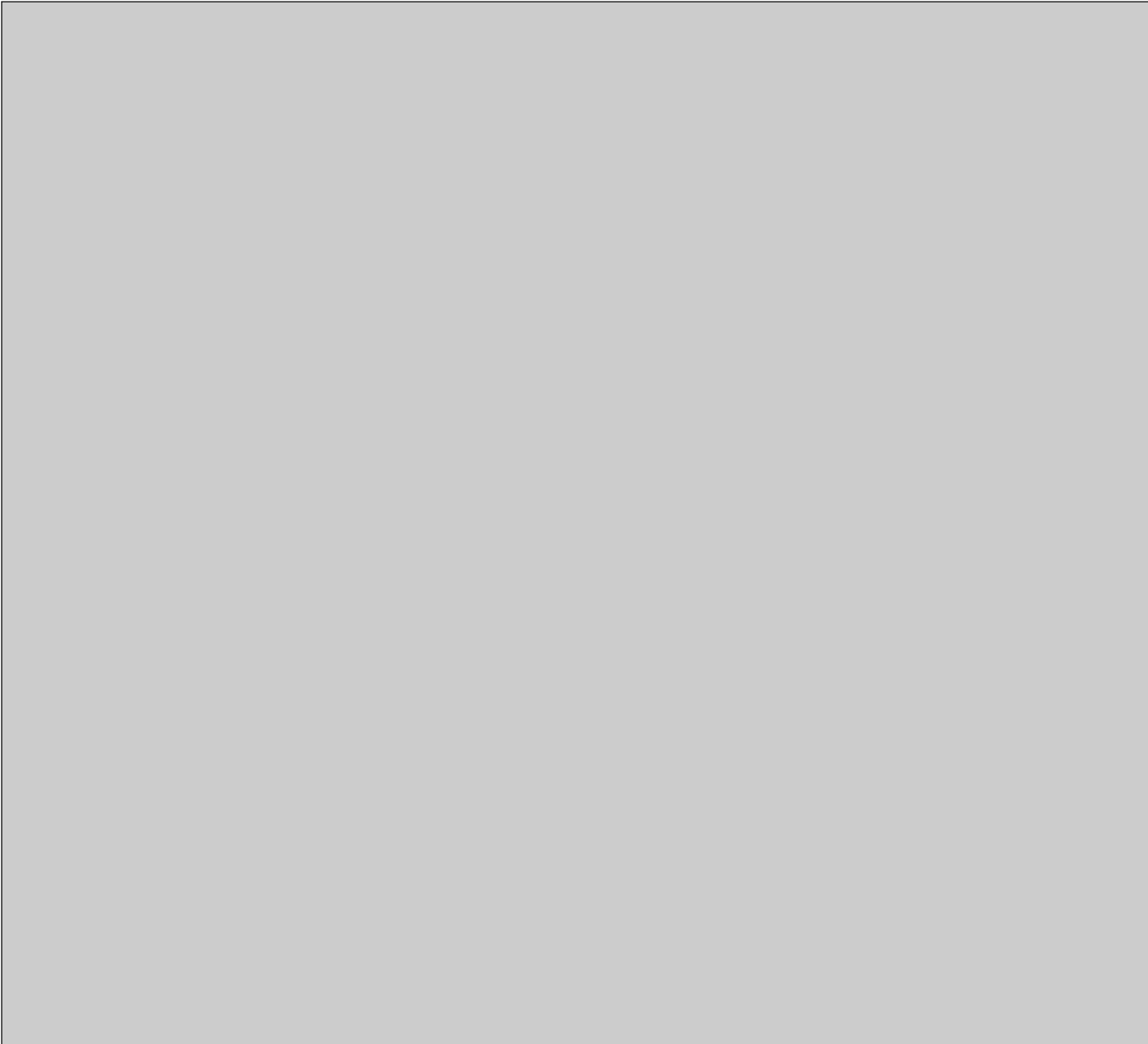




När årets Nobelpristagare Stanley Prusiner gjorde sin specialistutbildning i neurologi vid University of California i San Francisco 1972–74 avled en av hans patienter i Creutzfeldts–Jakobs sjukdom. Han tog djupt intryck av detta och bestämde sig för att isolera smittämnet.

HAN FICK NOBELPRIS FÖR UPPTÄCKT AV PRIONER

Stanley B Prusiner, neurolog och biokemist vid University of California, får ensam ta emot 1997 års Nobelpris i medicin eller fysiologi.

Krister Kristensson, professor i neuropatologi, Karolinska institutet, Stockholm, och Bengt Winblad, professor i geriatrik, Huddinge sjukhus; båda medlemmar i Nobelförsamlingen vid Karolinska institutet, presenterar den forskning som gav honom priset.

Stanley Prusiner lyckades 1982 isolera det smittämne som bland annat orsakar scrapie och Creutzfeldt–Jacobs sjukdom. Han hävdade att det var ett protein och gav det namnet prion. Två år senare hade han isolerat genen. Det visade sig att prionproteinet finns naturligt hos människor och djur. En upptäckt som förbryllade tills Prusiner visade att det finns en normal form av prionproteinet, doktor Jekyll, och en farlig, Mr Hyde.

Stanley Prusiner utbildade sig till läkare och gjorde sin specialistutbildning i neurologi vid University of California, San Francisco, 1972–74. Under denna tjänstgöringsperiod tog han djupt intryck när en av hans patienter avled i den svåra demenssjukdomen Creutzfeldt–Jakobs sjukdom (CJD). Man hade tidigare funnit att Creutzfeldt–Jakobs sjukdom sjukdom, kuru och motsvarande sjukdom hos får, scrapie, kunde överföras med extrakt från sjuka hjärnor. Det fanns många tankar om smittämnets natur, bland annat att det saknade arvsmassa, nukleinsyra – vilket dock av de flesta betraktades som en exotisk fantasi.

Prusiner, med sin vetenskapliga skolning inom proteinkemi, satte sig före att isolera smittämnet. Alla experiment pekade mot att det endast bestod av ett protein, vilket Prusiner i sin originalartikel från 1982 gav namnet »prion» härlett ur »proteinaceous infectious particles» [1]. Nu började den vetenskapliga motvinden att blåsa, men Prusiner fortsatte målinriktat sitt sökande efter det okända smittämnet och kunde 1984 visa att det sannolikt utgick från ett kroppseget protein i hjärnan [2]. Sedan dess har ett tjugotal mutationer i detta protein visats ge upphov till ärftliga varianter av prionsjukdomar. Prionsjukdomar har nu kommit i fokus genom den framför allt i England stora epidemin av galna kosjukan, bovin spongiform encefalopati (BSE), hos kor och dess möjliga smitta till människa i form av en ny variant av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom (nvCJD) [3].

Scrapie känd sedan 1700-talet

Prototypen för spongiforma encefalopater, scrapie hos får, finns utbredd världen över och är känd sedan 1700-talet. Namnet kommer av att de sjuka fåren skrapar (scrape) mot fasta föremål, sannolikt på grund av hudirritation. De utvecklar koordinationsstörningar, magrar och samtliga dör. Scrapie uppmärksammades särskilt på Island där man hade stora epidemier under detta århundrades förra hälft. I ett mycket

uppmärksammat föredrag i London i början av 1950-talet myntade Björn Sigurdsson från Reykjavik begreppet »slow virus infections», som förutom scrapie inbegrep sjukdomarna visna och maedi hos får [4]. De senare har till skillnad från scrapie visats bero på retrovirus.

Diskussionen var redan då livlig om scrapie var en genetiskt eller infektiöst betingad sjukdom. Franska forskare hade på 1930-talet visat att scrapie kunde överföras från får till får genom intracerebral ympning av hjärnvävnad, medan man först under 1960-talet lyckades överföra scrapie till mus. Inkubationstiderna var dock mycket långa, ett eller flera år.

En helt avgörande roll för smittämnets isolering spelade Prusiners arbete med att överföra detta till hamster, som utvecklade sjukdom efter en väsentligt förkortad inkubationstid. Liksom vid Creutzfeldt–Jakobs sjukdom sjukdom visar hjärnor från scrapiesmittade får spongiform vakuolisering, glios och ibland inlagring av amyloidfibriller. Förekomsten av amyloid varierar mellan olika musstammar och prionstabilat.

Nästa steg i utvecklingen kom när Gajdusek och medarbetare kunde överföra sjukdomen kuru till chimpanser [5]. Denna sjukdom förekom endemiskt hos Forebefolkningen på Nya Guinea och karaktäriserades främst av cerebellära symtom, tremor och koordinationsproblem. Den spreds mellan individer genom rituellt kannibalism. Baserat på dessa fynd kunde man snart också visa att Creutzfeldt–Jakobs sjukdom sjukdom kunde överföras till apor.

Intressant var att inte enbart spontant uppträdande Creutzfeldt–Jakobs sjukdom sjukdom kunde överföras utan även familjära former av sjukdomen. Detta gällde också Gerstmann–Sträussler–Scheinkers syndrom (GSS). Denna dominant ärftliga sjukdom förlöper relativt långsamt och karaktäriseras av huvudsakligen cerebellära symtom, och hjärnorna uppvisar kraftig inlagring av amyloid.

Diskussionerna om smittämnets natur var livliga; ett tjugotal hypoteser lanserades – de flesta med utgångspunkt i

någon form av långsam, atypisk virusinfektion. Några framsteg gjordes dock inte förrän Prusiner systematiskt började rena smittämnet ur extrakt av hamsterhjärna i sin etablerade djurmodell.

Protein som finns naturligt hos alla djur

Det infektiösa ämnets molekylära natur var utforskat under flera decennier tills Prusiner rapporterade analyser av anrikat scrapieinfekterat material från hamsterhjärna. Den biologiska aktiviteten hos detta material försvann efter behandling med vissa proteinaser och andra ämnen som bryter ned eller inaktiverar proteiner, men den påverkades inte av nukleaser eller UV-bestrål-

ning, som förstör nukleinsyror. Detta reaktionsmönster är typiskt för ett protein och Prusiner präglade därvid prionbegreppet [1]. Ett andra avgörande fynd kom två år senare när Prusiner och medarbetare [2] lyckades skapa en gensond, isolera genen och visa att den fanns naturligt hos alla djur man testade, inklusive människor.

Detta gav dock nytt bryderi. Kunde verkligen prioner ha med svår hjärnsjukdom att göra när genen fanns normalt hos alla däggdjur? Prusiner måste ha tagit miste! Prusiner lanserade då den mycket provocerande tanken att genprodukten, som kallades prionprotein (PrP), kunde förekomma i två helt olika skepnader – en som gav sjukdom,

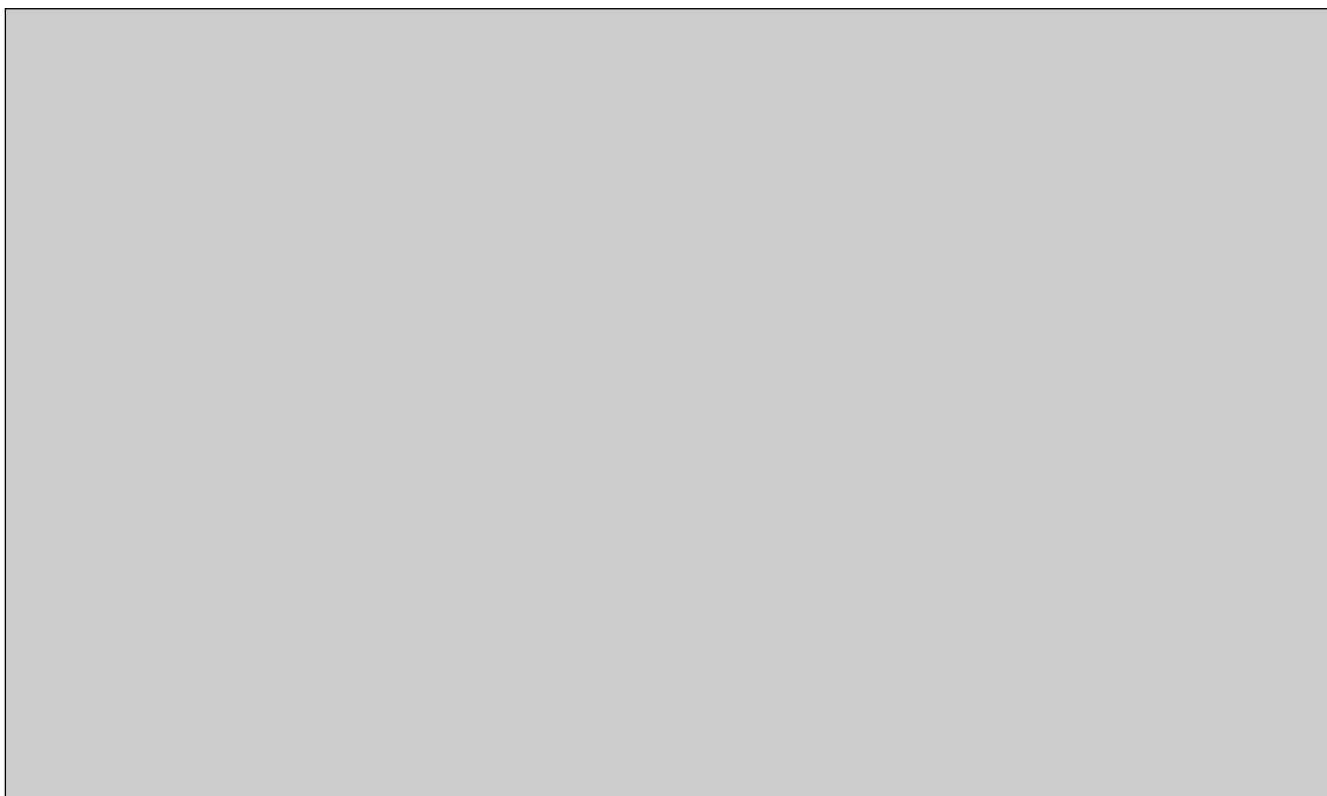
scrapie, $\text{PrP} = \text{PrP}^{\text{Sc}}$, och en normal, $\text{PrP} = \text{PrP}^{\text{C}}$. PrP^{Sc} kunde starta en kedjereaktion så att de normala proteinmolekylerna PrP^{C} kastade om sin form och förändrades till de mycket stabila PrP^{Sc} , som bland annat tål starka nedbrytande enzymer, lösningsmedel och hög temperatur (Figur 1). Efter en viss tid (oftast månader till många år) kan PrP^{Sc} nå skadliga nivåer och förstöra hjärnvävnad. Normalt PrP kan jämföras med den vänlige doktor Jekyll och PrP^{Sc} med den farlige Mr Hyde! – samma figur i olika skepnader.

Om hypotesen att PrP^{C} kan konvertera till PrP^{Sc} vore riktig skulle ett avgörande försök vara att se vad som händer vid en prioninfektion om det normala

Stanley Prusiner föreläser om sin forskning. Prusiners upptäckt har inte bara gett begreppet smittsamhet en ny innebörd. Hans forskning kan också komma att innebära att man hittar en ny princip för icke Mendelsk nedärvning.

PrP^{C} saknas i organismen. I samarbete, och senare delvis i konkurrens, med C Weizmann, Zürich, infekterades genmanipulerade möss med scrapie [6, 7]. I dessa så kallade »knock-out»-möss hade genen för PrP^{C} slagits ut.

Om hypotesen att PrP^{Sc} kunde omvandla PrP^{C} till det farliga proteinet skulle möss utan PrP^{C} inte kunna insjukna. Då inkubationstiden för scrapie hos mus kan vara mycket lång följde en spänd väntan på vad som skulle ske under de närmaste 2–3 åren efter infekti-



Figur 1. Hypotetisk bild av prioninfektion i en nervcell. Det normala prionprotein, PrP^C, bildas i nervcellskroppen, transporteras till cellytan, till exempel axonterminalen, där det binds i ett så kallat glykolipidankare. Om PrP^C möter ett sjukligt PrP^{Sc}, förvandlas det till ett sådant varigenom en kedjereaktion påbörjas. Prioner kan spridas utefter axon från periferin till det centrala nervsystemet.

nen. Det visade sig att normala möss samtliga insjukande och dog, medan de som saknade PrP^C överlevde. När genen för PrP^C åter infördes i mössens arvs-massa blev de åter känsliga för infektion. Alltså klarade prionhypotesen denna avgörande test.

Olika mutationer orsakar ärftliga prionsjukdomar

Andra genetiska observationer understryker också prionproteinets avgörande betydelse för uppkomst av sjukdom [8]. När genen väl kartlagts kunde man snart påvisa en rad mutationer i denna förknippade med ärftliga prionsjukdomar hos människa. Cirka 10–15 procent av alla fall av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom är familjära och nedärvningsmönstret är autosomalt dominant och har oftast hög penetrans. Genen som kodar för prionprotein hos människa är belägen på kromosom 20 och mer än 60 procent av de familjära formerna av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom har mutationer i kodon 200. Särskilt intressant visade sig en mutation i kodon 178 vara, som bl a studerats hos en finsk familj med Creutzfeldt–Jakobs sjukdom.

Hos en italiensk familj bekrävs för

första gången en sjukdom, fatal familjär insomni (FFI), karaktäriserad av sömnrubbningar och autonoma störningar ledande till total sömnlöshet och död inom något år [9]. Sedan dess har nio familjer med Fatal familjär insomni identifierats och även denna ärftliga sjukdom är överförbar till apa. I hjärnan är främst talamus drabbad. När man gentypade dessa familjer återfanns märkligen nog samma punktmutation i kodon 178 som hos individer med familjär Creutzfeldt–Jakobs sjukdom. Detta var förbryllande eftersom sjukdomsprocessens utbredning i hjärnan och de kliniska symtomen skiljde sig dramatiskt mellan formerna. Man undersökte då kodon 129, som uppvisar pleomorfism, eftersom man tidigare visat att homozygoti i denna medför ökad risk för Creutzfeldt–Jakobs sjukdom. Familjär Creutzfeldt–Jakobs sjukdom visade sig ha homozygoti för valin, medan fatal familjär insomni hade detta för metionin i stället [10]. En liten modifikation i ett icke muterat kodon

kunde sålunda orsaka omfattande förändringar i de sjukliga processernas utbredning i hjärnan!

Nu har ett tjugotal punktmutationer i genen för prionprotein associerats till familjär Creutzfeldt–Jakobs sjukdom, Gerstmann–Sträussler–Scheinkers syndrom och fatal familjär insomni. (Tabell I). Drygt 50 familjer med Gerstmann–Sträussler–Scheinkers syndrom är kända och hos dessa har mutationer i kodon 102, 105, 117, 145, 198 och 217 påvisats. En intressant koppling kan göras till Alzheimers sjukdom då Gerstmann–Sträussler–Scheinkers syndrom-patienter med punktmutationer i kodon 198 och 217 utvecklar en Alzheimer-liknande sjukdomsbild, men där de amyloida plackerna i hjärnan består av prionprotein i stället för β -amyloid som vid Alzheimer.

Prusiner har gjort motsvarande punktmutationer i genen för prionprotein på kromosom 2 hos mus och därvid erhållit ett helt spektrum av prionsjukdomar med varierande utbredning i

Tabell I. Ärftliga prionsjukdomar hos människa med mutationer i genen för PrP i kromosom 20.

Ärftlig prionsjukdom	Plats för mutation i PrP-genomet
Familjär Creutzfeldt–Jakobs sjukdom	kodon 178 (homozygoti för valin i kodon 129), 180, 200, 210, 232
Gerstmann–Sträussler–Scheinkers syndrom	kodon 102, 105, 117, 145
Gerstmann–Sträussler–Scheinkers syndrom med Alzheimer-liknande patologi	kodon 198, 217
Fatal familjär insomni	kodon 178 (homozygoti för metionin i kodon 129)

hjärnan. Någon av dessa har även visats vara överförbar till andra möss [8].

En ytterligare illustration till prion-proteins betydelse för sjukdomsutveckling är den skiftande mottagligheten för prioner vid överföringsförsök mellan olika arter. Prusiner och medarbetare kunde i försök på möss visa att dessa var mottagliga för musadapterade men ej för hamsteradapterade prioner. Om genomet för prionprotein från hamster sattes in hos möss blev dessa dock mottagliga för hamsterprioner [11]. Denna typ av försök har stor betydelse för den aktuella diskussionen om huruvida människa kan smittas från kor infekterade med BSE.

Noggranna undersökningar har ej gett belägg för att scrapie från får kan överföras till människa. Fårprioner och humana prioner skiljer sig i mer än 30 av de cirka 250 aminosyror, medan fårprioner och kopprioner bara skiljer sig i 6 eller 7 aminosyror. Denna ringa skillnad mellan fårprioner och kopprioner kan ha underlättat transmissionen mellan dessa två djurarter. Dock innebär detta inte att man kan förutsäga att risken för överföring från ko till människa är liten, och för riskbedömning utförs nu försök på möss med insatt human gen för prionprotein.

Ytterligare en molekyl inblandad?

Ett mycket omdiskuterat område inom prionforskningen är hur variationer mellan olika prionstabilitet kan överföras utan en genetisk kod i nukleinsyror. Detta problem är ännu olöst. En indikation att de biologiska egenskaperna hos ett prion kan vara inneboende i själva prionstrukturen kommer från Prusiners och medarbetares undersökningar av överförbar smitta med hjärnextrakt från patienter med fatal familjär insomni och familjär Creutzfeldt–Jakobs sjukdom. Stabilitet av dessa prioner skiljer sig från varandra med hänsyn till storleken på deras nedbrytningsprodukter vid proteinasbehandling.

Dessa olika prioner behöll sina ursprungliga egenskaper efter passage hos möss med insatt human prionen, vilket tyder på att de infekterande prionerna verkligen bildar mönster för de nybildade prionerna [12]. En del forskare anser att det stora antalet kända prionstabilitet, kanske fler än 20, kan tyda på att någon mer molekyl än prionprotein kan vara viktig för att upprätthålla deras stabilitet [3].

Ett mycket stort intresse knyts nu till att kartlägga prionproteinets struktur. PrP^{Sc} skiljer sig inte i sin kemiska sammansättning från PrP^C. Dock finns det en rad andra skillnader. Den först påvisade var att medan PrP^C bryts ned av proteinas så är PrP^{Sc} mer resistent. Mild

Tabell II. Humana prionsjukdomar.

Sjukdom	Symtom	Patologi	Förekomst	Uppkomst	Förlopp
Creutzfeldt–Jakobs sjukdom (CJD)	Myoklonier, demens	Cortex: spongios	1: 1 miljon personår	Spontan	Cirka 1 år
Familjär Creutzfeldt–Jakobs sjukdom (CJD)	Myoklonier, demens	Cortex: spongios	10–15 procent av alla CJD	Dominant ärftlig	Cirka 1 år
Gerstmann–Sträussler–Scheinkers syndrom (GSS)	Cerebellär ataxi, demens	Cerebellum: spongios, amyloid	50 familjer	Dominant ärftlig	2–6 år
Fatal familjär insomni (FFI)	Sömnlöshet, vegetativa störningar	Talamus: spongios	9 familjer	Dominant ärftlig	1 år
Kuru	Ataxi, demens	Cerebellum: spongios, amyloid	Forebefolkningen, Nya Guinea	Kannibalism	3 mån–1 år
Iatrogen Creutzfeldt–Jakobs sjukdom (CJD)	Myoklonier, demens	Cortex, basalganglier: spongios	Cirka 60 Cirka 20 Enstaka	Tillväxthormon Duraimplantat Kornea-transplantat	Cirka 1 år
Den nya varianten av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom (nvCJD)	Psykiatriska symtom, depression, dysestesi, ataxi	Basalganglier, talamus: spongios, riklig amyloid	Fler än 20 unga individer	Misstänkt BSE-betingat	1–3 år

proteinbehandling klyver endast bort ett mindre fragment av PrP^{Sc} och lämnar större delen av molekylen kvar. Vidare har man visat att PrP^C består av α -helixstrukturer till cirka 40 procent och mycket få β -strukturer, medan PrP^{Sc} består av cirka 50 procent β -strukturer och bara 20 procent α -helixstrukturer [8]. Flera forskargrupper arbetar nu intensivt med att i detalj kartlägga strukturerna, deras betydelse för konversionen av PrP^C till PrP^{Sc} och hur de kan ange möjligheter att förhindra prionbildning [13]. Vidare pågår cellbiologiska studier för att påvisa var i cellen konversionen av PrP^C till PrP^{Sc} sker samt betingelserna för detta. Framtida behandlingsstrategier kommer därför sannolikt att riktas mot att förhindra prionkonversion antingen på basen av den biofysiska strukturen eller de intracellulära processerna.

Diagnostiska svårigheter

Samtliga prionsjukdomar hos människa leder till döden, men det finns stora variationer i såväl klinisk bild och sjukdomsförlopp som i de neuropatologiska förändringarna (Tabell II).

Diagnostiken baseras huvudsakligen på den kliniska bilden, men definitiv diagnos kan erhållas först vid neuropatologisk undersökning antingen på biopsimaterial eller vid obduktion. Ännu finns inga enskilda diagnostiska test. Man försöker utveckla antikroppar som kan särskilja olika varianter av prionprotein, men dessa finns ännu ej tillgängliga för diagnostik. Vid Creutzfeldt–Jakobs sjukdom utgör EEG ett

viktigt hjälpmedel då flertalet fall visar ett karaktäristiskt, om ej helt patognomont, vågmönster. Under senare år har olika likvorproteiner undersökts hos patienter med Creutzfeldt–Jakobs sjukdom och ett protein (14-3-3) som är en markör på neuronskada har visats vara en relativt god indikator på klassisk Creutzfeldt–Jakobs sjukdom. Från differentialdiagnostisk synpunkt utgör snabbt förlöpande Alzheimers sjukdom den största utmaningen

»Galna kosjukan« i England

Galna kosjukan (BSE) är den nu mest omtalade prionsjukdomen. Sjukdomen överfördes till mjölkkor i England med foder som förstärkts med slaktavfall från får med scrapie. Epidemin startade 1985 men eftersom inkubationstiden är lång nådde sjukdomen sitt maximum med cirka 40 000 nysjuknade djur först under 1993. Tack vare resolut insatta åtgärder klingar nu epidemin kraftigt av och förväntas upphöra kring sekelskiftet [14].

Sjukdomen har dock fått en förnyad uppmärksamhet genom rapporter under senaste året om en ny variant av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom hos människa som företrädesvis drabbat yngre individer i England. Den kliniska bilden avviker starkt från Creutzfeldt–Jakobs sjukdom och domineras av psykiatriska symtom, perifer nervpåverkan och ataxi. I hjärnan ses rikligt med amyloid. Samtliga fall har varit homozygota för metionin i kodon 129 [15].

Även om scrapie hos får ej överförs

till människa har frågan väckts om huruvida passagen genom ko selekterat ett nytt prionstabilat som kan spridas genom föda och attackera människa. Kunskaper om prionproteinernas egenskaper kommer nu att få en avgörande betydelse för värdering och prevention av den hotande epidemin av den nya varianten av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom hos människa. Mycket tyder idag på att ett samband med BSE kan föreligga då den nya varianten av sjukdomen nästan enbart upptäckts i England och mönstret för prionernas glykoprotein och de histopatologiska förändringarna i experimentellt överförd sjukdom överensstämmer mellan BSE och den nya varianten av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom [16, 17]. Frågor som ställs nu är om den nya varianten har specifika riskfaktorer förutom homozygotin för metionin eller om den potentiella överföringen enbart styrs av slumpens lagar. Varför påträffas inga fall av den nya varianten av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom hos äldre individer? Hur många nya fall av den nya varianten av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom kan förväntas uppträda under de kommande 20–30 åren?

Den pågående prionforskningen kommer också att ge insikt i om motsvarande konfigurationsförändringar kan ske i andra proteiner och därigenom spela en roll för andra neurodegenerativa sjukdomar såsom Alzheimer, Parkinson och amyotrofisk lateralskleros. Även vid dessa sjukdomar dominerar de spontant insjuknande fallen, men det finns flera familjära former och vid dessa har man funnit en rad punktmutationer i definierade protein. Dessa har gett upphov till abnorma amyloidinlagringar i hjärnan samt neuronbortfall, synapsdegeneration och glios.

Sammanfattningsvis har Prusiners upptäckt givit ett fullkomligt nytt innehåll åt begreppet smittsamhet. Prionhypotesen kan också innebära att man finner en ny biologisk princip för icke Mendelsk nedärvning, vilket aktuell forskning på jästceller tyder på [18]. Den nuvarande intensifierade forskningen inom prionområdet kommer förhoppningsvis att kunna ge svar på de nu mycket aktuella frågor som ställts i samband med den potentiella överföringen av BSE till människa.

Referenser

1. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136–41.
2. Prusiner SB, Groth DF, Bolton DC, Kent SB, Hood LE. Purification and structural studies of a major prion protein. *Cell* 1984; 38: 127–34.
3. Almond J, Pattison J. Human BSE. *Nature* 2 okt 1997; volym 390.

Stanley B Prusiner

Född 28 maj 1942 i USA.

Verksam som professor i neurologi och biokemi vid University of California School of Medicine San Francisco, USA.

Akademisk bakgrund:

1964 AB (cum laude), University of Pennsylvania, The College
1968 MD, University of Pennsylvania, School of Medicine, Philadelphia, PA
1968–69 Internship in Medicine, University of California, San Francisco, CA
1972–74 Residency in Neurology, University of California, San Francisco, CA

Tjänster och uppdrag:

1974–80 Assistant Professor of Neurology in Residence, Univ of California, SF
1976–88 Lecturer, Department of Biochemistry and Biophysics, UCSF
1979–83 Assistant Professor of Virology in Residence, UC, Berkeley
1980–81 Associate Professor of Neurology in Residence, UCSF
1981–84 Associate Professor of Neurology, UCSF
1983–84 Associate Professor of Virology in Residence, UC, Berkeley
1984– Professor of Neurology, UCSF
1984– Professor of Virology in Residence, UC, Berkeley
1988– Professor of Biochemistry, UCSF

Utmärkelser:

Potamkin Prize for Alzheimer's Disease Research, American Academy of Neurology, 1991
Christopher Columbus Quincentennial Discovery Award in Biomedical Research, NIH, 1992
Metropolitan Life Foundation Award for Medical Research, 1992
Dickson Prize for Distinguished Scientific Accomplishments, University of Pittsburgh, 1992
Charles A Dana Award for Pioneering Achievements in Health, 1992
Richard Lounsbery Award for Extraordinary Scientific Research, NAS, 1993
Gairdner Foundation Award for Outstanding Achievement in Medical Science, 1993
Bristol-Myers Squibb Award for Distinguished Achievement in Neuroscience Research 1994
Albert Lasker Award for Basic Medical Research, Albert and Mary Lasker Foundation, 1994
Paul Ehrlich Prize, Paul Ehrlich Foundation and the Federal Republic of Germany, 1995
Wolf Prize in Medicine, Wolf Foundation and the State of Israel, 1996
Keio International Award for Medical Science, Keio University, Tokyo, Japan, 1996

4. Sigurdsson B: Observations on three slow infections in sheep. *Br Vet J* 1954; 110: 255–70, 307–22, 341–54.
5. Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers M. Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966; 209: 794–6.
6. Büeler H, Aguzzi A, Sailer A, Greiner RA, Autenried P, Aguet M et al. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell* 1993; 73: 1339–47.
7. Prusiner SB, Groth D, Serban A, Koehler R, Foster D, Torchia M et al. Ablation of the prion protein (PrP) gene in mice prevents scrapie and facilitates production of anti-PrP antibodies. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1993; 90: 10608–12.
8. Prusiner SB. The prion diseases. *Sci Am* 1995; 272: 49–57.
9. Lugaresi E, Medori R, Montagna P, Baruzzi A, Cortelli P, Lugaresi A et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *New Engl J Med* 1986; 315: 997–1003.
10. Gambetti P, Parchi P, Petersen RB, Chen SG, Lugaresi E. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: Clinical, etiological and molecular features. *Brain Pathol* 1995; 5: 43–51.
11. Prusiner SB, Scott M, Foster D, Pan KM, Groth D, Miranda C et al. Transgenic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication. *Cell* 1990; 63: 673–86.
12. Telling GC, Parchi P, DeArmond SJ, Cortelli P, Montagna P, Gabizon R et al. Evidence for the conformation of the pathologic isoform of the prion protein enciphering and propagating prion diversity. *Science* 1996; 274: 2079–82.
13. Horwich AL, Weissman JS. Deadly conformations-protein misfolding in prion disease. *Cell* 1997; 89: 499–510.
14. Nathanson N, Wilesmith J, Griot C. Bovine spongiform encephalopathy (BSE): Causes and consequences of a common source epidemic. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 59–69.
15. Zeidler M, Stewart GE, Barraclough CR, Bateman DE, Bates D, Burn DJ et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: neurological features and diagnostic tests. *Lancet* 1997; 350: 903–7.
16. Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A. Transmissions to mice indicate that »new variant« CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 2 okt 1997 volym 390.
17. Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, Sidle KCL, Gowland I, Collinge J et al. The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 2 okt 1997 volym 390.
18. Lindquist S. Mad cows meet Psi-chotic yeast: the expansion of the prion hypothesis. *Cell* 1997; 89: 495–8.