

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Für Sie gelesen

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2011; 5 (3)

(Ausgabe für Schweiz), 37-38

**Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. Helmut Baminge

■ Detection of prion protein in urine-derived injectable fertility products by a targeted proteomic approach

Van Dorsselaer A, et al. *PLoS ONE* 2011; 6: e17815.

Hintergrund

Die iatrogene Übertragung menschlicher Prionenerkrankungen kann durch medizinische oder operative Prozeduren verursacht werden, inklusive Hormoninjektionen wie z. B. Gonadotropin, welches früher aus den Hypophysen Verstorbener extrahiert wurde. In den USA und Kanada wird mehr als 300.000 Frauen jährlich aus Urin stammendes Gonadotropin gegen Infertilität verschrieben. Obwohl die menopausalen Urin-Spenderinnen auf symptomatische neurologische Erkrankungen untersucht werden, ist es unmöglich, die Inkubation mit Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD) mittels einer nicht-invasiven Untersuchung auszuschließen. Studien zeigen infektiöse Prionen im Urin von Versuchstieren mit und ohne Nierenerkrankungen; dies legt nahe, dass Prionen auch in asymptomatischen Spenderinnen vorhanden sind. Diverse fertilitätssteigernde Produkte werden aus Spenderurin gewonnen; erst kürzlich wurde Prionenprotein in humanem Menopausengonadotropin (hMG) nachgewiesen.

Einleitung

Transmissible spongiforme Enzephalopathien (TSEs) oder Prionenerkrankungen, wie etwa Scrapie, bovine spongiforme Enzephalopathie (BSE) oder CJD, sind subakute neurodegenerative Erkrankungen, in welchen der Infektionserreger ein aggregiertes, falsch gefaltetes Prionenprotein ist. Die krankheitsassoziierte Protein-Isoform (PrP^{TSE}) leitet sich von einer normalen, nicht-infektiösen zellulären Isoform (PrP^C) ab. Die meistverbreitete menschliche TSE, CJD, tritt in sporadischer (sCJD), iatrogener (iCJD) oder genetischer (= familiärer; fCJD) Form auf.

Entsprechend der Studie von Hilton et al. [1] können in Grossbritannien 237 von 1.000.000 Personen (95 % CI: 49–692) als „stille Träger“ von vCJD angesehen

werden. Dadurch wird es möglich, dass es zu einem sekundären Auftreten von vCJD aufgrund von iatrogener Übertragung mittels Organtransplantation, kontaminiertem Operationsbesteck oder vom Menschen gewonnenen therapeutischen Produkten kommt. In Australien wurde in vier Fällen eine iatrogene Übertragung von CJD mittels Fertilitätsbehandlung durch aus der menschlichen Hypophyse stammendes Gonadotropin festgestellt [2].

Infektiöse Prionen werden bei Nierenerkrankungen in den Urin ausgeschieden, was bei Mäusen mit Scrapie nachgewiesen wurde [3]. Neuere Studien bei Versuchstieren zeigen, dass eine Nierenpathologie für eine Exkretion von Prionen nicht vorliegen muss [4]. Diverse Studien [3–6] belegen, dass der Urin von mit Prionen infizierten Individuen möglicherweise bereits vor dem Auftreten von klinischen Merkmalen infektiös ist – sogar bevor PrP^{TSE} im Urin nachweisbar ist. Diese und auch andere Studien [7, 8] deuten darauf hin, dass, während Nierenleiden Prionurie fördern, diese Pathologie keine Voraussetzung für eine Prionenübertragung mittels Urin ist.

Kürzlich haben Kuwabara et al. [9] Prionenprotein in aus Urin gewonnenem Gonadotropin gefunden. Obwohl solche Produkte an Patienten nicht über einen längeren Zeitraum verabreicht werden, ist durch die Anzahl der Injektionen und die verabreichte Proteinmenge ein erhöhtes potenzielles Risiko der Prionenübertragung für Patienten gegeben.

Unter Anwendung hoch entwickelter proteometrischer Methoden konnte Prionenprotein in kommerziell erhältlichem, aus Urin gewonnenem Gonadotropin gefunden werden, aber nicht in rekombinanten Fertilitätsprodukten.

Material und Methoden

Untersuchtes Material

Vgl. van Dorsselaer et al., Tabelle 4: Merkmale der analysierten kommerziellen Produkte.

Verwendete Methoden

a) Elektrophorese und Massenspektrometrie zur Identifikation von nicht-gonadotropinen Proteinen in hCG-

(„human chorionic gonadotropin“-) Präparaten und in hMG-HP- („highly purified human menopausal gonadotropin“-) Präparaten

b) Elektrophorese zur Separation von gonadotropinen und nicht-gonadotropinen Proteinen in hMG („human menopausal gonadotropin“)

c) Flüssigkeitschromatografie mit selektiver massenspektrometrischer Peptid-detektion (LC-SRM) zur Quantifizierung von Prionenprotein in Gonadotropinpräparaten

Ergebnisse

In u-hCG- („urinary human chorionic gonadotropin“-) und hMG-HP- („highly purified urinary human menopausal gonadotropin“-) Präparaten wurden bei massenspektrometrischen Untersuchungen 33 bzw. 34 nicht-gonadotropine Proteine identifiziert, während in rekombinanten Präparaten keine Fremdproteine nachgewiesen werden konnten. Prionenprotein wurde erstmalig als eine Hauptverunreinigung in u-hCG-Präparaten festgestellt. Bei der gezielten massenspektrometrischen Untersuchung nach Prionenprotein wurden humane Prionenproteinpeptide in allen untersuchten urinären Fertilitätsprodukten (u-hCG, hMG, hMG-HP), nicht aber in rekombinanten Produkten (r-hCG, r-hFSH/r-hLH, r-hLH) nachgewiesen.

Schlussfolgerung/Signifikanz

Der Nachweis von Protease-sensitivem Prionenprotein in allen getesteten urinären Gonadotropin-Produkten (u-hCG, hMG, hMG-HP) deutet darauf hin, dass bei der Aufreinigung von Gonadotropinen aus Urin Prionenproteine nicht oder nur beschränkt aus dem Quellenmaterial entfernt werden können. Die intramuskuläre Injektion ist ein relativ effizienter Übertragungsweg bei humanen Prionenerkrankungen. Bei jungen Frauen, welche Prionen ausgesetzt sind, kann man davon ausgehen, dass sie eine Inkubationszeit im Zusammenhang mit einem minimalen Inokulum überleben. Die Risiken von aus Urin gewonnenen Fertilitätsprodukten können nun deren Vorteile aufwiegen, besonders wenn man die Verfügbarkeit von rekombinanten Produkten berücksichtigt.

Literatur:

1. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, et al. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol* 2004; 203: 733-9.
2. Boyd A, Fletcher A, Lee JS, et al. Transmissible spongiform encephalopathies in Australia. *Commun Dis Intell* 2001; 25: 248-52.
3. Seeger H, Heikenwalder M, Zeller N, et al. Coincident scrapie infection and nephritis lead to urinary prion excretion. *Science* 2005; 310: 324-6.
4. Kariv-Inbal Z, Ben-Hur T, Grigoriadis NC, et al. Urine from scrapie-infected hamsters comprises low levels of prion infectivity. *Neurodegener Dis* 2006; 3: 123-8.
5. Gregori L, Kovacs GG, Alexeeva I, et al. Excretion of transmissible spongiform encephalopathy infectivity in urine. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1406-12.
6. Murayama Y, Yoshioka M, Okada H, et al. Urinary excretion and blood level of prions in scrapie-infected hamsters. *J Gen Virol* 2007; 88: 2890-8.
7. Sisó S, Jeffrey M, Steele P, et al. Occurrence and cellular localization of PrP^{Sc} in kidneys of scrapie-affected sheep in the absence of inflammation. *J Pathol* 2008; 215: 126-34.
8. Haley NJ, Mathiason CK, Zabel MD, et al. Detection of sub-clinical CWD infection in conventional test-negative deer long after oral exposure to urine and feces from CWD+ deer. *PLoS One* 2009; 4: e7990.
9. Kuwabara Y, Mine K, Katayama A, et al. Proteomic analyses of recombinant human follicle-stimulating hormone and urinary-derived gonadotropin preparations. *J Reprod Med* 2009; 54: 459-66.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)