epidemic was soon traced to a food supplement that included meat and bone meal from dead sheep (infected with scrapie).
  - To combat BSE, the British government banned the use of animal-derived feed supplements in 1988, and the epidemic among cattle, which peaked at nearly 40,000 cases in 1992. By February 2002, new infections have ceased as a result of imposing tight controls on cattle feed.
  - Unfortunately, the prion that causes BSE survived the heat of cooking and was transmitted to humans who inadvertently consumed infected bovine neural tissue or bone marrow (both are sometimes found in processed meats).

عند المقارنة:

	sporadic Creutzfeldt-Jakob disease	variant Jakob-Creutzfeldt disease
median age of onset	in the sixth and seventh decades of life	27 years (range 12 to 74 years) “younger”
median disease duration	4-7 months within a year dying	14.5 months “longer”
present	1-Initially psychotic disorder and forgetfulness and disorientation 2- then dementia 3-then changes in gait, increased tone in the limbs, involuntary movement, and seizures	psychiatric problems progressing to neurologic changes and dementia
	Most common	Declined , no longer seen

sporadic

- The initial clinical manifestations are a change in cerebral function, usually diagnosed initially as a psychiatric disorder.
- Forgetfulness and disorientation progress to overt dementia and the development of changes in gait, increased tone in the limbs, involuntary movement, and seizures.
- The disorder usually runs a course of 4 to 7 months, eventually leading to paralysis, wasting, pneumonia, and death (85% to 90% of patients dying within 1 year).

variant

- Compared to sporadic Jakob-Creutzfeldt disease, the median age of onset of patients with variant Jakob-Creutzfeldt disease is much younger than most sporadic Jakob-Creutzfeldt disease cases, about 27 years (range 12 to 74 years), with a longer median disease duration of **14.5 months**.
- The cases frequently present in young adults as psychiatric problems progressing to neurologic changes and dementia, with death.
- It appears that destruction of diseased cattle and the changes in livestock feeds have prevented further cases. Since 2000, variant Jakob-Creutzfeldt disease cases have steadily declined, with no new cases with onset after 2012.

3- Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease

هون المرض قد قدم للمريض من الاطباء

اما بسبب زراعة نسيج لم يتم فحصه من البريون او بسبب عدم تعقيم غرفة و ادوات العمليات الي كان , فيها مريض بريون و راحت عدت المريض الي بعده

بالتالي اي مريض ما بنعرف التشخيص العصبي تاعه بنفترض انو احتمال يكوتن عنده المرض البريوني و بناخد احتياطاتنا

• Dura mater grafts and corneal transplants

• By contact with contaminated electrodes or instruments used in neurosurgical procedures

• Pituitary-derived human growth hormone

Prevention:

• Stereotactic neurosurgical equipment, especially which was used in patients with undiagnosed dementia, should not be reused.

• Organs from patients with undiagnosed neurologic disease should not be used for transplants.

• Growth hormone from human tissue has now been replaced by a recombinant genetically engineered product.

• Recommendations for disinfection of potentially infectious material include treatment for 1 hour with NaOH or by autoclaving at 132°C for 60 to 90 minutes.

مع انه ما في شي بجزم انو هالحكي فعال 100% بس بساووه

- **Diagnosis:**
  - CSF analysis shows high protein level but is non-specific.
  - EEG may show some changes.
  - Pathologic examination of brain tissue is the only definitive diagnostic test.
- **Therapy:** There is no effective therapy for Creutzfeldt-Jakob disease, and all cases have been fatal.

معلومة : انو جميع الامراض البريونية لا يمكن التاكد من تشخصيها الا بعد الموت , اي بعد ما ناخد خزعه من الدماغ و نفحصها

Gerstmann-Straüssler-Scheinker Disease

- A disease is similar to Creutzfeldt-Jakob disease, but occurs at a **younger age** (fourth to fifth decade).
- **Cause:** a dozen *PRNP* mutations can cause Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome.
- **Presentation:** Cerebellar ataxia and paralysis are common, but with a late-onset dementia.
- The disease evolves over an average of 5 years.

Difference between Gerstmann-Straüssler-Scheinker Disease and CJD

- The disease takes 5 years , where cjd takes 1-1.5 years

- its less aggressive than cjd

- it has a late-dementia

- occurs at younger age

Fatal Familial Insomnia

- This is a recently recognized very rare genetic prion disease associated with a single *PRNP* point mutation, in which a syndrome of severe progressive insomnia is followed by progressive dementia.
- It occurs in patients aged 35 to 61 years, culminating in death within 13 to 25 months.

هون المريض بييجي ابدا مش عارف ينام مصاحب الها dementia و هاي the clinical presentation و بتكون مدة المرض تقريبا سنتين تيموت

اخيرا مرض الكورو

قصته كالاتي :

في قرية ما , كان عندهم من عاداتهم تقديرا للميت او ابصر انهم ياكلوه و ما يخلو في اشي

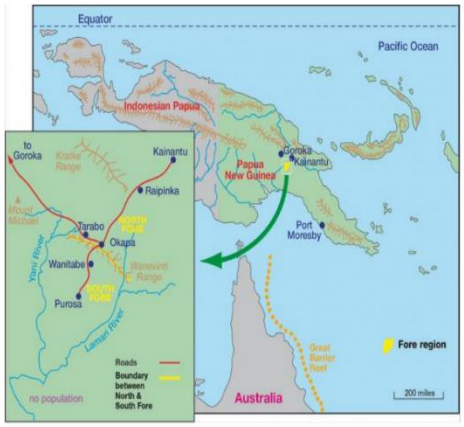
و كانو البنات و الصغار ياكلو اجزاء الجسم الطريه زي الدماغ و الحبل الشوكي و الشباب ياكلو اللحوم و غيره .

بالتالي النساء و الاطفال كانو اكثر عرضة للمرض البريوني و هاد الي صار صارو ينصابو اكتر من الزلام

و طبعا لما منع هاد الشي المرض انحدر

Kuru

- Kuru was a subacute, progressive neurologic disease of the **Fore people** in New Guinea.
- The disease was brought to the attention of the Western world in **1957**.
- Kuru usually afflicted adult **women**, or children of either sex.



- **History:**

Epidemiologic studies indicated that transmission of the disease in humans was associated with ingestion of a soup made from the brains of dead relatives and eaten in honor of the deceased. The Fore women cut up, divided, shared, and consumed the body. The men rarely partook in the dismemberment and consumption of the corpse. They took great care to consume all parts, even drying and crushing the bones and all used cooking utensils and mixing it in with vegetables so that nothing was missed. Women and children would most often consume the brains of the deceased, which were the most likely body part to contain the infectious prion agent, while the men preferentially consumed muscle tissue.

- The symptoms and signs were ataxia, hyperreflexia, and spasticity, which led to progressive dementia, starvation, and death.
- Pathologic examination revealed changes only in the CNS, with diffuse neuronal degeneration and spongiform changes of the cerebral cortex and basal ganglia.
- Clinical disease developed 4 to 20 years after exposure.
- Since the elimination of cannibalism from the Fore culture, kuru has disappeared.

بييجي المريض ما عنده سيطره عحاله تتوصل و يصير عنده dementia و موت

ال incubation period لهاد المرض بالذات كتير طويلة و اطول واحد اخدناه بييجي 20 سنه

Treatment of Prion Diseases

- Although some of the symptoms of human prion disease can be temporarily treated, unfortunately, three randomized double-blinded placebo-controlled trials have failed to modify disease outcome, and currently no cures are available, although many laboratories are working in this area.

اعذروني على اي خطأ ان وجد