

Prionske bolezni pri človeku Human prion diseases

Mara Popović*

Ključne besede
prionske bolezni
Creutzfeldt-Jakobova bolezen

Key words
prion diseases
Creutzfeldt-Jakob syndrome

Izvleček. Prionske bolezni so redke degenerativne bolezni osrednjega živčevja človeka in nekaterih drugih sesalcev. Pri človeku se pojavljajo v treh različnih etiopatogenetskih oblikah, kar je edinstven pojav v medicini. Mnoge raziskave so pokazale, da je skupni imenovalac teh bolezni prion, beljakovinski kužni delec, ki ima fizikalno-kemične lastnosti amiloida. Prion bodisi nastaja v osrednjem živčevju bodisi pride vanj iz zunanosti. Pojav nove različice Creutzfeldt-Jakobove bolezni, najbolj raziskane oblike prionske bolezni pri človeku, ki je bila pred kratkim opisana v Veliki Britaniji in Franciji, zbuja precejšnjo zaskrbljenost zaradi morebitnega prenosa povzročitelja te bolezni z goveda na človeka. Zaradi teh lastnosti imajo prionske bolezni posebno mesto v medicinski znanosti, medicinci pa morajo poznati najnovejša dognanja, povezana s to skupino bolezni.

Abstract. Prion diseases are rare degenerative diseases of the central nervous system in humans and some other mammals. Three different etiopathogenetical forms of these diseases are recognised in humans, being, as such, unique in medical praxis. Results of numerous researches show the existence of prion, proteinaceous infective particle having physical and chemical characteristics of amyloid, as the common causative agent. Prion originates either in central nervous system or is introduced to it from the outside. The occurrence of the new variant of Creutzfeldt-Jakob's disease, the most researched form of the human prion diseases, recently described in Great Britain and France, causes great concern due to the eventual possibility of the transmission of bovine spongiform encephalopathy to humans. The above described put the prion diseases at the unique position, imposing the need of being continuously informed about the current status of researches to medical students and staff concerned.

Oblike prionskih bolezni pri človeku

Pri človeku so doslej opisali štiri oblike prionskih bolezni:

- Creutzfeldt-Jakobovo bolezen (CJB),
- Gerstman-Sträussler-Scheinkerjev sindrom (GSS),
- kuru in
- smrtonosno družinsko nespečnost (angl. *fatal familiar insomnia – FFI*).

GSS in FFI sta zelo redki obliki in se pojavljata le v dednih oblikah, kuru je le kužna, že izkoreninjena oblika, CJB pa se pojavlja v vseh treh pojavnih oblikah: dedni, iatrogeno povzročeni kužni in sporadični. Danes se ni mogoče izogniti novi različici CJB (vCJB), pri kateri etiologija še ni pojasnjena, čeprav nekateri pokazatelji kažejo morebitno povezavo med vCJB in prionsko boleznijo govedi, ki jo imenujemo bovina spongiformna encefalopatija (BSE). Eno od poglavij tega članka je posvečeno vCJB.

*Doc. dr. Mara Popović, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Korytkova 2, 1000 Ljubljana.

Te štiri oblike prionskih bolezni imajo verjetno podobno patogenezo, določeni simptomi so pri vseh enaki, ločujemo pa jih na osnovi razlik v klinični sliki, razporeditvi patoloških sprememb in morebitnih genetskih razlik. Pri bolnikih s CJB prevladuje v klinični sliki demenca, pri GSS in kuruju so v ospredju znaki prizadetosti malih možganov (ataksija in tremor), pri bolnikih s FFI pa nespečnost (1, 2). Pri vseh oblikah se proti koncu bolezni razvije akinetični mutizem, bolniki pa ponavadi umrejo zaradi pljučnice.

Prionske bolezni pri živalih

Praskavka ali *scrapie* (česanje) je že 250 let znana bolezen ovc in koz. Leta 1936 so francoski znanstveniki ugotovili, da se bolezen prenaša z ovce na ovco in od takrat je praskavka poskusni model za številne raziskave, s katerimi poskušajo znanstveniki ugotoviti etiopatogenezo prionskih bolezni (3). Druge živalske oblike prionskih bolezni, kot so:

- bolezen kroničnega hiranja srnjadi in losov,
- kužna encefalopatija kun,
- mačja spongiformna encefalopatija in
- eksotična encefalopatija kopitarjev,

so se najverjetneje pojavile z naravnim prenosom praskavke na druge sesalce. BSE ali bolezen norih krav se je pojavila leta 1985 v Veliki Britaniji v obliki epidemije. Goveda so zbolela zaradi hranjenja s kostno-mesno moko iz neprimerno obdelanih trupel poginulih živali, med drugimi tudi ovc. To je prispevalo k nastanku hipoteze, da je povzročitelj praskavke, ki je s kostno-mesno moko prenešen na govedo, odgovoren za nastanek BSE (4). Nevarnost morebitnega prenosa povzročitelja BSE na človeka je britanski vladi narekovala, da je leta 1989 prepovedala prodajo govejega drobovja in možganov. Od leta 1990 poteka v Veliki Britaniji in nekaterih članicah Evropske skupnosti usklajen nadzor nad epidemiološko sliko CJB. Poskušajo namreč odkriti morebitni prenos povzročitelja BSE na človeka.

Zgodovina spoznanj o prionskih bolezni pri človeku

Hans Creutzfeldt je leta 1920 opisal bolnico, ki je umrla zaradi hitro napredujoče demence. Pri pregledu možganov je ugotovil propad ganglijskih celic v skorji in subkortikalni sivi možganovini ter pomnožitev reaktivne astroglije (5). Leto kasneje je Alfons Jakob opisal štiri bolnike s progresivno demenco s smrtnim izidom in bolezen poimenoval »spastična psevdoskleroza« (6). Ugotovil je, da so njegovi primeri zelo podobni primeru, ki ga je opisal Creutzfeldt. Tako so odkrili še eno degenerativno bolezen človekovega osrednjega živčevja (OŽ), ki jo danes imenujemo Creutzfeldt-Jakobova bolezen.

Josef Gerstmann, Ernst Strüssler in Isaak Scheinker so leta 1936 opisali bolnico, ki je umrla zaradi heredodegenerativne bolezni OŽ. V njenih možganih so opazili histološke spremembe, podobne spremembam pri CJB, le da so bili mali možgani prizadeti bolj kot veliki. Avtorji so opisali luknje v skorji velikih možganov in številne plake (lise) v skorji malih možganov (7). Zaradi lukenj, ki so jih kasneje opisali tudi v novih primerih CJB, so bolezni poimenovali s skupnim imenom spongiformna subakutna encefalopatija. Ameriška

nevrologa in znanstvenika Gajdušek in Zigas sta leta 1957 opisala nenavadno bolezen članov plemena Fora v visokogorju Papue Nove Gvineje. Bili so obredni kanibali, pripravljali in jedli so dele telesa svojih umrlih. Ženske in otroci obeh spolov so jedli možgane, moški pa mišice. Za degenerativno boleznijo, ki se je kazala s hudo ataksijo in tremorjem, so zbolevala predvsem ženske in otroci, moški pa le izjemoma. Bolezen so poimenovali kuru, kar v jeziku Fora pomeni tresenje (8).

Živinozdravnik Hadlow je leta 1959 prvi opozoril na podobnost v histološki sliki praskavke in kuruja (9). Zaradi te ugotovitve in epidemioloških značilnosti bolezni kuru je Gajdušek začel s poskusi prenosa kuruja na šimpanze, kar mu je po večmesečni inkubaciji leta 1966 tudi uspelo (10). Dve leti kasneje je prenesel na šimpanze tudi CJB (11). Gajdušek je menil, da povzročata te bolezni nenavaden počasni virus, ki ga z običajnimi metodami niso mogli uničiti. Povzročitelj je bil odporen na formalin, X-žarke, ultravijolične žarke, avtoklaviranje in delovanje nukleaz, metode, ki sicer uspešno uničijo druge viruse. Iz kužnega materiala, s katerim so prenašali bolezen, so neuspešno poskušali izolirati DNA virusa (12). Skupino spongiformnih encefalopatij, med katere je vključena tudi kuru, so poimenovali spongiformna prenosna encefalopatija.

Leta 1972 so prvič opisali iatrogeni prenos CJB z roženico (13), iatrogeno so jo večkrat prenesli tudi s kirurškimi inštrumenti, stereotaktičnimi elektrodami, presadkom trde možganske ovojnice in hormoni hipofize – ravnim in gonadotropnim hormonom, izločenim iz hipofize trupla (tabela 1) (1, 14).

Tabela 1. Iatrogeni primeri Creutzfeldt-Jakobove bolezni, ki so dokazani ali zelo sumljivi (1).

Način prenosa	Število bolnikov	Pot vnosa priona v osrednje živčevje	Povprečna inkubacija (razpon)	Vodilni klinični znak
Kirurški posegi	4	direktni vnos	22 mesecev (18–28)	demenca
Stereotaktični elektroencefalogram	2	direktni vnos	18 mesecev (16–20)	demenca
Presadek roženice	1	optični živec	18 mesecev	demenca
Presadek dure	14	možganska površina	62 mesecev (16–120)	demenca in/ali ataksija
Rastni hormon	45	hematogena	11 let (5–8)	ataksija
Gonadotropin	4	hematogena	13 let (13–13)	ataksija

Dedne oblike prionskih bolezni so povezane z različnimi mutacijami v genu za prionsko beljakovino, ki je označen s PRNP. Tako se tudi CJB v 5–15 % pojavlja v dedni obliki. Točkovna mutacija na tripletu baz 200 je vzrok, da je pojavnost CJB 60-krat večja pri libijskih Židih, na Slovaškem in v Čilu (15). Pri GSS, redki dedni obliki prionskih bolezni, ki se dedujejo po avtosomno-dominantnem tipu dedovanja, so do sedaj opisane mutacije na šestih različnih tripletih baz PRNP, od katerih je najbolj pogosto prizadet triplet baz 102 (16). GSS so uspešno prenesli leta 1981 na poskusne živali (17). Leta 1986 so pri

človeku opisali še eno obliko prionskih bolezni, smrtno družinsko nespečnost (FFI) (18), ki so jo pred enim letom prav tako uspešno prenesli na poskusne živali (19). Zanimivo je, da točkovna mutacija na tripletu baz 178 PRNP ob homozigotnem tripletu baz 129 za metionin da sliko FFI, medtem ko točkovna mutacija na istem tripletu baz 178 ob homozigotnem tripletu baz 129 za valin povzroči nastanek CJB (16).

Prion kot povzročitelj prionskih bolezni

Ameriški znanstvenik Prusiner je leta 1982 objavil heretično hipotezo, da je povzročitelj spongiformnih prenosnih encefalopatij beljakovina, ki ima fizikalno-kemične značilnosti amiloida:

- v njeni sekundarni strukturi prevladuje struktura β -nagubanega lista,
- odlaga se v obliki 6–10 nm debelih vlaken,
- neobčutljiva je na proteolizo in
- agregati te beljakovine, obarvani s kongo rdečim, v polarizacijskem mikroskopu dvojno lomijo svetlobo (20).

Prusiner je patološko beljakovino, ki naj bi povzročila degenerativno bolezen OŽ, poimenoval beljakovinski kužni delec ali prion in na ta način poudaril razliko med tem škodljivim dejavnikom, virusi in virioni. Že takrat je menil, da prion nastaja v možganih bolnikov z dedno obliko prionskih bolezni, pozneje pa je to s poskusi tudi dokazal (21). Ugotovil je, da obstaja na celični membrani ganglijskih celic in astrocitov beljakovina, katere vloga ni jasna (22). Poimenoval jo je divja ali celična prionska beljakovina (PrP^c). Ta beljakovina ima genski zapis na kratkem kraku kromosoma 20, kjer so pri dednih oblikah prionskih bolezni dokazali več točkovnih mutacij ali insercij (23). Zaradi genskih mutacij nastane strukturno spremenjena beljakovina, ki ima lastnosti amiloida, se kopiči v celicah in jih uničuje. Ta patološka beljakovina je izomorfnih homolog PrP^c, označena je PrP^{sc} (prionska beljakovina *scrapie*) ali PrP^{cl} (prionska beljakovina Creutzfeldt-Jakob) in je kužni delec oz. prion. Molekulska teža PrP^c je 33–35 kD in je enaka molekulske teži priona. PrP^c lahko popolnoma razgradimo s proteolizo, na PrP^{sc} pa proteolitični encimi delujejo le delno. 27–30 kD velik beljakovinski delec, ki se v *in vitro* pogojih odlaga kot amiloid in celo vpliva na PrP^c, da preide v amiloidno obliko oz. se strukturno spremeni in pridobi obliko β -nagubanega lista, ostane nerazgrajen. Na podlagi teh opazovanj je Prusiner s sodelavci postavil hipotezo, da prion po prihodu v možgane sproži pretvorbo PrP^c v PrP^{sc} in s tem povzroči tudi bolezen (24). Na ta način je razložil vlogo beljakovine kot etiološkega dejavnika pri kužnih oblikah bolezni. Sporadične oblike CJB, ki so najpogostejše oblike prionskih bolezni pri človeku, so dokaj enakomerno razporejene po vsem svetu in se pojavljajo s pogostostjo 0,5–1 zbolelih na 1.000.000 prebivalcev na leto. Nastale naj bi zaradi spontanosti somatskih mutacij v PRNP, napak v prevajanju ali pa so mogoče le nespoznane kužne oblike.

S to hipotezo o etiopatogenezi prionskih bolezni, imenovano »le beljakovina«, ki ima vse več zastopnikov, je mogoče razložiti tudi doslej neznano istočasno pojavljanje ene bolezni v dedni in kužni obliki. Vse dedne oblike človeških prionskih bolezni so namreč bolj

ali manj uspešno prenesli na poskusne živali. Pri transgenski miški, ki so ji vgradili mutiran gen bolnika z GSS, se je bolezen spontano pojavila (25).

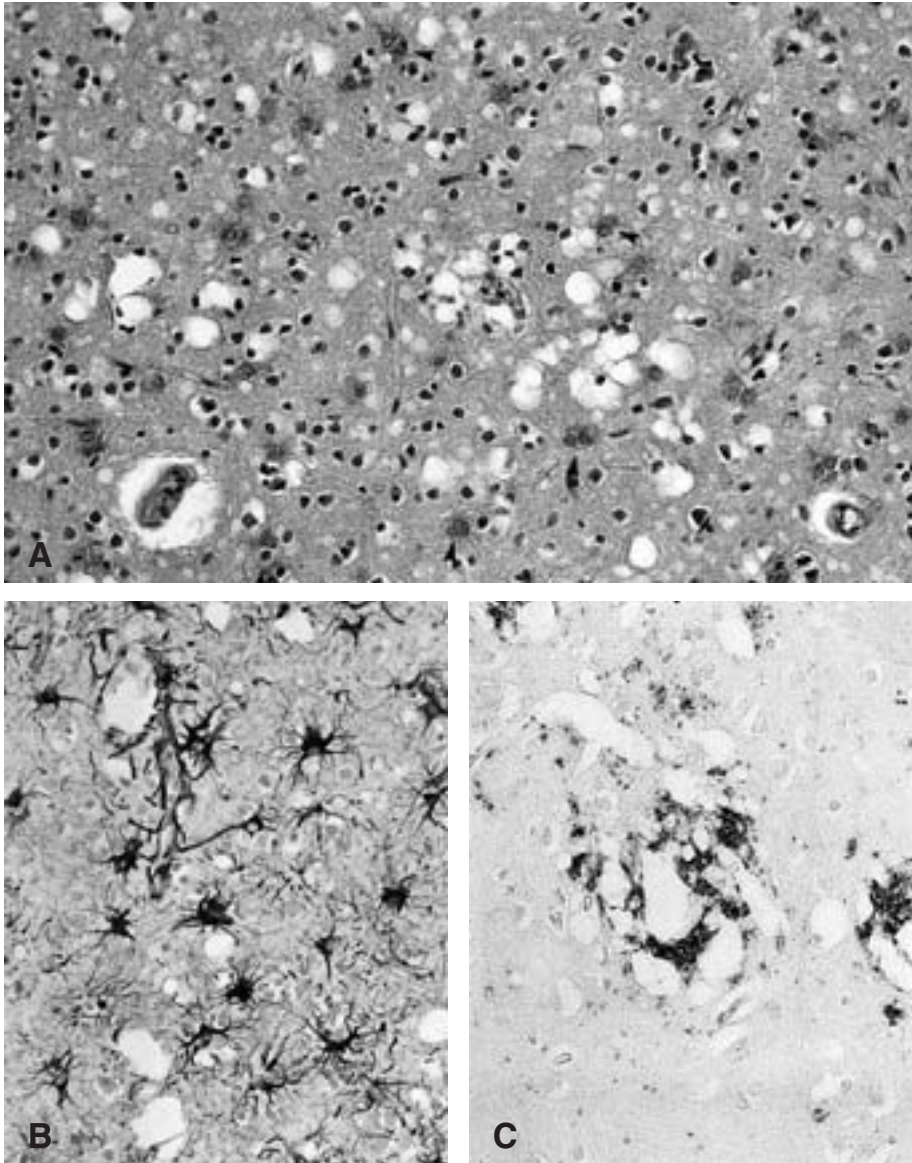
Pomen celičnega PrP pri nastanku bolezni so pojasnili z uvedbo PrP^c *knock out* transgenskih mišk, ki so brez gena za PrP. Te miške ne kažejo nobenih znakov bolezni, vendar ne zbolijo, če jim inokulirajo PrP^{sc}. Če pa PrP^c *knock out* miškam vgradijo presadek embrionalne možganovine, ki vsebuje PrP^c, in jim potem vnesejo PrP^{sc} neposredno v presadek, se bolezenske spremembe razvijejo le v presadku, okolni možgani brez PrP^c pa ostanejo nespremenjeni (26). Presadek ostane nespremenjen, če so prion vnesli v žival intraperitonealno, intraokularno ali z vbrizganjem v tačko. Torej prisotnost PrP^c za pojav prionske bolezni ni nujna le v OŽ, ampak tudi na periferiji na dendritičnih celicah retikuloendotelnega sistema (kostni mozeg, limfatična tkiva), ki igrajo pomembno vlogo v predstavitvi priona živčnemu sistemu, zlasti pri oralnem in parenteralnem vnosu kužnega materiala.

Čeprav ima hipoteza »le beljakovina« vse več pristašev, počasni virus (*slow virus*) kot povzročitelj prenosnih spongiformnih encefalopatij še ni popolnoma zavržen. Vendar se številni prispevki, ki ponujajo dokaze, da kužni delci vsebujejo ob prionski beljakovini tudi majhno DNA, ki je po mnenju teh avtorjev ključna za kužnost, izgubijo v morju literature o beljakovini kot etiološkem dejavniku prionskih bolezni (27, 28).

Nova različica Creutzfeldt-Jakobove bolezni

Pred kratkim so britanski znanstveniki objavili deset primerov bolnikov z novo različico CJB (29). Odkrili so jih zaradi boljšega nadzora nad pojavljanjem CJB v Veliki Britaniji in nekaterih drugih članicah Evropske skupnosti. Klinični znaki bolezni so se pri teh bolnikih pojavili v letih 1994 in 1995. Vsi zboleli so bili mlajši od 41 let, bolezen je trajala v povprečju 12 mesecev, sporadična oblika CJB pa traja povprečno 6 mesecev. Prvi znaki bolezni so bile motnje vedenja, tako da je večina bolnikov najprej poiskala psihiatrično pomoč, pozneje so se razvili znaki motenj v delovanju malih možganov in proti koncu bolezni demenca. EEG ni pokazal značilnih sprememb v obliki periodičnih izbruhov ostrih valov ob sicer počasni aktivnosti, ki so dokaj značilne, ne pa patognomonične za CJB (30). Pri osmih bolnikih so pregledali PRNP. Mutacij niso našli, dokazali pa so homozigotno stanje za metionin na tripletu baz 129, za katerega je pri človeku značilen polimorfizem: metionin/valin, metionin/metionin ali valin/valin (31).

Vse kaže, da so ljudje, ki imajo homozigotno stanje za metionin na tripletu baz 129, bolj dovzetni za pojav vCJB, medtem ko so ljudje, ki imajo homozigotno stanje za valin na istem mestu PRNP, bolj dovzetni za iatrogeno obliko CJB (32). Znanstveniki menijo, da homozigotno stanje na tripletu baz 129 PRNP pomeni tudi večjo dovzetnost za pojav sporadične oblike CJB (31, 32). Zanesljivo diagnozo prionske bolezni je zaenkrat možno postaviti le na podlagi histološkega pregleda možganov, čeprav je bil pred kratkim objavljen članek, v katerem avtorji opisujejo možnost zgodnje diagnostike vCJB z imunohistološkim pregledom biopsije tonzil (33). Menijo, da prion, ki vstopi v organizem s hrano, pripelje najprej do pretvorbe PrP^c v PrP^{sc} na dendritičnih celicah retikuloendotelnega in limfatičnega sistema. Ta avtokatalitični proces se nadaljuje preko perifernega živčevja



Slika 1. Histopatološke spremembe, značilne za Creutzfeldt-Jakobovo bolezen: a – propad ganglijskih celic, pomnožitev reaktivnih astrocitov (puščice) in spongiformna degeneracija možganovine v obliki vakuol, HE, orig. povečava $\times 40$; b – reaktivni astrociti imunohistokemično označeni z monoklonskimi protitelesi proti glialnemu fibrilarnemu kislemu proteinu (GFAP), Str-ABC, orig. povečava $\times 103$; c – imunohistokemični prikaz kopičenja PrP^{Sc} ob vakolah spongiformno degenerirane možganovine, Str-ABC, orig. povečava $\times 103$.

v OŽ in povzroči v CJB. Mikroskopski pregled je pri vseh desetih bolnikih pokazal zelo podobno sliko. Ob spremembah, ki so značilne za CJB (slika 1), so bili v skorji malih in velikih možganov ter v subkortikalni sivi možganovini številni amiloidni plaki, sestavljeni iz PrP^{sc}. Podobne plake redko najdemo pri CJB, običajno pa so prisotne pri kuruju in GSS (16). Britanski znanstveniki so menili, da je teh deset bolnikov z vCJB značilnost Velike Britanije ter da so v morebitni povezavi z BSE, ki jo je bilo treba še dokazati. V eni naslednjih številčk Lanceta so francoski zdravniki opisali zelo podobno bolezen pri 26-letnem moškem (34). Pregled njegovega PRNP je prav tako pokazal metionin/metionin na tripletu baz 129, drugih mutacij pa ni bilo. V Franciji je zabeleženih tudi nekaj primerov BSE.

Ali je možen prenos priona z živali na človeka?

Praskavko ovc in koz poznamo že 250 let, od leta 1936 vemo tudi, da je kužna, in od leta 1959 jo uvrščamo med spongiformne kužne encefalopatije oz. med prionske bolezni. Prenos z ovc in koz na človeka ni bil dokazan, prav tako ne s hrano ne kakorkoli drugače. Neprenosljivost praskavke z živali na človeka so razlagali z razlikami v aminokislinski sestavi njegovega PrP^c (35). Prenesli pa so jo na opice vrste *Macaca fascicularis*, katerih PrP^c ima 96 % homolognost s človeškim PrP^c (36). V novejših raziskavah poskušajo ugotoviti, če je možen prenos BSE na človeka, oziroma ali je za pojav vCJB odgovorna BSE. Tudi to obliko živalske prionske bolezni so pred kratkim uspešno prenesli na isto vrsto opic (37). Oblika in razporeditev histopatoloških sprememb v možganih opic, okuženih z BSE, je bila zelo podobna obliki in razporeditvi histopatoloških sprememb v možganih obolelih z vCJB. Opisali so nekaj primerov CJB pri kmetih, ki so imeli goveda, obolela z BSE, vendar je imela histopatološka slika v možganih teh bolnikov značilnosti klasične oblike CJB (38). Najnovejša molekularnobiološka preiskava PrP^{sc} povečuje verjetnost morebitnega prenosa BSE na človeka. Značilnosti, intenziteta in oblika *Western blot PrP^{sc}* (WB PrP^{sc}) pri vCJB se razlikujejo od WB PrP^{sc} pri drugih humanih oblikah prionskih bolezni, enake pa so WB PrP^{sc} pri BSE ter pri laboratorijskih živali, okuženih z BSE (39). Ta najdba lahko pomeni, da sta vCJB in BSE povzročeni z istim sevom PrP^{sc}.

Čeprav še ni trdnih dokazov, da je vCJB povezana z BSE, poteka hkrati s poskusi v laboratorijih v naravi poskus na ljudeh, ki bo v bližnji prihodnosti najverjetneje odgovoril na vprašanje, zastavljeno v naslovu tega odstavka: Ali je možen prenos priona z živali na človeka?

Zahvala

Zahvaljujem se prof. dr. Herbertu Budki, predstojniku Oddelka za nevropatologijo Inštituta za nevrologijo Univerze na Dunaju, za imunohistološki dokaz PrP^{sc} v vzorcih možganov enega od petih dokazanih primerov CJB v Sloveniji, ki so bili vključeni v evropski projekt »Človeške prionske bolezni: od nevropatologije preko patobiologije do molekularne genetike«. Prof. dr. Budka vodi ta projekt, ki ga denarno podpira Komisija Evropske skupnosti BIOMED-1 in avstrijsko ministrstvo za znanost.

Literatura

1. Brown P. Transmissible human spongiform encephalopathy (Infectious cerebral amyloidosis): Creutzfeldt-Jakob disease, Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, and kuru. In: Calne DB, ed. *Neurodegenerative disease*. Philadelphia: Saunders, 1994: 839–76.
2. Gambetti P, Parchi P, Petersen RB, Chen SG, Lugaresi E. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: clinical, pathological and molecular features. *Brain Pathol* 1995; 5: 43–51.
3. Cuillé J, Chelle PL. La maladie dite tremblante du mouton estelle inoculable? *CR Acad Sci* 1936; 203: 1552–4.
4. Bradley R, Wilesmith JW. Epidemiology and control of bovine spongiform encephalopathy (BSE). *Br Med Bull* 1993; 49: 932–59.
5. Creutzfeldt HG. Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystem. *Neurol Psychiat* 1920; 57: 1–18.
6. Jakob A. Über eigenartige Erkrankung des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunde (Spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Deutsche Z Nervenhe* 1921; 70: 132–46.
7. Gerstmann J, Sträussler E, Scheinker I: Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z Neurol* 1936; 154: 736–62.
8. Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: Epidemic Occurrence of »kuru« in the native population. *N Engl J Med* 1957; 257: 974–8.
9. Hadlow WJ. Scrapie and kuru. *Lancet* 1959; 2: 289–90.
10. Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers M. Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966; 209: 794–6.
11. Gibbs CJ, Gajdusek DC, Asher DM, Alpers MP. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): Transmission to the Chimpanzee. *Science* 1968; 161: 388–9.
12. Gajdusek DC. Unconventional Viruse and the origin and disappearance of kuru. *Science* 1977; 197: 943–60.
13. Duffy P, Wolf J, Collins G, DeVoe A, Streeten B, Cowen D. Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 1974; 290: 692.
14. Brown P, Preece MA, Will RG. »Friendly fire« in medicine: hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1992; 340: 24–7.
15. Goldfarb LG, Brown P, Mitrov E, et al. Creutzfeldt-Jacob disease associated with the PENP codon 200lys mutation: an analysis of 45 families. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 477–86.
16. Ghetti B, Dlouhy SR, Giaccone G, Bugiani O, Frangione B, Farlow MR, et al. Gerstmann-Sträussler-Scheinker Disease and the Indiana Kindred. *Brain Pathol* 1995; 5: 61–75.
17. Masters CL, Gajdusek CD, Gibbs CJ. Creutzfeldt-Jakob disease virus isolations from the Gerstmann-Sträussler syndrome with an analysis of the various forms of amyloid plaques deposition in the virus induced spongiform encephalopathies. *Brain* 1981; 104: 559–88.
18. Lugaresi E, Medori R, Montagna P, et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Eng J Med* 1986; 315: 997–1003.
19. Tateishi J, Brown P, Kitamoto T, et al. First experimental transmission of fatal familial insomnia. *Nature* 1995; 376: 434–5.
20. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136–44.
21. Prusiner SB. Genetic and infectious prion diseases. *Arch Neurol* 1993; 50: 1129–53.
22. Büeler HR, Fischer M, Lang Y, et al. Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell-surface PrP protein. *Nature* 1992; 356: 577–82.
23. Basler K, Oesch B, Scott M, et al. Scrapie and cellular PrP isoforms are encoded by the same chromosomal gene. *Cell* 1986; 46: 417–28.
24. Prusiner SB, Hsiao KK. Human prion diseases. *Ann Neurol* 1994; 35: 385–95.
25. Hsiao KK, Scott M, Foster D, et al. Spontaneous neurodegeneration in transgenic mice with mutant prion protein of Gerstmann-Sträussler syndrom. *Science* 1990; 250: 1587–90.
26. Bradner S, Isenmann S, Reaber A, et al. Normal host prion protein necessary for scrapie-induced neurotoxicity. *Nature* 1996; 379: 339–43.

27. Narang HK. Evidence that homologous ssDNA is present in scrapie, Creutzfeldt-Jacob disease and bovine spongiform encephalopathy. *ANYAS* 1994; 724: 314–25.
28. Manuelidis L, Fritch W. Infectivity and host responses in Creutzfeldt-Jacob disease. *Virology* 1996; 216: 46–59.
29. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jacob disease in the UK. *Lancet* 1966; 347: 921–5.
30. Kržan M, Popvić M, Kobal J. Bolezni prionskega proteina z opisom primera Creutzfeldt-Jakobove bolezni. *Zdrav Vestn* 1996; 65: 329–34.
31. Diringer H. Creutzfeldt-Jacob disease. *Lancet* 1966; 347: 1332–3.
32. Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ. Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jacob disease. *Lancet* 1991; 337: 1441–2.
33. Hill AF, Zeidler M, Ironside J, Collinge J. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jacob disease by tonsil biopsy. *Lancet* 1997; 349: 99–100.
34. Chazot G, Broussole E, Lapras CI, Blättler T, Aguzzi A. New variant of Creutzfeldt-Jacob disease in a 26-year-old French man. *Lancet* 1996; 347: 1181.
35. Safar J, Ceroni M, Piccardo P, Gajdusek DC, Gibbs CJ. Scrapie-associated precursor proteins: Antigenic relationship between species and immunocytochemical localisation in normal, scrapie, and Creutzfeldt-Jacob disease brains. *Neurology* 1990; 40: 513–7.
36. Gibbs CJ, Gajdusek DC. Transmission of scrapie to the cynomolgus monkey (*macaca fascicularis*). *Nature* 1972; 236: 73–4.
37. Lasmezias CI, Deslys J.P, Demaimay R, Adjou KT, Lamoury F, Dormont D. BSE transmission to macaques. *Nature* 1996; 381: 743–4.
38. Young GR, Fletcher NA, Zeidler M, Estibeiro KL, Ironside JW. Creutzfeldt-Jacob disease in a beef farmer.
39. Collinge J, Sidle KCL, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of »New variant« CJD. *Nature* 1996; 383: 685–90.

Prispelo 29. 1. 1997