

REFERATE GENERALE

BOLILE PRIONICE UMANE

Adriana Martin*, I.Pascu**

*Disciplina de fiziopatologie

**Clinica de Neurologie

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

1. Date generale

Bolile prionice constituie un grup heterogen de boli neurodegenerative transmisibile-BNT (encefalopatii spongiforme) întâlnite la om și animale cu următoarele caracteristici comune: a) afectarea sistemului nervos central; b) perioada de incubare lungă, de luni sau ani; c) evoluția lent progresivă, de săptămâni sau ani, cu deces invariabil; d) morfopatologia sistemului nervos central cuprinde vacuolizări și pierderi neuronale, astrocitoză reactivă și depozitări de plăci amiloide; e) agenții infecțioși (prionii) care determină aceste boli prezintă proprietăți distincte de cele ale virusurilor sau viroizilor. În prezent sunt cunoscute 10 boli prionice, din care 5 sunt umane: boala Kuru, boala Creutzfeldt-Jakob, boala Gerstmann-Sträussler-Scheinker, insomnia familială fatală și boala Alpers. Dintre acestea numai primele trei sunt boli prionice sigure. Cea mai cunoscută boală prionică la animale este "scrapia", întâlnită la oi și capre (1-4).

2. Aspecte clinice

2.1 Boala Kuru

Boala Kuru (BK) a fost prima BNT umană studiată în detaliu. Termenul "Kuru" (tremurături, fiori) este originar din limbajul tribului Fere, locuitor al provinciilor muntoase din Papua-Noua Guinee, unde boala era endemică. Peste 2500 cazuri au fost bine documentate de la descrierea originală din 1957. Studiile antropologice au sugerat că primele cazuri au apărut în primii ani ai secolului XX, boala răspândindu-se ca o consecință a unor ritualuri canibalice, care implicau ingestia creierului celor decedați de

către rude, mai ales femei și copii. Încetarea canibalismului după anul 1960 a determinat o scădere semnificativă a cazurilor (5-11).

Boala debutează insidios și are o evoluție inexorabilă spre deces, în medie după 16 luni. Mulți bolnavi acuză dureri de cap, de membre sau de articulații, care durează câteva luni. Tipic, afecțiunea începe cu semne ataxice la membrele inferioare (mers greoi, ezitant și titubant), la care se asociază rapid un tremor generalizat absent în repaus, prezent în postură și accentuat în timpul mișcărilor. Cu timpul ataxia se accentuează și cuprinde trunchiul și membrele superioare, bolnavul fiind incapabil, la un moment dat, să stea în picioare sau să meargă. Pe fondul unui tremor generalizat apar mișcări corcoatozice și mioclonii. Tonul muscular crește, îmbrăcând aspectul unui amestec de paratonie, rigiditate și spasticitate. O dată cu evoluția bolii se instalează demența, acompaniată de semne de eliberare frontală. Simptomatologia piramidală, senzitivă și de nervi cranieni este întâlnită numai la o pătrime din bolnavi (5-7; 11-14).

2.2. Boala Creutzfeldt-Jakob

Incidența și prevalența bolii Creutzfeldt-Jakob (BCJ) este de 0,5-2 cazuri/1 milion/an. Raportul bărbat/femei este 1. Vârsta medie de debut este 57-62 ani (între 17 și 83 ani). Pacienții cu o durată de supraviețuire mai mare de 2 ani au un debut al bolii la vârste mai mici (în medie 48 ani). BCJ iatrogenică (a se vedea mai departe) are un debut la o vârstă mult mai tânără (între 17-34 ani). Incidența familială a BCJ a fost remarcată la 5-15% din cazuri. BCJ nu este contagioasă, însă au fost descrise cazuri sporadice la care afecțiunea a fost transmisă prin transplant de cornee, de dura mater sau prin administrarea de hormon de creștere preparat de la cadavre. În plus, au fost demonstrate cazuri cu BCJ apărută după intervenții neurochirurgicale sau la tehnicienii histopatologi (15-25).

Spre deosebire de boala Kuru, care are un tablou clinic relativ uniform, BCJ se prezintă cu semne polimorfe. Boala debutează după o perioadă de incubatie fie de 1-3 ani, fie după 8-14 ani. Durata medie a bolii este de 7-9 luni. Un procentaj de 5-10% din bolnavi pot supraviețui peste 2 ani, în timp ce 20% au o evoluție fulminantă cu deces după 1-2 luni de la debut. Primul stadiu al bolii poate începe fie cu semne psihice (astenie, depresie, tulburări de comportament, deteriorare mintală, halucinații vizuale etc.), fie cu semne neurologice (cerebelare și/sau vestibulare). În perioada de stare constatăm grade diferite de demență, mioclonii sau alte tipuri de mișcări involuntare (tremurături, corcoatozice, hemibalice etc.) și multiple sindroame: cerebelar (la 2/3 din cazuri), vestibular, parkinsonian, piramidal (la 40-80% din bolnavi), de căi optice (la 40-60% din bolnavi) și de neuron motor periferic (la aproximativ 10% din cazuri). În plus, au mai fost descrise: crize epileptice

(la 10-20% din bolnavi), sindroame senzitive (la mai puțin de 10% din pacienți) și sindroame de nervi cranieni, în special oculomotorii (la mai puțin de 10% din cazuri). La unele cazuri s-au descris polineuropatii asociate cu disfuncții ale sistemului nervos autonom. În stadiul final bolnavul este în general mut și rigid sau în diferite grade de comă, cu posturi de decorturare sau decerebrare, mioclonii multiple, crize epileptice, atrofie optică, disfuncții majore ale sistemului nervos autonom (incontinență de urină și scaun) și infecții secundare. De notat faptul că au fost descrise câteva subtipuri clinice: a) cu predominanța semnelor cortico-talamice (tipul Stern și tipul Garcin), b) cu predominanța semnelor cerebelare (tipul Brownell-Oppenheimer); c) cu predominanța semnelor vizuale (tipul Heidenhain). În ciuda simptomatologiei variate, BCI este considerată o entitate nosologică unică (26-34).

2.3. Boala Gerstmann-Sträussler-Scheinker

Boala Gerstmann-Sträussler-Scheinker (BGSS) este o foarte rară afecțiune (1-10/10-100 mil./an). Cea mai mare parte a cazurilor este familială, cu transmitere dominant autosomală. Boala este descrisă ca o ataxie spinocerebelară cu demență. Vârsta medie de debut a afecțiunii este 43-48 ani (între 24 și 68 ani) și durează în medie 5 ani (între 1-11 ani). Asistăm la o heterogenitate clinică într-o familie și la o mare variabilitate între diferite familii. Tabloul clinic este dominat de diferite grade de disfuncție cerebelară la care, cu evoluția bolii, se adaugă elemente demențiale, semne parkinsoniene, disfagie, hipoacuzie, paralizii oculomotorii, cecitate, tulburări de sensibilitate profundă etc. (9, 35, 36).

2.4. Insomnia familială fatală

Insomnia familială fatală (IFF) este o afecțiune familială dominant autosomală și rapid progresivă. Boala debutează în jurul vârstei de 35 ani sau de 60 ani și evoluează spre deces în medie după 13 luni. Clinic se caracterizează printr-o insomnie progresivă netratabilă, tulburări ale sistemului nervos autonom cu hiperactivitate simpatică (hipertensiune, hipertermie, hiperhidroză, tahicardie), mișcări involuntare (tremurături, mioclonii), ataxie, spasticitate și dizartrie. Bolnavii pot avea halucinații, tulburări de memorie și/sau de atenție, dezorientare și confuzie, fără să atingă gradul unei demențe severe. S-au descris tulburări endocrine asociate: a) scăderea secreției de ACTH; b) creșterea secreției de cortisol; c) pierderea ritmului circadian în secreția hormonului de creștere, a prolactinei și a melatoninei (37, 38, 90).

Boala Alpers (BA), numită și polidistrofia infantilă progresivă, este o afecțiune neurologică fatală cu debut în prima copilărie. Au fost descrise cazuri sporadice și familiale, ultimele cu transmitere recesivă autosomală. BA se caracterizează prin demență progresivă cu convulsii recurente și mioclonii multiple. La acestea se adaugă spasticitate, ataxie cerebelară, atrofie optică și surditate. Unele cazuri au leziuni hepatice până la ciroză (1, 89, 90).

3. Morfopatologie

Toate bolile prionice umane descrise se caracterizează în general prin: a) modificări spongiforme (vacuole rotunde în neuropil); b) hipertrofia și proliferarea celulelor gliale; c) pierderi neuronale; d) absența inflamației; e) respectarea relativă a substanței albe. Evident sunt diferențe între cele cinci tipuri de afecțiuni. În BK cerebelul este afectat în primul rând, iar în BCJ cortexul cerebral este lezat cel mai sever. Urmează apoi, în ordinea severității, nucleul caudat, putamenul și talamusul. Modificări minime au fost remarcate în hipocamp și mezencefal. Puntea, bulbul și măduva spinării sunt de obicei respectate. Pe de altă parte, în IFF cele mai importante leziuni au fost remarcate în nucleii talamici mediodorsali, cortexul cerebelar și olivele bulbare. În BA s-au constatat leziuni mai ales în cortexul cerebral, talamus, nucleul lenticular și cerebel (8, 9, 12, 15, 18, 33, 36, 37, 39, 40).

În plus, s-a descris prezența, mai ales în cerebel a unor plăci "amiloid-like", argirofilice și PAS-pozitive remarcate mai ales după reacția cu anticorpi anti-prion. Aceste plăci au fost remarcate la 70% din cazurile cu BK, virtual la toate cazurile cu BGSS și la 5-10% din cazurile cu BCJ (41-43).

Studii electronomicroscopice au evidențiat structuri tubuloveziculare fie de tip filamentar, fie de tip beigaș (43-47).

Teste de laborator

Tablourile clinice caracteristice sunt combinate cu o sărăcie a rezultatelor testelor de laborator. Aspectul electroencefalografic este tipic, în sensul apariției pe un traseu de fond difuz lent, a unor complexe periodice de unde ascuțite bilaterale, sincrone, bifazice sau trifazice la intervale de 0,5-2,5 secunde și care durează 200-600 milisecunde. Aceste complexe sunt întâlnite la 75-95% din bolnavii cu BCJ, uneori putând să lipsească, fie în fazele timpurii, fie în cele tardive ale afecțiunii (48-51).

Lichidul cefalorahidian (LCR) este normal la majoritatea bolnavilor. Totuși, studii care au folosit focusarea isoelectrică bidimensională a LCR au evidențiat prezența unor proteine speciale (52).

Tomografia computerizată este în general normală, putând demonstra uneori atrofia cerebrală. Rezonanța magnetică însă evidențiază la unii bolnavi creșterea intensității semnalului T_1 în putamen, nucleul caudat, globul palid și talamus, fără să poată fi accentuat prin administrare de gadolinum. Scăderea intensității semnalului T_2 a fost remarcată în putamen, nucleul caudat, globul palid, substanța neagră și nucleul roșu (53, 54).

Standardul principal pentru diagnosticul bolilor prionice umane rămâne studiul histologic al materialului cerebral obținut prin biopsie (25, 41-44).

5. Patogenie

"Prion"-ul (PrP) este cea mai mică particulă proteică infecțioasă, diferită de virusuri sau viroizi și cu următoarele caractere: a) conține o unică structură glicoproteică hidrofobică de 28 Kilo-Daltoni (KD); b) nu determină inflamație; c) nu produce anticorpi specifici; d) este rezistentă la modalitățile uzuale care inactivează virusurile (formalina, razele ultraviolete, căldura etc.). În creierul uman există proteina prionică (PrP^C), encodată de o genă de pe brațul scurt al cromozomului 20 (1-4, 56, 58).

Există o singură copie genetică a PrP^C formată din 253 aminoacizi, codificată pe un exon la animale de experiență. Nu este încă stabilit rolul PrP^C la om. Se admite că PrP^C ar fi implicată în procesele de adeziune celulară, ar fi un receptor, o enzimă sau un factor hormon-like. Neuronii conțin PrP^C în cantități mari, acesta fiind detectat și pe suprafața limfocitelor, cu rol în procesele de activare celulară (1, 2, 67).

Din creierul de hamster infectat cu scrapie s-a purificat o macromoleculă specifică cu greutate moleculară de 27-30 KD, notată PrP^{Sc}. Aceasta este o sialoglicoproteină ce apare printr-un proces limitat de proteoliză la capătul aminoterminal. PrP^{Sc} diferă de PrP^C prin câteva proprietăți, cea mai importantă fiind rezistența la proteinaza K. O proteină similară (PrP^{CJD}) s-a izolat din creierul uman cu BCI. Actualmente se consideră că isoforma normală (PrP^C) suferă un proces posttranslațional sau modificări de conformație, astfel încât se convertește în PrP^{Sc}. Molecula de proteină prionică infectantă, inoculată în organism, acționează ca o matrice asupra proteinei prionice normale, imprimându-i conformația unei proteine infectante, fenomenul având caracterul unei reacții în lanț (55, 59-66).

La bolnavii cu afecțiuni prionice s-au pus în evidență mutații la nivelul genei care codează proteina prionică, prin adăugirea sau deleția unei baze din ARN-ul mesager ceea ce confirmă natura genetică și infecțioasă în același timp a acestor boli. Astfel, în BCI cea mai frecventă mutație apare la nivelul codonului 200, având ca efect înlocuirea glutamatului cu lizină. Mutația este fenotipic dominant autosomală. S-au mai descris și alte mutații la nivelul codonului 178, prin înlocuirea acidului aspartic cu asparagina (68-70).

În BGSS cea mai frecventă mutație apare la codonul 102 sau 105, prin substituția leucinei cu prolina, tradusă clinic prin fenomene cerebelare. Mutațiile la nivelul codonului 117 și 198 determină tablouri clinice dominate de fenomene extrapiramidale și demență (71-75).

În IFF mutația cea mai frecventă este cea de la codonul 178, prin înlocuirea acidului aspartic cu asparagina, modificările neuropatologice majore fiind la nivelul talamusului. S-a putut demonstra că alelele răspunzătoare de mutația de la codonul 178 encodează metionina în poziția 129 în IFF sau valina în aceeași poziție în BCJ (38, 76-77).

O parte din cercetători susțin ideea că PrP nu poate fi considerat drept agent etiologic al BNT deoarece acesta nu poate explica adecvat nici existența mai multor tipuri de afecțiuni și nici prezența diferitelor perioade de incubație. De asemenea, se consideră că agentul BNT trebuie să conțină acizi nucleici în genom. S-a propus o teorie unificată privind bolile prionice, prin care PrP^{Sc} având rol de "apriion" este suficient pentru a produce boala în absența acizilor nucleici. PrP^{Sc} ar fixa un "acid nucleic copriion" pentru a forma "holopriion", copriionul determinând diferența tipurilor de BNT. După alți autori, gena timpului de incubație este fie identică, fie apropiată legată de gena care encodează PrP. Alterările moleculare din PrP ar putea determina PrP^{Sc} cu proprietăți biologice diferite (78-80).

Cel mai frecvent model pentru replicarea PrP^{Sc} este cel în care această proteină mediază transformarea formei normale a PrP celulare în forma sa patologică. Această conversie determină acumularea progresivă de PrP^{Sc} în neuronii sistemului nervos central, ceea ce induce, printr-un mecanism încă neidentificat, disfuncția, apoi astrocitoza, depunerea amiloidă, vacuolizarea și moartea neuronală. Mutațiile din genele care encodează PrP^C, ca cele observate în BGSS sau în cazurile de BCJ familială, determină transformarea rapidă în isoforma PrP^{Sc}. Cazurile iatrogene de BCJ pot apărea ca rezultat al inoculării de PrP^{Sc} a cărei prezență, în cantități suficiente, poate cataliza PrP^C gazdă în forma patologică PrP^{Sc}. Cazurile sporadice de boli prionice umane, cum ar fi BCJ, pot apărea ca rezultat al mutațiilor somatice din gena PrP^C în PrP^{Sc} în sistemul nervos central. Se presupune chiar posibilitatea conversiei PrP^C în PrP^{Sc} la nivel proteinic. Totodată, se crede că PrP^{Sc} sub forma inoculată sau produsă in situ formează un complex tranzitoriu cu PrP^C, favorizându-se în acest fel conversia. Trecerea prionilor între specii este un proces stocastic caracterizat prin prelungirea timpilor de incubație. Faptul că fiecare specie poate sintetiza prioni cu descendenți de origine comună, implică un transfer al informației specifice de la PrP^C la PrP^{Sc}. În general, fiecare mutație PrP este asociată cu o manifestare clinică, existând însă și excepții în cazul unei mutații particulare într-un pedigree, unde se pot întâlni pacienți cu BCJ sau cu BGSS (1-4; 81, 82).

Studii în curs încearcă să explice prin teoria prionică și alte boli degenerative ale sistemului nervos central cum ar fi scleroza laterală amiotrofică, boala Parkinson și boala Alzheimer (43, 83, 84).

Tratament

Cu toate progresele înregistrate în ultimii ani privind etiopatogenia, nu există încă o terapie eficientă a bolilor prionice (85-88, 90).

Bibliografie

1. *Prusiner S.B., Hsiao K.*: Human prion diseases. *Ann.Neurol.* 1994, 35, 385-395;

2. *Prusiner S.B., Hsiao K.*: Prions Causing Transmissible Neurodegenerative Disease. In: Schlossberg D. (ed.). *Infections of the nervous system.* New York: Springer Verlag, 1990, 153-168;

3. *Collinge J., Palmer M.S.*: Human prion diseases. *Baillier Clin. Neurol.* 1994, 3, 241-257;

4. *Rawlinson K., Tyler K.L.*: Human Transmissible Neurodegenerative Disease (Prion Diseases). *Semin. Neurol.* 1992, 12, 178-192;

5. *Gajdusek D.C., Gibbs C.J. Jr., Alpers M.*: Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature*, 1966, 209, 794-796;

6. *Gibbs C.J. Jr. et al.*: Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science*, 1968, 161, 388-389;

7. *Zigas V., Gajdusek D.C.*: Kuru: Clinical study of a new syndrome resembling paralysis agitans in natives of the Eastern Highlands of Australian New Guinea. *Med.J.Aust.* 1957, 2, 745-754;

8. *Gajdusek D.C., Zigas V.*: Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea - The endemic occurrence of "kuru" in the native population. *N.Engl.J.Med.* 1957, 257, 974-978;

9. *Masters C.L., Gajdusek D.C., Gibbs C.J. Jr.*: Creutzfeldt-Jakob disease virus isolations from the Gerstmann-Straussler syndrome with an analysis of the various forms of amyloid plaque deposition in the virus-induced spongiform encephalopathies. *Brain*. 1981, 104, 559-588;

10. *Gajdusek D.C., Zigas V.*: Clinical, pathological and epidemiological study of an acute progressive degenerative disease of the central nervous system among natives of the eastern highlands of New Guinea. *Am.J. Med.* 1959, 26, 442-469;

11. *Klatzo I., Gajdusek D.C., Zigas V.*: Pathology of Kuru. *Lab Invest* 1959, 8, 799-847;

12. *Hornabrook R.W.*: Kuru - a subacute cerebellar degeneration: the natural history and clinical features. *Brain*, 1968, *91*, 53-74,
13. *Prusiner S.B., Gajdusek D.C., Alpers M.P.*: Kuru with incubation periods exceeding two decades. *Ann. Neurol.* 1982, *12*, 1-9;
14. *Gabizon R. et al.*: Immunoaffinity purification and neutralization of scrapie prion infectivity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1988, *85*, 6617-6621;
15. *Marzewski D.J. et al.*: Creutzfeldt-Jakob disease following pituitary-derived human growth hormone therapy. A new American case. *Neurology*, 1988, *38*, 1131-1133,
16. *Masters C.L. et al.*: Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann. Neurol.* 1979, *5*, 177-188;
17. *Brown P. et al.*: The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature. *Neurology*, 1987, *37*, 895-904;
18. *Weller R.O., Steart P.V., Powell-Jackson J.D.*: Pathology of Creutzfeldt-Jakob disease associated with pituitary-derived human growth hormone administration. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1986, *12*, 117-129;
19. *Brown P. et al.*: Creutzfeldt-Jakob disease of long duration. clinicopathological characteristics, transmissibility, and differential diagnosis. *Ann. Neurol.* 1984, *16*, 295-304;
20. *Bernoulli C. et al.*: Danger of accidental person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet*, 1977, *1*, 478-479;
21. *Brown P.*: The decline and fall of Creutzfeldt-Jakob disease associated with human growth hormone therapy. *Neurology*. 1988, *38*, 1135-1137,
22. *Sitwell L. et al.*: Creutzfeldt-Jakob disease in histopathology technicians. *N. Engl. J. Med.* 1988, *318*, 854,
23. *Duffy P. et al.*: Possible person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N. Engl. J. Med.* 1974, *290*, 692-693,
24. *Koch T.K. et al.*: Creutzfeldt-Jakob disease in a young adult with idiopathic hypopituitarism. Possible relation to the administration of cadaveric human growth hormone. *N. Engl. J. Med.* 1985, *313*, 731-733;
25. *Gibbs C.J.Jr. et al.*: Clinical and pathological features and laboratory confirmation of Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of pituitary-derived human growth hormone. *N. Engl. J. Med.* 1985, *313*, 734-738,
26. *Miller D.C.*: Creutzfeldt-Jakob disease in histopathology technicians. *N. Engl. J. Med.* 1988, *318*, 853-854;
27. *Davanipour Z. et al.*: Possible modes of transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N. Engl. J. Med.* 1984, *311*, 1582-1583;
28. *Siedler H., Malamud N.*: Creutzfeldt-Jakob's disease. Clinico-pathologic report of 15 cases and review of the literature (with special

reference to a related disorder designated as subacute spongiform encephalopathy). *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1963, 22, 381-402;

29. *May W.W.*: Creutzfeldt-Jakob disease - Survey of the literature and clinical diagnosis. *Acta Neurol. Scand.* 1968, 44, 1-32;

30. *Brown P. et al.*: Creutzfeldt-Jakob disease in France - Clinical characteristics of 124 verified cases during the decade 1968-1977. *Ann. Neurol.* 1979, 6, 430-437;

31. *Roos R., Gajdusek D.C., Gibbs C.J.Jr.*: The clinical characteristics of transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*, 1973, 96, 1-20;

32. *Brownell B., Oppenheimer D.R.*: An ataxic form of subacute presenile poioencephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1965, 28, 350-361;

33. *Meyer A., Leigh D & Bagg C.E.*: A rare presenile dementia associated with cortical blindness (Heidenhain's syndrome). *J. Neurolog. Neurosurg. Psychiat.* 1954, 17, 129-133;

34. *Salazar A.M. et al.*: Syndromes of amyotrophic lateral sclerosis and dementia. relation to transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann. Neurol.* 1983, 14, 17-26;

35. *Ghetti B. et al.*: Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease - Neurofibrillary tangles and plaques with PrP-amyloid coexist in an affected family. *Neurology*, 1989, 39, 1453-1461;

36. *Kitamoto T. et al.*: A prion protein missense variant is integrated in kuru plaque cores in patients with Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome. *Neurology*, 1991, 41, 306-310;

37. *Roberts G.W. et al.*: CNS amyloid proteins in neurodegenerative diseases. *Neurology*, 1988, 38, 1534-1540;

38. *Medori R. et al.*: Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N. Engl. J. Med.* 1992, 326, 444-449;

39. *Rohwer R.G.*: Scrapie infectious agent is virus-like in size and susceptibility to inactivation. *Nature*, 1984, 308, 658-662;

40. *Masters C.L., Richardson E.P Jr.*: Subacute spongiform encephalopathy Creutzfeldt-Jakob disease - The nature and progression of spongiform change. *Brain*, 1978, 101, 333-344;

41. *Bendheim P.E. et al.*: Antibodies to a scrapie prion protein. *Nature*, 1984, 310, 418-421;

42. *Nochlin D. et al.*: Familial dementia with PrP-positive amyloid plaques: a variant of Gerstmann-Sträussler syndrome. *Neurology*, 1989, 39, 910-918;

43. *Prusiner S.B.*: Prions and neurodegenerative diseases. *N. Engl. J. Med.* 1987, 317, 1571-1581;

44. Bockman J.M. et al.: Creutzfeldt-Jakob disease proteins in human brains. *N. Engl. J. Med.* 1985, 312, 73-78;
45. Brown P. et al.: Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by Western blot identification of marker protein in human brain tissue. *N. Engl. J. Med.* 1986, 314, 547-551;
46. Merz P.A. et al.: Scrapie-associated fibrils in Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature.* 1983, 306, 474-478;
47. Prusiner S.B. et al.: Scrapie prions aggregate to form amyloid-like birefringent rods. *Cell.* 1983, 35, 349-358;
48. Burger L.J., Rowan A.J., Goldensohn E.S.: Creutzfeldt-Jakob disease. An electroencephalographic study. *Arch. Neurol.* 1972, 26, 428-433
49. Chiafalo N., Fuentes A., Galvez S.: Serial EEG findings in 27 cases of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. Neurol.* 1980, 37, 143-145;
50. Lee R.G., Blair R.D.: Evolution of EEG and visual evoked response changes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1973, 35, 133-142;
51. Kuroiwa Y., Celesia G.G.: Clinical significance of periodic EEG patterns. *Arch. Neurol.* 1980, 37, 15-20;
52. Piccardo P. et al.: Immunohistochemical localization of prion protein in spongiform encephalopathies and normal brain tissue. *Neurology*, 1990, 40, 518-522;
53. Kovanen J., Erkinpää T., Lavanainen M.: Cerebral MR and CT imaging in Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Comp. Assist. Tomogr.* 1985, 9, 125-128;
54. Friedland R.P. et al.: Bitemporal hypometabolism in Creutzfeldt-Jakob disease measured by positron emission tomography with ^{18}F -2-fluorodeoxyglucose. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1984, 8, 978-981;
55. Bolton D.C. et al.: Scrapie PrP 27-30 is a sialoglycoprotein. *J. Virol.* 1985, 53, 596-606;
56. Prusiner S.B.: Molecular biology of prion diseases. *Science.* 1991, 252, 1515-1522;
57. Prusiner S.B.: Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science.* 1982, 216, 136-144;
58. Prusiner S.B., Stahl N., DeArmond S.J.: Novel mechanisms of degeneration of the central nervous system-prion structure and biology. *Ciba Found Symp.* 1988, 135, 238-260;
59. Adams D.H.: The nature of the scrapie agent. *Med. Hypotheses.* 1986, 20, 37-50;
60. Kretzschmar H.A. et al.: Scrapie prion proteins are synthesized in neurons. *Am. J. Pathol.* 1986, 122, 1-5;
61. Prusiner S.B. et al.: Purification and structural studies of a major scrapie prion protein. *Cell.* 1984, 38, 127-134;

62. Gabizon R. et al.: Immunoaffinity purification and neutralization of scrapie prions. *Progr. Clin. Biol. Res.* 1989, *317*, 583-600;
63. Caughey B. et al.: Normal and scrapie-associated forms of prion protein differ in their sensitivities to phospholipase and proteases in intact neuroblastoma cells. *J. Virol.* 1990, *64*, 1093-1101;
64. McKinley M.P., Bolton D.C., Prusiner S.B.: A protease-resistant protein is a structural component of the scrapie prion. *Cell.* 1983, *35*, 57-62;
65. Bendheim P.E. et al.: Scrapie and Creutzfeldt-Jakob disease prion proteins share physical properties and antigenic determinants. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1985, *82*, 997-1001;
66. Prusiner S.B. et al.: Immunologic and molecular biologic studies of prion proteins in bovine spongiform encephalopathy. *J. Infect. Dis.* 1993, *167*, 602-613;
67. Cashman N.R. et al.: Cellular isoform of the scrapie agent protein participates in lymphocyte activation. *Cell.* 1990, *61*, 185-192;
68. Goldfarb L.G. et al.: Mutation in codon 200 of scrapie amyloid protein gene in two clusters of Creutzfeldt-Jakob disease in Slovakia. *Lancet*, 1990, *336*, 514-515;
69. Hsiao K. et al.: Mutation of the prion protein in Libyan Jews with Creutzfeldt-Jakob disease. *N. Engl. J. Med.* 1991, *324*, 1091-1097;
70. Collinge J. et al.: Inherited prion disease with 144 base pair gene insertion - Clinical and pathological features. *Brain*, 1992, *115*, 687-710;
71. Brown P. et al.: Clinical and molecular genetic study of a large German kindred with Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome. *Neurology*, 1991, *41*, 375-379;
72. Doh-ura K. et al.: Pro-leu change at position 102 of prion protein is the most common but not the sole mutation related to Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989, *163*, 974-979;
73. Tateishi J. et al.: Immunochemical, molecular genetic, and transmission studies on a case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome. *Neurology*, 1990, *40*, 1578-1581;
74. Tranchesi C. et al.: Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease in an Alsatian family: clinical and genetic study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1992, *55*, 185-187;
75. Tranchesi C. et al.: Mutation of codon 117 of the prion gene in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Rev. Neurol.* 1991, *147*, 274-278;
76. Medori R. et al.: Fatal familial insomnia: a second kindred with mutation of prion protein gene at codon 178. *Neurology*, 1992, *42*, 669-670;
77. Goldfarb L.G. et al.: Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science*, 1992, *258*, 806-808;

78. *Weissmann C.*: Spongiform encephalopathies. The prion's progress. *Nature*, 1991, *349*, 569-571;
79. *Carlson G.A.* et al.: Linkage of prion protein and scrapie incubation time genes. *Cell* 1986, *46*, 503-511;
80. *Westaway D.* et al.: Distinct prion proteins in short and long scrapie incubation period mice. *Cell* 1987, *51*, 651-662;
81. *Prusiner S.B.* et al.: Transgenic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication. *Cell* 1990, *63*, 673-686;
82. *Hsiao K.* et al.: Spontaneous neurodegeneration in transgenic mice with mutant prion protein. *Science* 1990, *250*, 1587-1590;
83. *De Armond S.J.*: Alzheimer's disease and Creutzfeldt-Jakob disease: overlap of pathogenic mechanisms. *Curr. Opin. Neurol* 1993, *6*, 872-881;
84. *Edlin G.J.*: The senile dementias: a new model. *Med. Hypotheses* 1988, *27*, 29-31;
85. *Terzano M.G.* et al.: The effect of amantadine on arousal and EEG patterns in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. Neurol* 1983, *40*, 555-559;
86. *Braham J.*: Creutzfeldt-Jakob disease: Treatment by amantadine. *Br. Med. J.* 1971, *4*, 212-213;
87. *Herishanu Y.*: Antiviral drugs in Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1973, *21*, 229-231;
88. *Kimberlin R.H., Walker C.A.*: The antiviral compound HPA-23 can prevent scrapie when administered at the time of infection. *Arch. Virol* 1983, *78*, 9-18;
89. *Israil A.*: Prionii. *Bacteriol. Virusol. Parazit. Epidemiol. București* 1988, *2*, 117-132;
90. *Israil A.*: Actualități în problema prionilor și bolilor prionice. *Bacteriol. Virusol. Parazit. Epidemiol. București* 1990, *1*, 17-40.

HUMAN PRION DISEASES

Adriana Martu, I. Pascu

We are presenting a synthesis of the findings from the literature on human prion diseases. Kuru, Creutzfeldt - Jakob disease (CJD) and Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome are transmissible degenerative diseases of the central nervous system caused by less known pathogenic agents called prions. Prion, the smallest infectious particle of proteic nature known (PrP), does not produce inflammation or specific antibodies, and it is resistant to the usual techniques that inactivate viruses. PrP^C which is encoded by the gene from the short branch of the twentieth chromosome can be found in normal brains. The abnormal PrP are PrP^{SC} and PrP^{CJD} and they determine either the spongiform degeneration of the grey matter (CJD) or the amyloid plaques (GSS). All the prion diseases currently recognized

have a slow progressive evolution and they are invariably fatal. There is not any efficient treatment yet that could alter the clinical course.

Sosit la redacție: 27.03.1995
