

מחלות ספגת-המוח (מחלות הפריון) המועברות לבני-אדם

אילן ליבוביץ¹, דורון זמיר¹, איליה פוליצוק¹, אסתר כהנא²,

¹המח' לרפואה פנימית ד', ²המח' לנירולוגיה, המרכז הרפואי אשקלון והפקולטה לרפואה, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב

תקציר

בשנת 1996 נתגלה סוג חדש של מחלת יעקב-קרויצפלד הגורם לאנצפלופתיה. כיום ידוע על חמישה סוגים של ספגות-מוח (human transmissible spongiform encephalopathies) המועברות לבני-אדם – כולן על-ידי פריון. הפריון (prion) הוא חלבון טהור, קטן אף מנגיף, הנגזר מגליקופורטאין רגיל המצוי בדופן של תאי-אדם. תפקידו של חלבון זה אינו ברור, אך נראה כי הוא קשור בהחדרת נחושת לסופראוקסידדיסמוטאזה. מחלת יעקב-קרויצפלד גורמת לשיטיון (dementia) בטרם עת בשל אובדן תאי מוח, הצטברות עמילואיד וניוון ספוגי של המוח.

במאמר זה נדונה האפידמיולוגיה של מחלת יעקב-קרויצפלד לסוגיה השונים, וכן אופן איבחונה והטיפול הניסיוני בה. תוחלת-החיים העולה תגרום בוודאי לעלייה בשכיחותן של מחלות אלו, ותשפיע בעשרות הקרובים על כלכלת המדינות המפותחות והמתפתחות. טיפול בעתיד יתמקד במניעת היווצרותם של הפריונים ובהוצאת פריונים תוך-תאיים.

הקדמה

מחלות הפריון (prion) כוללות טווח רחב של מחלות עם מספר תופעות קליניות משותפות: שיטיון (dementia) שיגשון (ataxia), הפרעות שינה, חולשת גפיים, הפרעות בתחושה ושינויים בהתנהגות [1]. המימצאים הפתולוגיים שונים ממחלת פריון אחת לשנייה; בחלקן אין דילדול (atrophy) המוח ובחלקן קיים דילדול מוח קשה.

קיימת שונות בין מחלות הספגת השונות הן במידת הפגיעה בתאי העצב ובשיעור התמותה שלהם והן בחומרת השינויים הספוגיים; בחלקן אין רבדים (plaques) של עמילואיד ובאחרות קיים ריבוי רבדים, כשהעמילואיד מורכב מה-PrP^{sc} [2].

מחלת קרויצפלד-יעקב (Creutzfeldt-Jacob Disease)

מחלת קרויצפלד יעקב היא השכיחה מבין ספגות המוח באדם. במחלה זו קיימות שלוש צורות העברה: יאטרוגנית (פחות מ-1% מהחולים), תורשתית (5%-10% מהחולים) ואקראית (90% מהחולים) [3,4]. הצורה היאטרוגנית של המחלה נגרמת מהזרקות של הורמון גדילה או גונאדוטרופינים, רקמות מושגלות נגועות (לדוגמה קרניות) וכלי ניתוח מזהמים.

הצורות התורשתיות מועברות בצורה אוטוסומית שולטנית. המוטציות השונות הן בחלק המקדד של הגן, והן גורמות לשינוי נקודתי או אחר בהרכב החומצות האמיניות. המוטציות מופיעות

בכרומוסום 20 [4,5]. לכל מוטציה סימנים קליניים אופייניים וגיל הופעת מחלה שונה. ידועות עד היום 20 מוטציות שונות, והמוטציה השכיחה ביותר היא E200K. המוטציות נמצאות במקום רגיש במולקולה, והדבר יכול לגרום ככל הנראה ל-spontaneous conformation לכיוון הפריון, וייתכן ש-conformation של מולקולה אחת מספיק כדי להתחיל את התהליך. פולימורפיזם בקודון 129 קובע את תסמיני המחלה ואת זמן הדגירה [6]. הצורה התורשתית ניתנת להעברה לבעלי-חיים, ומכאן שגם היא מדבקת [4].

קיימות שלוש השערות לגבי נסיבות היארעותה של הצורה האקראית (sporadic):

- 1) מוטציה תחושיתית (סומטית) בגן המקדד את הפריון עקב גורם סביבתי.
- 2) הפיכה עצמונית (spontaneous) של חלבון הפריון התקין לפריון פתולוגי.
- 3) מגע חיצוני עם הפריון הפתולוגי.

אפידמיולוגיה

מחלת קרויצפלד-יעקב היא למעשה מחלה נדירה עם שיעור היארעות שנתי (incidence) של חולה אחד למיליון, ללא הבדל בין המינים [3].

השכיחות בקרב יהודים שמוצאם בלוב גבוהה פי 100 מכלל האוכלוסייה [7]. בקבוצה זו מועברת המחלה בצורתה התורשתית, והמוטציה נמצאת בקודון 200 של ה-PrP^{sc} (E200K). בשנות התשעים התגלו בבריטניה 21 חולים במחלת קרויצפלד-יעקב, עם התבטאות שונה מהצורה שהייתה מוכרת עד אז, ולכן כונתה צורת מחלה זו (New Variant Creutzfeldt Jakob Disease (nvCJD). כיום מכונה מחלה זו (Variant CJD (vCJD). עד היום התגלו בבריטניה מעל 100 חולים בצורת מחלה זו, ודווח על מספר חולים בצרפת ובאירלנד [8-10].

העברת מחלת הפריון מזן אחד של בעלי-חיים לזן אחר, אינה קלה. יש לעבור את 'גבול המין' (species barrier), הגורם לתקופת דגירה ארוכה, אך מיד עם ההתגברות על 'גבול המין', ההעברה השנייה קלה יותר [11]. ההשערה היא שמחלת ה-Scrapie הועברה לפרות בעקבות העשרת מזונן בעצמות כבשים, אך ברגע שהעברה זו הצליחה נוצר זן חדש של פריון שמסוגל לעבור גם לאדם דרך המזון. העברת הפריון במזון אינה קלה להבנה כשלעצמה. Weisman וחב' [12] טענו שהפריון אינו מתפרק במעי בשל עמידותו לפרוטאזה, הוא מועבר ל-payers patches ומשם למערכת הלימפואידית ובעיקר לטחול. הפריון מתרבה בתאים הרטיקולריים של הטחול, אך אינו מועבר למוח על-ידי מערכת הלימפה אלא על-ידי מערכת העצבים האוטונומית. בחיות מעבדה לא נמצא כושר הדבקה (infectivity) של הפריון

Key words: Creutzfeldt-Jacob disease; prions; amyloid; spongiform degeneration.

התאלאמוס, המוחון וגזע-המוח. בבדיקה היסטופתולוגית מודג- מים איבור נירונים, רבדי עמילואיד, שיגשוג (proliferation) אסטרואיטים והתהוות שלפוחיות תוך-תאיות המקנות לריקמה צורה דמוית-ספוג (spongiform degeneration). ניתן לצבוע באמצעות נוגדנים סגוליים את ה-PrP בכתמים ולבדוק את הרגישות לפירוק על-ידי פרוטאזה K. ה-vCJD שונה מבחינה היסטולוגית ממחלת קרויצפלד-יעקב (CJD) הקלאסית; ה-vCJD מתאפיינת בהיווצרות רובדי עמילואיד, והדרך היחידה להבדיל בין מחלת קרויצפלד-יעקב לבין CDJ היא ביצוע בדיקה היסטולוגית.

לאיבחון מחלת קרויצפלד-יעקב תורמים נוזל הנשאב בדיקור מותני וזיהוי חלבון 14-3-3 בנוזל תעלת-השידרה, וכן אא"ג מתאים [18]. בחולים אלו קיים ריכוז חלבון 14-3-3 בנוזל הנשאב בדיקור מותני. זהו חלבון תקין הממלא על-פירור תפקיד בייצוב החלבונים במוח. העלייה בריכוז חלבון זה בנוזל תעלת-השידרה בקרב חולים אלו נגרמת קרוב לוודאי על רקע פירוק הנירונים, הגורם לדליפת החלבון לנוזל תעלת-השידרה [3]. חלבון זה מופיע בנוזל תעלת-השידרה גם בחולים הלוקים באנצפליטיס (בעיקר משלבקת), בדימום תוך-מוחי, באירוע מוחי חד, במצב כפייוני (status epilepticus) ועוד [19], ולכן נדרשת זהירות בפיענוח תוצאות הבדיקה. ייתכן שהחלבון לא יימצא בנוזל-השידרה בשלבי המחלה הראשונים ובחלק ניכר מחולי vCJD [13].

בקרוב 60%-90% מהחולים מודגמים בבדיקת האא"ג מיכלולים חדים ומחזוריים (periodic sharp complexes), שאינם מופיעים בחולי vCJD וקשורים במרבית המקרים לטיפול בהורמון הגדילה [13]. בדיקות טומוגרפיה מחשבית (CT) ותהודה מגנטית (MRI) חשובות לשלילת מחלות דומות, כגון מחלת אלצהיימר. לאחרונה פורסם, כי ב-70% מהלוקים ב-vCJD מודגמת בבדיקת תהודה מגנטית בשיטת FLAIR (pulsar sign) סמיכות-יתר של האותות, בעוד שבחולי קרויצפלד-יעקב (CJD) מודגמים אותות דומים בגרעינים הבסיסיים [20,21].

בבדיקת אימונואלקטרופורזה ניתן לגלות אופי שונה של נדידת החלבון, התלוי במידה רבה במידת הגליקוליזציה שלו. מאפייני הנדידה של החלבון ב-vCJD דומים יותר לאלה של BSE מאשר למחלה האקראית [22].

לאחרונה מנסים חוקרים לפתח שיטה לזיהוי הפריון הפתולוגי PrP^{sc} בנוזל-השידרה, אך רגישותה בשלב זה מגיעה ל-20% בלבד [23]. כמו-כן נמצא, כי בשיטות מיוחדות ה-PrP^{sc} עמיד לפרוטאזה בשתן של חולים אלו [24].

השוואה עם מחלות אחרות של ניוון המוח

בדומה למחלות הפריון, רוב המחלות של ניוון המוח, קרי מחלת אלצהיימר, מחלת פארקינסון, שיטיון קדמי-צדעי (frontotemporal dementia) וטרשת לטרלית אמיוטרופית (amyotrophic lateral sclerosis), הן אקראיות, וכ-10% בלבד קשורות לנטייה תורשתית. הגיל הוא מרכיב חשוב בהופעת מחלות אלו, ואילו התפקיד שממלאים גורמים אחרים בהופעתה אינו ברור. כיום ידוע בוודאות שהמשותף לכל המחלות הללו הוא תקלה בעיבוד חלבונים במישלב עם היווצרות חלבונים פגומים (בדרך-כלל עקב שינוי במיבנה [conformation]) השוקעים כעמילואיד. החלבון המרכיב את

בליקוויטיים שבדם ההיקפי [12]. במחלת bovine spongiform קיים ריכוז ניכר של הפריון, לא במוח בלבד, אלא בכל מערכת הלימפה: בשקדים, בטחול ובאיברים פנימיים [3, 13-15]. יש לציין כי ההתבטאות של ה-vCJD בריקמת המוח דומה יותר מבחינה היסטולוגית לזו של מחלת ה-Kuru, שהועברה בגינאה החדשה בעקבות קניבליזם.

הסתמנויות קליניות

הסימן העיקרי במחלת קרויצפלד-יעקב הוא שיטיון מתקדם, אך זה אינו מופיע תמיד כסימן ראשון למחלה. בדרך-כלל כוללת ההסתמנות מערכות רבות במוח, והיא מתבטאת בהסתמנות חוץ-פירמידית כמו מחלת פארקינסון ומחולית קרטעת (choreoathetosis); בהסתמנות פירמידית; בהסתמנות קליפתית כמו שתקת הביצוע (apraxia) והפרעות ראייה; בהתבטאות דיאנצפלית עם הפרעות בשינה ובתיאבון; בתסימונת המוח הקטן, בפגיעה בנירון המוטורי ואף בעצבים ההיקפיים; ובכיפיון (epilepsy) מיוקלוני [3].

ההתבטאות העיקרית בצורה היאטרוגנית של מחלת קרוי-צפלד-יעקב, הקשורה לנגזרות של הורמון הגדילה, היא שיגשוג (ataxia) המוח [3,1]. vCJD מתחילה את ההסתמנות המחלה בתופעות פסיכיאטריות, הקשורות לקליפת המוח הגדול [13,16].

מהלך קליני

מחלת קרויצפלד-יעקב מופיעה בגיל ממוצע של 57-62 שנה, אולם בקרב אלו שטופלו בהורמון גדילה מזוהם מופיעה המחלה בגיל ממוצע של 21 שנה. גילם של מרבית חולי ה-vCJD נמוך מ-40 שנה [13], אם כי לאחרונה דווח על חולה שלקה במחלה בגיל 70 [17].

ההשערה היא, כי תקופת הדגירה של מחלת קרויצפלד-יעקב משתרעת על-פני 30 שנה, בעוד שתקופת הדגירה ב-vCJD אינה ידועה. ההנחה היא כי תקופת הדגירה של ה-vCJD נעה בין 5-10 שנים, אך ייתכן כי המידע על המחלה ראשוני בלבד. כל החולים ב-vCJD שאובחנו עד היום היו בעלי פולימורפיזם MM בקודון 129, הגורם ככל הנראה לזמן דגירה קצר. אולם ייתכן שבעתיד יאובחנו חולים עם זמן דגירה ארוך יותר.

חולי Kuru, שנדבקו בשל קניבליזם, התגלו גם 30 שנה לאחר הפסקת טקס הקבורה הקניבלי [3]. מהלך מחלת קרויצפלד-יעקב נמשך כ-7-9 חודשים מתחילת התסמינים עד המוות, וב-vCJD משך המחלה ארוך יותר – כ-14 חודשים בממוצע [16].

איבחון

האיבחון של מחלת קרויצפלד-יעקב מתבסס על ההסתמנות הקלינית, בדיקת אא"ג תקופתית והימצאות חלבון 14-3-3 בנוזל חוט-השידרה. איבחון ודאי של מחלת קרויצפלד-יעקב מצריך בדיקה היסטולוגית של ריקמת מוח [13]. הפריון התקין (PrP^c) מתפרק בקלות על-ידי פרוטאזות ומסיס ב-non denaturing detergents. לעומת-זאת, הפריון שאינו-תקין (PrP^{sc}) אינו מתפרק על-ידי פרוטאזות ואינו מסיס ב-non denaturing detergents. רצוי לבדוק את האונות הקליפתיות, הגנגליונים הבסיסיים,

2) הוצאת הפריון הפתולוגי שכבר נוצר מתוך התאים. למרות המידע שנצבר עד כה בהקשר למקרים היאטרוגניים והמשפחתיים של מחלת קרויצפלד-יעקב ולהעברה האפשרית של Bovine spongiform encephalopathy לאדם, 85%-90% מהמקרים של מחלת קרויצפלד-יעקב הם אקראיים וסיבתם נותרה בגדר תעלומה — עובדה שתקשה בעתיד על פיתוח טיפול כנגד המחלה [34].

תקופת הדגירה בלוקים ב-New variant Creutzfeldt Jacob disease אינה ברורה עדיין, ולכן קיים קושי להעריך מה תהיה השכיחות של מחלה זו בעתיד. החוקרים מעריכים, כי עד שהופסקה אספקת בשר של פרות שהאכלו ממזון שמקורו בחי — צעד שבוצע בשנת 1989 — הגיעו כ-450 אלף פרות נגועות לשרשרת המזון של האדם [34]. על-פי דגמים שונים המייצגים תקופת דגירה שונות, נעות התחזיות בין פחות מ-100 חולים עד למאות אלפי חולים [35].

ביבליוגרפיה

1. Will RG, Alpers MP, Dormont D & al, Infectious and sporadic prion diseases. In: Prusiner SB, (ed). Prion Biology and Diseases. Cold Spring Harbor, N.Y; Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1999, pp 465-507.
2. DeArmond SJ & Prusiner SB, Prion diseases. In: Graham DI & Lantos PL, (eds). Greenfields Neuropathology, 6th ed. London; Arnold, 1997, pp 235-280.
3. Hansel PA, Mad cow disease-the OR connection. AORN J, 1999; 70: 224-236.
4. DeArmond SJ & Prusiner SB, Etiology and pathogenesis of prion diseases. Am J Path, 1995; 146: 785-811.
5. Prusiner SB, Neurodegenerative diseases and prions. NEJM, 2001; 344: 1516-1526.
6. Schulz Schaeffer WJ, Giese A, Windl O & al, Polymorphism at codon 129 of the prion protein gene determines cerebellar pathology in Creutzfeldt-Jacob disease. Clin Neuropathol, 1996; 15: 353-357.
7. Kahana E, Epidemiology of Creutzfeldt-Jacob disease in Israel. Based on the first international workshop on conformational disease. Solomon B & Taraboulos A & Kachalsky-Katzir E, (eds). Center for the study of emerging diseases, 2001, pp 215-219.
8. Andrews NJ, Farrington CP, Cousens SN & al, Incidence of variant Creutzfeldt-Jacob disease in the UK. Lancet, 2000; 356: 481-482.
9. Report of the European surveillance group NEUROCID 15/8/2001.
10. Oppenheim C, Brandel JP, Hauw JJ & al, MRI and the second French case of Vcjd. Lancet, 2000; 356: 253-254.
11. Gabizon R & Taraboulos A, Of mice and (mad) cows transgenic mice help to understand prions. Trends in Gen, 1997; 13: 264-269.
12. Weissmann C, Raeber AJ, Montariso F & al, Prions and the lymphoreticular system. Trans R Soc Lond B, 2001; 356: 177-184.
13. Will RG, Zeidler M, Stewart GE & al, Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jacob disease. Ann Neurol, 2000; 47: 575-582.
14. Wadsworth JD, Joiner S, Hill AF & al, Tissue distribution of

העמילואיד ייחודי בכל אחת מהמחלות, ועמו שוקעים חלבונים המתפקדים במערכת של תיקון והגנה מפני חלבונים מוטנטיים, כגון האוביקוויטין [5]. במחלות הפריון, לעומת זאת, ברור שהגורם הראשוני הוא היווצרות הפריון הפתולוגי PrP^{Sc}. עם היווצרותו של פריון זה, חלה עלייה בולטת בכמותו, ובשלב מסוים מתאפשרת העברתו למאכסן אחר. עם זאת חשוב להדגיש, כי ארבע המחלות האחרות אינן זיהומיות, ועד כה לא הצליחו החוקרים להעביר אף אחת מהן לחיות-מעבדה [5].

מנע וטיפול

עד היום אין כל טיפול יעיל במחלות ספגת-המוח ובמחלות אחרות של ניוון המוח, מלבד טיפול תסמיני, כגון מתן Levodopa — תרופה המפחיתה את השפעות-הלוואי של מחלת פארקינסון, או מתן תרופות נוגדות-כיפיון.

עיקר המאמצים מצד החוקרים בתחום זה ברחבי העולם מופנים למניעת ההעברה של מחלה זו. בעבר הועלו שאלות לגבי מכשירי ניתוח ובחירה (dissection), ואכן הופץ פרוטוקול שבו מומלץ לנתח במכשירים חד-פעמיים, ובחלק מהמקרים מומלץ לנקוט באמצעי עיקור מיוחדים המשמידים את הפריונים [25].

האם המחלה מועברת בעירוידים?

עד היום לא נמצאה שכיחות-יתר של המחלה בקרב חולי המופיליה [26] או בחולים אחרים שנוקקו לעירוידים מרובים. כיום הופצו הנחיות שמטרתן להבטיח כי לא יהיו בין תורמי הדם בני-אדם עם סיכון גבוה ל-vCJD [27], ופורסמו הנחיות לגבי חיסונים המכילים מוצרים שהופקו מפרות [28]. בנוסף לכך נפסלו לאכילה מוצרי בשר המכילים מוח, חוט-שידרה, קישיות-לימפה וטחול, וכן חיסונים המכילים תוצרים שהופקו מפרות [28]. באנגליה נחשף מקור להידבקות במחלה בעיירה Queniborough in Leicestershire; בעיירה זו היו מנהגי שחיטה שבהם זיהמה ריקמת מוח את הבשר שנמכר לאכילה [29].

היו ניסיונות לעכב את יצירת הפריונים שבהם התמקדו החוקרים במספר כיוונים: עיכוב יצירת ה-PrP^C, עיכוב הקישור בין PrP^C ל-PrP^{Sc}, וכן קשירה של ה-PrP^{Sc} וסילוקו. כל החומרים שפותחו לא הוכחו כיעילים במניעת היווצרות של חלבוני הפריון [30].

חומרים אחרים פותחו להוצאת פריונים שנוצרו מתוך תרביות תאים, ואכן נמצאה קבוצת חומרים הידועה בשם Dendrimers, שיעילותה הוכחה בהשגת מטרה זו [31]. חלק מחומרים אלו עיכבו את הופעת המחלות בעכברי-מעבדה שהודבקו בפריונים, אך עיכוב זה הושג רק בעקבות מתן התרופות בסמוך מאוד למועד ההדבקה. Prusiner וחב' [33] ממליצים על טיפול ניסיוני ב-אטברין וב-לרגקטיל, שהוכח כי הם מסייעים בסילוק ה-PrP^{Sc} מתרביות ריקמה.

לסיכום — מה צופן העתיד?

נדרש פיתוח תרופות שתוכלנה לבלום תהליכים אלו. תרופות למניעת ספגת-המוח צריכות להשפיע באחד משני מנגנונים: 1) מניעת הפריון הפתולוגי.

- protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive munoblotting assay. *Lancet*, 2001; 358: 71-80.
15. *Markham D*, Prion protein in tonsil and appendix tissue. *Lancet*, 000; 356: 505-506.
 16. *Aguzzi A & Weissmann C*, A suspicious signature. *Nature*, 1996; 383: 666-667.
 17. *Lorains JW, Henry C & Agbamu DA*, Variant Creutzfeldt-Jakob disease in an elderly patient. *Lancet*, 2001; 357: 1339-1340.
 18. *Zerr I, Pocchiari M, Collins S & al*, Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*, 2000; 55: 811-815.
 19. *Burkhard PR, Sanchez JC, Landis T & al*, CSF detection of the 14-3-3 protein in unselected patients with dementia. *Neurology (United States)*, 2001; 56: 1528-1533.
 20. *Molloy S, O'Laoidhe R, Brett F & al.* The "Pulvinar" sign in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *AJR*, 2000; 175: 555-556.
 21. *Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M & al*, MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging features and recommended MRI protocol. *Clin Radiol*, 2001; 56: 726-739.
 22. *Priola SA*, Similar protein signature for BSE and Vcjd. *Nature Med*, 1996; 2: 1303-1304.
 23. *Bieschke J, Giese A, Schulz-Schaeffer W & al*, Ultra-sensitive detection of fluorescent pathological prion protein aggregates by dual color scanning for intensely targets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97: 5468-5473.
 24. *Shaked GM, Shaked Y, Kariv Z & al*, A protease resistant PrP isoform is present in urine of animals and humans affected with prion diseases. *J Biol Chem*, 2001; 276: 31479-31482.
 25. *Budka H, Aguzzi A, Brown P & al*, Tissue handling in suspected Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). *Brain Path*, 1995; 5: 319-322.
 26. *Evatt B, Austin H, Barnhart E & al*, Surveillance for Creutzfeldt-Jakob disease among persons with hemophilia. *Transfusion*, 1998; 38: 817-820.
 27. *Brown P, Cervenakova L & Diringer H*, Blood infectivity and the prospects for a diagnostic screening test in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Lab Clin Med* 2001; 137: 5-13.
 28. From the centers for disease control and prevention. Public health service recommendation for the use of vaccines manufactured with bovine derived materials. *JAMA*, 2001; 285: 532.
 29. *Dobson R*, Traditional butchery methods linked to Vcjd cluster. *BMJ*, 2001; 322: 753.
 30. *Perrier V, Wallace AC, Kaneko K & al*, Mimicking dominant negative inhibition of prion replication through structure based drug design. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97: 6073-6078.
 31. *Supattapone S, Nguyen HOB, Cohen FE & al*, Elimination of prions by branched polyamines and implications for therapeutics. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999; 96: 14529-14534.
 32. *Caspi S, Halimi M, Yanai A & al*, The anti prion activity of congo red. *J Biol Chem*, 1998; 273: 3484-3489.
 33. *Korth C, May BCH, Cohen FE & Prusiner SB*, Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion diseases. *Proc Natl Acad Sci*, 2001; 98: 9836-9841.
 34. *Johnson RT & Gibbs CJ*, Creutzfeldt-Jacob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *NEJM*, 1998; 339: 1994-2004.
 35. *Haywood AM*, Transmissible spongiform encephalopathies. *NEJM*, 1997; 337: 1821-1828.