

ENCEFALOPATIILE SPONGIFORME

- ÎNCERCĂRI DE LIMITARE ȘI PREVENȚIE

*Ruxandra Moroti**, *Adriana Hristea***, *Cristina Popescu**, *Simona Spiridon**

REZUMAT

Epidemia de encefalopatie spongiformă bovină a început în 1986 în Marea Britanie și a condus la izbucnirea la om a unei noi variante de Creutzfeldt-Jakob, dobândită prin consum de carne de vită și derivate, contaminate cu țesut nervos. Transmiterea parenterală prin instrumentar, sânge și donare de organe a fost de asemenea dovedită. În vederea prevenirii răspândirii bolilor prionice sunt elaborate permanent noi reguli.

Cuvinte cheie: encefalopatii spongiforme bovine, boli prionice, prevenire.

ABSTRACT

Spongiform encephalopathies - prevention and limitation ideas

Bovine spongiform encephalopathy (BSE) started as epidemic in the U.K. in 1986 and woke an outbreak of human new variant Creutzfeldt-Jakob disease by consumption of beef products contaminated by central nervous system tissue. Parenteral transmission through instrumentation, blood and organ donation is also demonstrated. There is a permanent implementation of new preventive rules to spread off the prion diseases.

Key words: bovine spongiform encephalopathy, prion diseases, preventive.

Encefalopatiile subacute spongiforme transmisibile (ESST) sunt boli degenerative ale sistemului nervos central, mortale, ce afectează atât omul cât și unele animale (ovine, caprine, bovine, vizoni, rumegătoare sălbatice, pisici) și care se caracterizează printr-o lungă perioadă de incubație (peste 2 ani, în medie 5-10 ani), fără manifestări clinice, urmată de o simptomatologie nervoasă.

ESST sunt induse de particule, se pare exclusiv proteice, numite prioni, ce au proprietăți biologice și fizico chimice atipice față de agenții microbiologici cunoscuți (agenți convenționali), motiv pentru care au fost numiți agenți transmisibili neconvenționali (ATN). Înțelegerea mecanismelor de transmitere a acestor agenți obligă la reconsiderarea, în lumina unor mecanisme moleculare, a conceptelor privind transmiterea informației în lumea microorganismelor.

Vreme de 50 de ani s-a căutat agentul etiologic al acestor boli. În 1982 Prusiner a precizat că structura biologică ce determină ESST este o proteină denumită prion, proteina PrP. Mai târziu s-a arătat că există două forme de proteină PrP, una din ele genetic normală, PrP celular (PrP-c), care se află în mod normal în anumite structuri ale organismelor animale (în cantitatea cea mai mare în creier, dar și în țesutul limfoid), dar care sub influența unui stimul (necunoscut) își schimbă conformația spațială, devenind mutantă, rezistentă la proteaze (PrP-res).

În timp ce PrP-c are o semiviată de 5 ore, PrP-res (prionică), rezistentă la protează, se acumulează la suprafața neuronilor, determinând leziuni degenerative (fără inflamație, fără edem, fără demielinizare), fuziuni lizozomale cu vacuolizarea neuronilor și distrugerea lor (spongioză), producând secundar și reacție glială (glioză).

Diferențele de structură secundară între PrP-c și PrP-res nu sunt cunoscute. Există însă diferențe în structura spațială-astfel forma patologică de proteină este mult mai bogată în foi beta plisate față de cea normală (PrP-c), care este

structurată sub forma de alfa-helixuri și mici foi beta plisate, emițându-se ipoteza tranziției alfa-helixurilor în foi beta în momentul achiziției conformației patologice.

Cum ajunge proteina prionică, neatașată unor acizi nucleici care să poarte informații, să determine schimbarea conformațională a proteinei similare normale transformând-o și pe aceasta în prion, constituie și astăzi o enigmă. Ipoteza unui matematician, ignorată la vremea emiterii ei (în urmă cu peste 30 de ani) privind autoreplicarea unei proteine este azi aproape unanim acceptată: Griffiths presupunea în 1967 (referitor la scrapie) că există două proteine, una normală, prezentă în mod normal într-un țesut sănătos și o altă proteină patologică, însă similară, care ajungând să interacționeze cu prima, îi poate schimba conformația spațială. Odată ajunsă în forma anormală, proteina se pare că dobândește capacitatea de a "corupe" alte proteine sănătoase din jur, transformându-le și pe acestea în prioni. Astfel, nu este vorba de replicare ci de conversia unei proteine normale într-una patologică!

Animalele au forme diferite de proteină PrP, însă cu atât mai asemănătoare cu cât speciile sunt mai înrudite. Posibilitatea ATN de a depăși granițele de specie a fost clar demonstrată.

Encefalopatia spongiformă bovină (ESB), numită și "boala vacii nebune" face parte din grupul ESST, maladii ce afectează sistemul nervos central, netratabile și pentru care nu există metode sigure de diagnostic înainte de deces.

Incubația este lungă, animalul fiind asimptomatic o lungă perioadă de timp. ESB pare a avea originea în boala numită scrapie, cunoscută la oi și la capre de peste 200 de ani.

Epidemia de ESB a început în Anglia în 1986, dar boala a fost semnalată și în alte țări. ESB nu a apărut în SUA și nici în alte țări care nu importă sau care au importuri reduse de carne de vită din Anglia.

Cea mai plauzibilă explicație pentru emergența ESB sub formă epidemică în Anglia este proporția mare de oi bolnave

* Ruxandra Moroti, Cristina Popescu, Simona Spiridon - rezident boli infecțioase Institutul de Boli Infecțioase "Matei Balș" București

** Dr. Adriana Hristea - medic primar boli infecțioase, asistent universitar U.M.F. "Carol Davila" București

folosite la prepararea suplimentelor nutritive pentru cornute mari (este deci această boală o patologie a procesului de industrializare?). O altă ipoteză ar fi originea bovină a cazurilor de ESB, datorate unei mutații patologice apărute la bovine în anii 1970. În lumina acestei ipoteze pare ciudat ca această mutație să intereseze numai bovinele din Anglia.

Transmiterea bolii în alte țări s-a realizat cel mai probabil fie prin exportul de animale vii infectate, fie prin exportul de carne infectată, sau de suplimente obținute prin prelucrarea țesuturilor animalelor bolnave folosite ca supliment proteic pentru hrana bovinelor.

Nu este clar dacă bovinele sunt infectate numai pe cale directă, prin hrana pe care o consumă sau de la mamele asimptomatice. În 1988 s-a stopat producerea acestor suplimente de hrană, dar raportarea de cazuri de ESB a continuat și după această dată.

Encefalopatiile subacute spongiforme (ESS) umane

ESS sunt boli rare și prevalența celei mai frecvente dintre ele, maladia Creutzfeldt-Jakob (MCJ), nu depășește 1-1,5 la un milion de locuitori/an, în toate țările unde a fost studiată.

ESS umane apar sub trei forme:

- forme sporadice, majoritare ca prevalența, constituind cca 90% dintre ESS, ce afectează subiecții cu vârste între 60 și 70 de ani: MCJ, insomnia fatală (IF);
- forme familiale, 5-10% dintre ESS, ce afectează cele două sexe între 45 și 60 de ani: MCJ familială, IF familială, sindromul Gertsman-Straussler-Scheinker (SGGS);
- formele infecțioase, considerate până în 1996 sub 1% dintre ESS: boala Kuru, MCJ iatrogenă și noua variantă de Creutzfeldt-Jakob (nvCJ).

Apariția în 1996 a noii variante de boală CJ, datorată contaminării umane cu agentul ESB a răsturnat aceste proporții în Marea Britanie, unde noua variantă de boală CJ reprezintă aproximativ o treime din ESS.

ESS au un puternic determinism genetic:

- formele familiale sunt produse de o mutație (identificată) în gena care codează sinteza proteinei, iar structura PrP într-un anumit segment este corelată cu susceptibilitatea și/sau cu durata perioadei asimptomatice.
- în 90% din formele de MCJ sporadice sau iatrogene și în toate cele transmise de la animal, subiecții sunt homozigoți pentru un anumit codon al genei PrP (ce codează fie pentru aminoacidul metionină fie pentru valină).

Gena ce codifică PrP, care se află pe brațul scurt al cromozomului 20 la om, prezintă la nivelul codonului 129 un polimorfism, permițând ca acest codon să codifice fie valina, fie metionina. Populația generală este 50% homozigotă (40% Met/Met și 10% Val/Val) și 50% heterozigotă (Met/Val). Nouăzeci la sută dintre subiecții prezentând MCJ sporadică sau iatrogenă și toți pacienții cu nvCJ sunt homozigoți (Met/Met). În esență numai 50% din populație este susceptibilă la ESS.

Maladia Creutzfeldt-Jacob

Forma sporadică

Debutază cel mai frecvent insidios, cu un stadiu depresiv inițial de 1-2 luni, care trece des neobservat. Vârsta medie de debut este 62 ani. Tabloul clinic asociază cel mai frecvent o tulburare de memorie, alterări comportamentale și tulburări cerebeloase, la care se pot asocia tulburări vizuale și semne parietale (parestezii de hemicorp). Faza de stare se caracterizează mai ales prin confirmarea unui sindrom demențial. Semnele neurologice observate inițial se bilateralizează și apar mioclonii ale membrelor și feței.

În funcție de frecvența lor în faza de stare semnele clinice sunt:

- demența 100%
- mioclonii 88%
- sindrom extrapiramidal 66%
- sindrom cerebelos 62%
- tulburări vizuale 36%
- tulburări senzoriale 12%
- atingeri de nervi cranieni 9%
- crize convulsive 8%

Evoluția este totdeauna mortală în câteva săptămâni până la câteva luni (în medie 6 luni). Miocloniile devin difuze și amplitudinea lor se mărește, rigiditatea crește și survine coma ce precede cu o lună moartea.

Imagistica este cel mai des normală la debutul bolii și nu prezintă niciodată semne obiective patognomonice. Toți parametrii sangvini și ai LCR sunt normali, cu excepția prezenței în faza de stare a proteinei 14-3-3 și a enolazei neuronale specifice în LCR, în care nu apare nici hiperclularitate, nici hiperalbuminorahie, nici sinteza intratecală de anticorpi. EEG poate prezenta în 60% cazuri un aspect cvasispecific: anomalie trifazică periodică de 1,5 Hz care survine pe o lentoare generalizată a traseului (fond de unde lente). Această anomalie poate fi numai tranzitorie, ceea ce subliniază importanța efectuării EEG în dinamică, în caz de suspiciune de MCJ. Lentoarea se mărește în cursul evoluției până la comă și moarte.

Forma iatrogenă

Mai multe cazuri de contaminare iatrogenă sunt descrise în literatură, prin:

- utilizarea electrozilor profunzi în stereotaxie, 2 cazuri;
- accidente legate de instrumentarul neurochirurgical, 5 cazuri;
- grefă de dura mater, peste 110 cazuri;
- tratamente cu gonadotrofine hipofizare, 5 cazuri;
- tratamente cu hormon de creștere extractiv, peste 130 cazuri.

Toate aceste transmiteri accidentale au o caracteristică: este vorba totdeauna de injectarea unui material de origine cerebrală sau oculară contaminat, sau utilizarea unui instrument având contact cu SNC al unui subiect infectat.

Tabloul clinic al formei iatrogene variază în funcție de calea/modul de introducere a agentului în organism: când inocularea este directă în SNC (grefă de dură, de cornee, utilizarea instrumentarului neurochirurgical contaminat) perioada de incubație este de cca 10-30 luni și demența se află pe primul plan al simptomatologiei. În schimb dacă inocularea se face periferic, perioada de incubație este de peste 5 ani și poate atinge și 37 ani, pacienții prezintă în

principal ataxie cerebeloasă iar componenta dementială este tardivă, uneori chiar absentă. Această prezentare clinică se apropie de cea din Kuru, legată și ea de contaminarea periferică.

Sindromul Gertsman-Straussler-Scheinker (SGSS)

Este o afecțiune familială a decadei a 3-a, care se caracterizează printr-o ataxie cerebeloasă (semn predominant), tulburări de deglutiție și fonație, cu evoluție spre un stadiu grabatar (imobil) și demență. Durata totală este variabilă, putând depăși 50 de luni. Ca și în MCJ, nu se găsește nici o anomalie biologică în sânge sau LCR. Anomaliile pseudoperiodice pe EEG sunt inconstante.

Histologic SGSS se caracterizează prin semnele obișnuite ale ESS, asociind plăci multicentrice PAS+ care seamănă cu cele din boala Kuru. Incidența SGSS este mică, nedepășind 1% din incidența MCJ.

Insomnia fatală (IF)

Este o boală cu descriere recentă, în care există 29 de cazuri potențiale și 7 recunoscute ca atare. Pacienții prezintă insomnie refractară la toate mijloacele terapeutice și obiectivată printr-un traseu EEG poligrafic de cel puțin 24 de ore, care asociază unde lente bitemporale apoi generalizate cu activitate pseudoperiodică rară, o reducere a duratei totale a somnului lent și dispariția fazelor de somn paradoxal.

Insomnia refractară se manifestă prin mioclonii și dizartrie. Evoluția se face spre un stadiu stuporos și comă, după o fază halucinatorie, iar moartea survine în medie în 13 luni.

Boala Kuru

Prezentă la populația Fore din Papua Noua Guinee, boala omora în medie 1-10% din populație, fiind estimate cca 2500 de decese imputabile bolii de la descrierea sa. Copiii de ambele sexe erau afectați în aceeași măsură și femeile adulte. Transmiterea agentului bolii Kuru se făcea pe parcursul ritului funerar al acestui trib în care femeile și copiii participau la prepararea mâncării funerare, în cursul căreia cadavrele erau consumate. De la stoparea ritului funerar antropofagic incidența bolii a scăzut brusc și doar câteva cazuri rare de Kuru sunt raportate în ultimii ani.

Debutul bolii este insidios, cel mai adesea cu ataxie tronculară ce asociază tremurături fine ale capului și extremităților, accentuate la efort. În faza de stare apar și paralizii oculare (strabism convergent), disartrie, rigiditate de tip parkinsonian, exagerarea reflexelor, labilitate emoțională majoră și mișcări coreiforme. Pacienții nu prezintă febră. Evoluția se face spre imobilizare (stadiu grabatar), iar moartea survine în cca 1 an, prin complicațiile infecțioase provocate de decubit.

Noua variantă de boală Creutzfeldt-Jakob (nvCJ)

A fost descrisă prima dată în 1996 la 10 pacienți britanici cu vârste sub 40 ani. Este legată de contaminarea omului cu agentul encefalopatiei spongiforme bovine (ESB). În ianuarie

2001, 95 pacienți atinși de nvCJ au fost raportați, 91 în Marea Britanie, 1 în Irlanda, 3 în Franța.

Până în 1989 în Marea Britanie riscul transmiterii ESB la om era considerat redus, însă ulterior s-a interzis consumul de organe (creier, splină, timus), iar pentru animalele bolnave exista obligativitatea sacrificării urmată de incinerare sau îngropare.

Deși în cazurile raportate la om sursa contaminării părea carnea de vită trebuie spus că țesutul muscular nu a fost demonstrat că ar conține agentul infecțios la nici o specie animală la care a fost descrisă boala.

Este foarte probabil ca infecția să fi fost transmisă de carne "contaminată" cu țesut nervos (emboli vasculari cerebrali de la lezarea craniului prin instrumentele de imobilizare în timpul sacrificării, contactul mușchilor cu țesut cerebral sau spinal direct sau prin intermediul instrumentelor, dar mai ales prin includerea țesutului ganglionar sau rezidual spinal în carnea tocată folosită la prepararea diverselor produse alimentare.

Prionii introduși în organism prin ingestie se pare că interacționează și sunt transportați prin intermediul Lf B (în mod normal proteina PrP-c se găsește în celulele sistemului imunocompetent), apoi prin propagare, probabil prin filetele nervoase ce deservește organele limfoide se produce invazia cordoanelor medulare posterioare și a encefalului.

Clinic pacienții prezintă în mod particular un debut cu simptomatologie psihiatrică, ajungând în consultul de specialitate cel mai des cu depresie, chiar stări schizoide. Apare ataxie cerebeloasă însoțită de sindrom piramidal și sindrom extrapiramidal. Boala evoluează spre coma și moarte în cca 14 luni.

Neuropatologic, prezența unor plăci tip Kuru (PAS+), înconjurate de o coroană de vacuole (plăci floride) reprezintă caracteristica majoră a nvCJ. Aceste plăci sunt prezente în mod particular la nivelul cortexului și în cerebel; pe de altă parte spongioza și glioză sunt intense în ganglionii bazali și în talamus. Leziunile sunt masive și foarte puțin variabile calitativ și cantitativ de la un pacient la altul. Imunocitochimia găsește un marcaj masiv al zonelor lezate și al plăcilor cu anticorpi monoclonali antiPrP. Analiza western-blot a omogenatului de țesut cerebral permite să se identifice PrP rezistentă la proteinaza K.

Examele complementare pot fi de folos, rezultatele lor diferind de cele observate în celelalte forme de MCJ. EEG nu prezintă decât în mod excepțional anomalii pseudoperiodice, dozarea proteinei 14-3-3 în LCR nu este în mod regulat pozitivă. Imagistica RMN obiectivează un hipersemnal în pulvinar, care pare a fi relativ specific nvCJ. Dacă suspiciunea de nvCJ se face pe argumente evolutive, clinice și uneori imagistice, diagnosticul nu poate fi pus decât prin examen neuropatologic.

Cazurile de contaminare accidentală observate în practica medicală, apariția ESB în Marea Britanie și demonstrarea transmiterii agentului bovin de la animal la om reamintesc că agești agenți sunt transmisibili și că riscul transmiterii lor trebuie integrat în evaluarea riscurilor legate de utilizarea produselor biologice și riscurilor alimentare.

Se impune așadar vigilență strictă privind securitatea microbiologică a produselor alimentare.

După anul 1990 consumul de carne de vită în Marea Britanie a scăzut dramatic. Pierderea a aproximativ 200.000 de bovine bolnave și distrugerea a aproape 4,5 milioane de bovine asimptomatice în vârstă de peste 30 de luni a afectat grav șeptelul britanic, afectând totodată și industriile în care

REFERATE GENERALE

se folosesc produse provenind de la bovine, inclusiv industria farmaceutică.

Măsuri de prevenire a răspândirii bolilor prionice infecțioase umane (nvCJ) - cronologie:

- 1988 sacrificarea tuturor vitelor afectate de ESB din Marea Britanie
- 1988 distrugerea laptelui provenit de la vitele afectate în Marea Britanie
- 1993 supravegherea ESB inclusiv prin imunohistologie a creierului animalelor în SUA
- 1989 interzicerea importului din Marea Britanie în Uniunea Europeană de vite născute înainte de iulie 1988
- 1989 interzicerea consumului uman de organe bovine în Marea Britanie
- 1990 interzicerea exportului din Marea Britanie spre UE a organelor bovine (creier, măduvă, timus, splină, tonsile, intestine) și altor anumite țesuturi incluzând noduli limfatici, glanda pituitară și ser
- 1990 interzicerea exportului din Marea Britanie de vite vii (exceptând vite < 6 luni) spre UE
- 1992 interzicerea folosirii cărnii capului de vită după deschiderea craniului în Marea Britanie
- 1992 FDA recomandă folosirea de suplimente dietetice din surse non- ESB și non-scrapie
- 1993 liniile celulare folosite în scopuri medicale, biologice trebuie să fie din sursă non ESB (SUA)
- 1993 FDA solicită ca materialele de origine bovină (cu excepția gelatinei) folosite în fabricarea produselor uzuale să nu provină din țări cu ESB
- 1994 (UE) carnea de vită cu os trebuie să provină doar din ferme fără cazuri de ESB de cel puțin 6 ani; dacă provine din alt fel de ferme trebuie dezosată cu înlăturarea țesuturilor nervoase vizibile și a anumitor ganglioni limfatici zonali
- 1994 FDA solicită ca materialele de origine bovină de uz animal sau cosmetic să nu provină din țări cu ESB
- 1994 UE importă din Marea Britanie vite > 30 luni de viață sau provenite din cirezi fără ESB de 6 ani sau dacă cirezile au ESB < 6 ani, doar carne dezosată cu înlăturarea țesutului nervos vizibil și al unor ganglioni limfatici specificați
- 1995 interzicerea consumului, pe lângă organe bovine și a craniului (a capului de vită în întregime, cu excepția limbii) în Marea Britanie
- 1995 interzicerea folosirii cărnii recuperate de la nivelul coloanei vertebrale bovine cu interzicerea exportului acesteia, în Marea Britanie
- 1996 înlăturarea țesuturilor nervoase și ganglionilor limfatici din carnea de vită (vite > 30 luni de viață) exportate în Europa din Marea Britanie
- 1996 interzicerea totală a exportului de vite și produse ale acestora (cu excepția laptelui) din Marea Britanie
- 1996 interzicerea consumului de cap de vită în întregime în Marea Britanie
- 1996 sacrificarea tuturor vitelor > 30 luni de viață nefolosind produsele acestora (cu excepția pielii) în Marea Britanie
- 1996, iunie - ridicarea parțială a interdicției UE privind exportul din Marea Britanie de seu și gelatină
- 1996, septembrie - la interdicția folosirii organelor bovine + capul de vită în întregime se mai asociază și interdicția folosirii anumitor produse ale oilor și caprelor (capul, splina și măduva spinării) în Marea Britanie, denumite prescurtat SRM (materiale specificate cu risc)
- 1996, decembrie - FDA recomandă aruncarea plasmelor și produselor din plasma din stocurile la care au contribuit și donatori ulterior decedați prin ESST
- 1997, ianuarie - UE exclude din uzul cosmetic produse conținând țesut nervos central
- 1997, ianuarie - sacrificarea în Marea Britanie a cirezilor cu ESB și distrugerea acestora
- 1997, iulie - se propune interzicerea folosirii SRM în produse cosmetice în UE (măsură impusă în octombrie 2000)
- 1997, martie - controlul în Marea Britanie a produselor SRM folosite în cosmetică și medicina umană
- 1997, septembrie - FDA solicită să nu se folosească gelatina bovină provenită din țări cu cazuri de ESB în produse injectabile, implantabile sau oftalmice; se solicită precauții speciale la folosirea gelatinei oral sau topic
- 1998, martie - (UE): interzicerea vânzării produselor cosmetice conținând SRM preparate înainte de 1 aprilie 1998
- 1998, martie - UE permite exportul cărnii și derivaților provenind de la vite > 30 luni de viață, din cirezi certificate ca non ESB, din Irlanda de Nord
- 1998, august - Marea Britanie folosește numai plasmă și produse de plasmă importate
- 1999, ianuarie - sacrificarea și distrugerea descendenților vitelor afectate de ESB după iulie 1996, în Marea Britanie
- 1999, noiembrie - ghidul FDA amână de la donare de sânge persoane ce au acumulat > 6 luni de rezidență în Marea Britanie în perioada 1980-1996
- 1999, iulie-noiembrie - în Marea Britanie: se înlătură prin filtrare leucocitele din produsele de sânge ale donatorilor rezidenți în Marea Britanie
- 2000, iulie - FDA discută despre posibilul risc asociat cu vaccinurile produse cu material bovin din țările cu ESB
- 2000, octombrie - în Marea Britanie: distrugerea și aruncarea unui lot vaccinal polio 1989 posibil contaminat
- 2000, octombrie - implementarea interdicției privind folosirea în scop cosmetic a SRM
- 2000 în UE - interzicerea tehnicilor de sacrificare a vitelor care să favorizeze contaminarea carcaselor cu emboli cerebrali, măsură efectivă în ianuarie 2001
- 2001, decembrie în UE - controlul tuturor vitelor > 30 luni de viață cu examinarea creierului pentru PrP-res înaintea intrării în lanțul alimentar uman.

Proteinele prionice sunt extrem de rezistente în mediu și la agenți fizico-chimici dezinfectanți uzuali, neavând acizi nucleici sunt foarte rezistente la radiații. O.M.S. recomandă trei procedee de inactivare a prionilor, compatibile cu un nivel de securitate acceptabil în medicina umană:

- autoclavarea la 134-136 grd C, timp de 20 minute

- tratarea cu NaOH 1 M timp de o oră, la temperatura ambiantă
- tratarea cu apa Javel timp de o oră, la temperatura ambiantă

Terapeutică experimentală a bolilor prionice

Nu există încă nici un tratament curativ sau paleativ pentru ESS umane sau animale. Totuși, câteva molecule și-au probat eficacitatea pe modele animale, dacă sunt administrate în momentul infecției experimentale:

- anumiți polianioni minerali (polioxometalați) sau organici (dextran sulfat, pentosan sulfat) a căror țintă se pare că este celula imunocompetentă, ținta prionilor de asemenea, în cursul unei infecții pe cale periferică;
- roșu de Congo și iododoxorubicina care probabil interacționează direct cu structurile în foi beta plisate ale PrP-res;
- porfirinele și ftalocianinele a căror afinitate pentru proteine este cunoscută și care pot de asemenea să interfereze propagarea conformației patologice a PrP-res;
- derivați ai antibioticelor polienice (Amfotericina B) care pot fi administrați în stadiile prodromale și au eficacitate semnificativă; modul lor de acțiune nu este cunoscut;

Strategii novatoare sunt propuse recent. Este vorba despre administrare de "beta-sheet breakers", peptide modificate,

capabile să se intercaleze între foile amiloide (beta plisate) și să "defibrileze" depozitele de PrP-res. Acest tip de abord terapeutic nu este încă într-un stadiu atât de dezvoltat cât să permită utilizarea sa la pacienții infectați.

Tinând cont de natura deosebită a acestor agenți infecțioși, al căror mod de propagare este încă incomplet descifrat, de faptul că practic nu mai există bariere interspecie pentru bolile prionice, că aproximativ 50% din populația lumii (extrapolând datele genetice privind gena ce codifică PrP a caucazienilor) este la risc pentru boală, că nu se cunoaște cu exactitate mărimea cuantumului de populație deja în perioadă de incubație și că posibilitățile terapeutice sunt precare, implicațiile nu pot fi prea curând optimiste.

BIBLIOGRAFIE

1. **Brown P, Will RG, Bradley R, Asher DM, Detwiler L.** Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: evolution and current concerns. *Emerging Infectious Diseases* 2001; jan.-feb. vol 7, no.1: 6-16
2. **Brown P, Bradley R.** 1755 and all that: a historical primer of transmissible spongiform encephalopathy. *Br Med J* 1998; 317: 1688-92
3. **Dormond D.** Les encephalopathies subaigues spongiformes transmissibles ou maladies a prions. *Medecine et maladies infectieuses* 2001mars; vol. 31, suppl.2: 288-297
4. **Mouillet-Richard S, Ermonval M, Chebassier C, Laplanche JL, Lehmann s, Launay JM et al.** Signal transduction through prion protein. *Science* 2000; 289:1925-8