

# Fakta talar för att galna ko-sjukan kan överföras till människor

**Flera forskargrupper har lagt fram fakta som styrker att den nya varianten av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom orsakats av galna ko-sjukan eller av dess smittämne. Här följer en genomgång av den aktuella forskningen kring prioner.**

Den bovina spongiforma encefalopatin, eller galna ko-sjukan, BSE, drabbade England 1985/1986 (Figur 1). I mitten av 1998 förekom fortfarande cirka 200 BSE-fall hos nötkreatur per månad i Storbritannien.

En falsk säkerhets känsla baserad på antagande om sjukdomarnas artbarriär och det faktum att scrapie hos får trots långvarig konsumtion inte överförts till människa, gjorde att risken för överföring till människa inte alls beaktades under de första åren. Först 1989 infördes förbud att använda vissa boskapsprodukter, som ansågs kunna överföra smitta, i den humana födoämneskedjan. 1996, tio år efter det första BSE-fallet, rapporterades från England uppträdandet av en ny variant av den tidigare kända Creutzfeldt-Jakobs sjukdom. En del av dessa nya fall hade insjuknat under 1994 [1, 2].

Redan efter de första rapporterna uppstod i England en rädsla för att BSE överförts till människa. De senaste årens forskning har delvis fokuserats på detta.

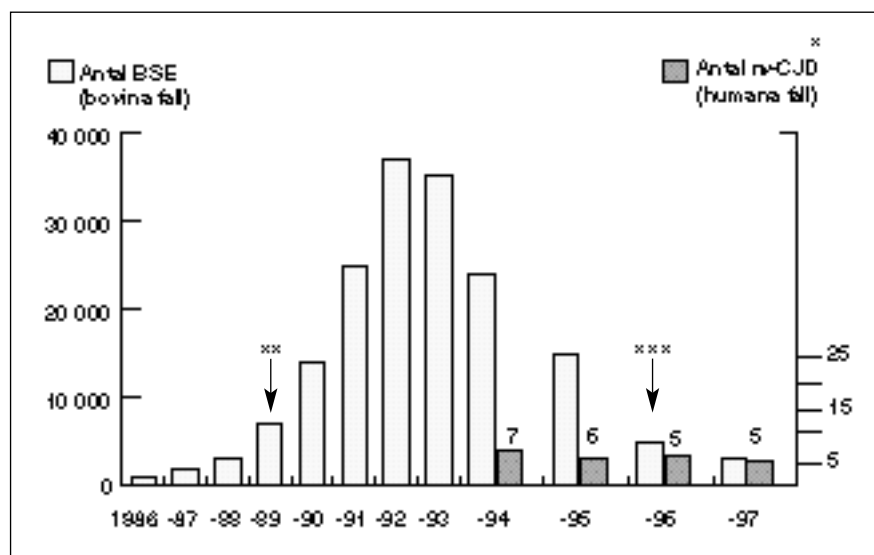
Flera forskargrupper har presenterat fakta som styrker att den nya varianten av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom orsakats av BSE – eller åtminstone av samma smittämne som ger BSE [3-5]. Prionstammen från den nya humana varianten har jämförts med prionstammar

## Författare

MONICA GRANDIEN  
docent, konsult

BRITTA WAHREN

professor; båda virologiska enheten, Smittskyddsinstitutet, och mikrobiologiskt och tumörbiologiskt centrum, Karolinska institutet, Solna.



**Figur 1.** Årlig distribution av antal fall av galna ko-sjukan (BSE; n = 170 000) och av den nya varianten Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (nvCJD; n = 23) i Storbritannien. En smitta till människa kan ha skett åren 1985 till 1989 före förbudet att använda inre organ från ko i den humana födoämneskedjan. \* Antalet humana fall är redovisade efter insjukningsår. \*\* 1989: Förbud att använda inre organ från ko i human föda. \*\*\* 1996: Start av utslaktning av kor över 30 månaders ålder.

från sporadisk Creutzfeldt-Jakobs sjukdom, från BSE och från andra djurslag.

## Den patologiska bilden

Moira Bruce och hennes kolleger i Edinburgh karakteriserar prionstammarna med hjälp av inkubationstider och patologisk undersökning av hjärnan [4].

Den patologiska bilden av BSE och av den nya varianten av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom visar i båda fallen en måttlig vakuolisering i den grå substansen av hypotalamus och medulla oblongata samt ett utbrett angrepp på kokleära kärnor. I motsats till detta sågs vakuolisering i andra hjärnregioner vid sporadisk Creutzfeldt-Jakobs sjukdom hos äldre personer, det vill säga i cerebrala kortext, talamus samt i optiska och olfaktoriska hjärnregioner. Bruce och medarbetare gör en semikvantitativ bedömning av vilka hjärnregioner som drabbas av de olika prionstammarna. Mest framträder skillnaden i de betydelsefulla reflexcentrum som finns för bland annat synimpulser, där sporadisk Creutzfeldt-Jakobs sjukdom vanligen ger ett uttalat angrepp.

BSE och den nya varianten av humana Creutzfeldt-Jakobs sjukdom ger efter passage i möss en likartad utbredning i mushjärnan, som skiljer sig från

den som ses vid sporadisk Creutzfeldt-Jakobs sjukdom. Författarna anser att den likartade patologin hos två arter styrker ett samband mellan BSE och den nya varianten av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom [4].

## Spjälkningsanalys av prionproteinet

Collinge och medarbetare redovisar en metod för spjälkningsanalys av det sjukdomsframkallande prionproteinet [5]. Individuella prionstammar kan därigenom spåras inom och mellan olika arter. Prioner från fall av den nya varianten av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom gav samma molekylära mönster som BSE, och som BSE överfört till katt eller apa.

Vid analysen användes proteinas K-behandling av det sjukdomsframkallande prionproteinet, som då, trots sin partiella resistens mot proteinaser, bröts ned i tre fragment. De tre fragmenten

kunde efter separation i elektrofores synliggöras med färgningar. Specifika mönster erhöles på grund av de olika prionstammarnas klyvning till olika stora fragment och fragmentens glykosyleringsgrad. Fyra olika mönster beskrevs ursprungligen: typ 1 och 2 för sporadisk Creutzfeldt–Jakobs sjukdom, typ 3 för iatrogen Creutzfeldt–Jakobs sjukdom och typ 4 för BSE och BSE överfört till försöksdjur. Den nya humana varianten av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom uppvisade också typ 4-mönstret. Typ 4-mönstret skiljer sig från övriga typer genom sin stora andel di-glykosylerade fragment. Detta unika drag utgör en del av bevisföringen för att BSE-proteinet överförs till människa [5].

Även ett typ 5-mönster beskrivs nu i en artikel från samma grupp [3]. Vid överföring av den nya varianten av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom till transgena möss, som bär genen för humant prionprotein, kan man direkt jämföra prionfragmentens glykosylering och storlek. Glykosyleringsmönster typ 4 i inokulatet uppträdde i den rapporterade studien också hos den transgena musen efter smitta. Fragmentens storlek skilde sig däremot mellan inokulatet och den smittade, och var hos den smittade musen identiskt med typ 2-prionmönster. De transgena mössen i detta arbete uttryckte humant prionprotein med homozygoti för valin i kodon 129, medan inokulatet utgjordes av den nya varianten av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom som istället har homozygoti för metionin i kodon 129 – liksom BSE-proteinet hos ko [3].

En förändring av fragmentens storlek har beskrivits tidigare vid inokulation av transgena möss med annan kodon 129-genotyp än inokulatets. Detta skulle kunna tala för möjligheten att människor med annan genotyp (homozygoti för valin i kodon 129) än BSE (metioninhomozygoti) vid BSE-smitta skulle kunna utveckla en modifierad stam [3]. Det är också möjligt att en sådan stam har andra kliniska och patologiska karakteristika än den smittande stammen, även om den känns igen vid den beskrivna spjälkningsanalysen [3].

Skillnader i prionproteinets struktur har framhållits som betydande för förekomst av artbarriär. Då prionbildningen omfattar en konformationsförändring av normalt prionprotein genom interaktion med patologiskt prionprotein, blir interaktionen mest effektiv om inte bara samma aminosyrasekvens föreligger hos inokulat- och värdprion, utan om också övrig konformationspreferens och glykosylering föreligger.

### Smittovägar

Smitta vid prionsjukdomarna är väl-

känd (Tabell I). Creutzfeldt–Jakobs sjukdom har överförts med injektion av tillväxthormon framställt från humana hypofyser och vid kornea- och dura mater-transplantationer.

Överföring av sjukdom inom en art kan också ske på oral väg som till exempel vid kuru, som på grund av rituellt kannibalism drabbade en infödingsstam i Papua Nya Guinea, och vid den bovina spongiforma encefalopatin (BSE) i England.

Vertikal smitta, från mor till barn, har inte observerats vid Creutzfeldt–Jakobs sjukdom och förekom inte heller vid den noga studerade kuru-epidemin. Vertikal smitta har däremot visats vid scrapie hos får, som också smittar horisontellt till andra får, troligen genom infektiös placenta liggande kvar på marken. Vid BSE förekommer vertikal smitta från ko till kalv i låg frekvens, men troligen inte tillräckligt för uppehållande av en BSE-epizooti.

Överföring av smitta mellan arter har framgångsrikt utförts experimentellt till ett flertal olika laboratoriedjur. Spridning av BSE har överförts på peroral väg till ett tiotal olika arter, bland annat mink utfodrad med bovina kadaver, hjortdjur på zoo, som fått BSE-kontaminerat fodertillskott, och katt. Det tycks nu vara vedertaget att överföring till människa sker, och peroral smitta är troligaste alternativet.

Inga bevis existerar för hur BSE uppkom i England. Det har framförts att artbarriären mellan ko och får är svag, då genen för normalt prionprotein hos de två arterna endast skiljer sig i sju positioner. I flertalet vetenskapliga artiklar framförs också antagandet att scrapie från får överförs till ko. Nyligen presenterades teorin att BSE är en ny variant av en sällsynt spongiform encefalit hos ko, som troligen uppstod i England på 1960- eller 1970-talet [6]. Ett skrämmande scenario möter oss om BSE överförs till får med det kontaminerade fodertillskottet (kött- och benmjöl) från dessa kor – kanske med BSEs bibehållna förmåga att passera artbarriärerna. I England är huvud, mjälte och ryggrad

från får och getter förbjudna i human föda.

### Prioner i lymfocyter kan öka risk för human smitta

Inga epidemiologiska bevis har tidigare funnits för att överföring av smitta hos människa skett med blod eller blodprodukter. Emellertid har man nu identifierat B-lymfocyterna som bärare av prionsmitta [7-9]. Kännedom om detta gör att man omvärderar sin uppfattning om blod och medicinska blodprodukters säkerhet. Det sjukdomsframkallande prionprotein har påvisats i tonsiller och mjälte hos patienter med den nya varianten av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom [10]. Detta tyder på en ökad smittsamhet associerad till lymfoida systemet hos dessa patienter jämfört med andra Creutzfeldt–Jakob-fall, och därmed också en ökad risk för att smitta förekommer i blodet.

Risk finns för att blodtappning görs under en individs inkubationstid eller under den första delen av den, åtminstone för personer med den nya varianten av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom, svåridentifierade sjukdomsperioden. Därför planerar man i England att avlägsna vita blodkroppar ur blodet före blodtransfusion [11]. Osäkerheten gäller även medicinska plasmaprodukt. För hemofili-ker rekommenderas övergång till rekombinanta faktor VII-, VIII- och IX-koncentrat. I de fall koncentrat från human plasma ändå används rekommenderas att givarplasma samlas från länder där den nya varianten av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom och BSE ej finns [11]. I England har man dessutom fattat beslutet att inte använda engelsk blodgivarplasma i produkter som innehåller komponenter från många givare, såsom immunglobuliner och de nämnda koagulationspreparaten.

Blod- eller plasmaprodukt, där någon av givarna utvecklar den nya varianten av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom, återkallas från marknaden, medan detta däremot inte sker där någon donator utvecklar sporadisk Creutzfeldt–Jakobs sjukdom. Eftersom en indragning av till

Tabell I. Prionsakade sjukdomar hos människa.

Antal kända fall	i världen	
		i Sverige
Creutzfeldt–Jakobs sjukdom		
– sporadisk form	3–5 000/år	5–16/år
– familjär form, GSS, FFI*	cirka 150 släkter	1–2/10 år
– infektiös form (kuru; iatrogena fall)	2 700**	0
– zoonos? (Storbritannien, Frankrike) (nvCJD)****	25***	0

\* GSS: Gerstmann–Sträussler–Scheinkers syndrom.

FFI: Fatal familjär insomni.

\*\* Därav cirka 113 iatrogena fall.

\*\*\* Senaste diagnostiserade fall i mars 1998.

\*\*\*\*Nya varianten Creutzfeldt–Jakobs sjukdom.

**ANNONS**

**ANNONS**

**Tabell II.** Prionorsakade sjukdomar hos djur.

	Antal kända fall i världen	i Sverige
BSE		
– boskap, till och med 1997 (Storbritannien)*	171 000	0
– smittade hovdjur, zoo (Storbritannien)	cirka 300	0
Felin encefalopati (katt)		
– Storbritannien	80	0
– Norge	1	0
Scrapie – get, får (Storbritannien, Island med flera)	vanlig	2**
Minkencefalopati (USA, Ryssland med flera)	begränsade utbrott	0
Kronisk »wasting disease» (hjort, USA)	inhägnade, vilda hjortdjur	0

\* Enstaka fall av BSE hos nöt i övriga Europa, såsom t ex i Schweiz och i Frankrike.

\*\*År 1986.

exempel albumin får mycket stora konsekvenser kommer många länder ej att importera plasmaprodukter från länder där den nya varianten av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom förekommit.

### Risker vid organdonation

Överföring av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom genom organdonation har tidigt uppmärksammats [12]. Ett nytt fall av korneatransplantation har trots detta skett från en engelsk donator med oklara neurologiska symtom. Diagnosen Creutzfeldt–Jakobs sjukdom konfirmerades först efter att transplantation av kornea eller sklera skett till tre olika mottagare. En diskussion har startat om huruvida detta hade kunnat förhindras då det – i motsats till för hepatit och HIV-infektioner – inte finns några screeningmetoder för Creutzfeldt–Jakobs sjukdom [13]. Ett tiotal fall finns beskrivna med överförande av rabies vid korneatransplantation i skilda delar av världen. Det har i rabiessammanhang upprepade gånger, i den medicinska litteraturen, varnats för att låta individer med oklara neurologiska symtom bli organdonatorer.

I USA är dura mater-transplantationer fortfarande tillåtna, trots att ett flertal fall av överföring av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom är beskrivna efter sådan transplantation. US Food and Drug Administration utarbetar nu instruktioner om hur riskerna vid sådan transplantation skall minimeras.

En osäkerhetskälla är dock att vi fortfarande saknar kunskap om hur tidigt i sjukdomsförloppet en prionsjukdom kan smitta. Efter att prionsmitta från marsvin överförts till möss har man nyligen kunnat visa att material från de fortfarande symtomfria mössen kunnat återföra sjukdom till nya marsvin efter så lång tid som två år [14].

### Prionbegreppet och dess experimentella bevis

År 1982 skapade Stanley Prusiner

begreppet prion för ett protein som orsakar överförbara (transmissible) spongiforma encefalopatier, TSE (se Tabell I och II). Begreppet innebär en ny biologisk princip: prionen medför ingen arvs massa för sin förökning utan utgörs enbart av till formen förändrade äggviteämnen [15]. Dessa äggviteämnen förekommer i normal form i kroppens celler men kan genomgå en formförändring, vilket gör att de ackumuleras framför allt i hjärnans neuron med CNS-sjukdom som följd [16]. 1997 fick Prusiner Nobelpriset i medicin och fysiologi för sin prionteori och de studier han gjort för att styrka sina teorier [17–19].

Genom försök på så kallade knock out-möss, där musens gen för det normala prionprotein avlägsnats och uttryck av normalt prionprotein därför inte förekom, visades att mössen var okänsliga för prionsmitta, ett viktigt bevis för prionteorin [20, 21].

Hos transgena möss som fått den humana priongenen har man erhållit ett modellsystem för studier av smittoöverföring till människa. Genom att framställa transgena möss som istället uttrycker bovin prionprotein har man skapat ett känsligt system för påvisning av BSEs smittsamhet i de bovina produkter som konsumeras av människa eller som ingår i mediciner [22].

Den artbarriär som existerar för prionsjukdomarna anses bero på olika molekylär byggnad av det normala prionprotein hos olika arter. Man har funnit aminosyrasekvenser (epitoper) på normalt prionprotein, som påverkar prionets konformationsförändring och därmed också prionsmitta över artbarriären [22]. Det har föreslagits att konformationsändringen medieras av andra makromolekyler som, liksom chaperoner, stabiliserar konformationsintermediärer [23]. Även Prusiner och medarbetare har föreslagit att en värdcellskomponent, i detta fall kallad protein X, kan finnas närvarande och underlätta

omvandling från normalt till patologiskt prionprotein [16].

### Övervakning av human prionsjukdom

Oron över att den nya varianten av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom skulle orsakas av bovin smitta har nödvändiggjort en noggrann registrering och kontroll av alla sådana sjukdomsfall i England. I de epidemiologiska förutsägelseerna har man sät om 50 till flera 1 000-tals fall per år [24, 25]. Utan att man vet något om smittovägen kan en epidemi inte överblickas och kanske talar de 24 i England anmälda fallen [26], utan hittills iakttagbar ökning av frekvensen, emot en fortsatt överföring från bovin källa (Figur 1), och kanske för en engångssmittkälla med mycket hög penetrans. Under mars 1998 inträffade ett nytt fall i England.

Också i andra europeiska länder än England har ökad övervakning av humana TSE införts. I Sverige har Smittskyddsinstitutet och Socialstyrelsen träffat överenskommelse om ett övervakningsprogram och en retrospektiv studie över svenska fall [27]. Creutzfeldt–Jakobs sjukdom är sedan mars 1998 en anmälningspliktig sjukdom i Sverige. Professor P O Lundberg, Uppsala, har granskat humana Creutzfeldt–Jakob-fall som rapporterats under perioden 1985–1996 i Sverige [P O Lundberg, Uppsala, pers medd, 1998]. Under den studerade tolvårsperioden sågs en variation mellan 5 och 16 fall per år. Totalt återfanns 122 fall, vilket utslaget på 12 år och 8,6 miljoner invånare gav en frekvens på 1,18 fall per miljon och år. Inget av de svenska fallen har tillhört den nya varianten av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom.

Nötkreatur har inte importerats från Storbritannien sedan 1988, och de tidigare importerade djuren har noggrant följts upp av Sveriges Veterinärmedicinska Anstalt, SVA. Hos inhemsk djur har prionsjukdom varit extremt ovanlig i Sverige de senaste årtiondena (Tabell II).

USA, med stor köttproduktion, kan jämföras med Storbritannien. I USA har inte några BSE-fall inträffat hos nöt, inte heller ses den nya varianten av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom hos unga människor, trots att den spontana och hereditära formen finns [28].

### Behandlingsmöjligheter

Ingen behandling finns ännu av prionsjukdomarna. Vissa substanser har prövats på djur och i vävnadskultur utan definitiv framgång [29].

Ju mer information som skapas om prionsjukdomarnas patogener och om artbarriärernas betydelse, desto större blir våra möjligheter att finna angrepps-

punkter för att hindra sjukdom. Prionproteinernas struktur (för omvandling av normalt till patologiskt prionprotein) och B-lymfocyternas roll som bärare av prionsmitta är ett par exempel på möjligheter att interferera i en sjukdomsutveckling.

Den genetiska (familjära) formen av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom är associerad med punktmutationer och insertioner i prionproteinengen.

Aminosyran i kodon 219 är viktig för prionproteinets veckning. Mutationer i denna del av genen har förknippats med Creutzfeldt–Jakobs sjukdom. Från Japan, men ej i Europa, har en polymorfism beskrivits i kodon 219, med avsaknad av fall av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom vid heterozygoti i detta kodon. Författarna drar slutsatsen att heterozygoti i kodon 219 alltså kan utgöra ett skydd mot sporadisk Creutzfeldt–Jakobs sjukdom [30].

Ett annat betydelsefullt steg mot en framtida behandling är ytterligare kunskap om prionernas cellulära receptorer. En cellulär receptor utgör ett första steg i infektionsprocessen. Två rapporter har nyligen publicerats om membranbundna protein som kan fungera som prionreceptorer [31, 32]. Genom försök på immundefekta möss har man nu identifierat B-lymfocyterna som den

fysiska bäraren av prionsmitta [8], vilket innebär att de har prionreceptorer.

### Biokemiska och cellbiologiska studier

Redan tidigare har biokemiska studier publicerats över konformationsförändringar av normalt till patologiskt prionprotein. Ännu är den exakta mekanismen för detta okänd [16, 23].

Vid de hereditära prionsjukdomarna induceras prioner utan att smitta utifrån behöver ha skett (Figur 2). Processen tycks underlättas av prionens lokalisering [33]. Normalt prionprotein syntetiseras i cellens endoplasmatiska retikel, ER. Olika topologiska former fås. En form, den sekretoriska formen, frigörs i ER-lumen, transporteras till cellytan och binds där av en glykolipid, som när den klyvs gör att det normala prionproteinets frigörs från cellen. En annan form, den transmembrana formen, ger neurodegenerativ skada hos möss, liknande den som ses vid hereditära prionsjukdomar, utan att prioner finns närvarande [33]. Fördelningen av de två formerna ses som en följd av priongenens nukleinsyrasekvens (mutationer).

Författarna kunde visa att vid ett fall av Gerstmann–Sträussler–Scheinkers sjukdom, en human hereditär, neurodegenerativ sjukdom tillhörande TSE-

gruppen (Tabell I), innehöll hjärnsubstansen ökade mängder av den transmembrana formen. De drar slutsatsen att den transmembrana formen av prionprotein kan orsaka sjukdom, trots att man ännu ej förstått mekanismen för detta [33].

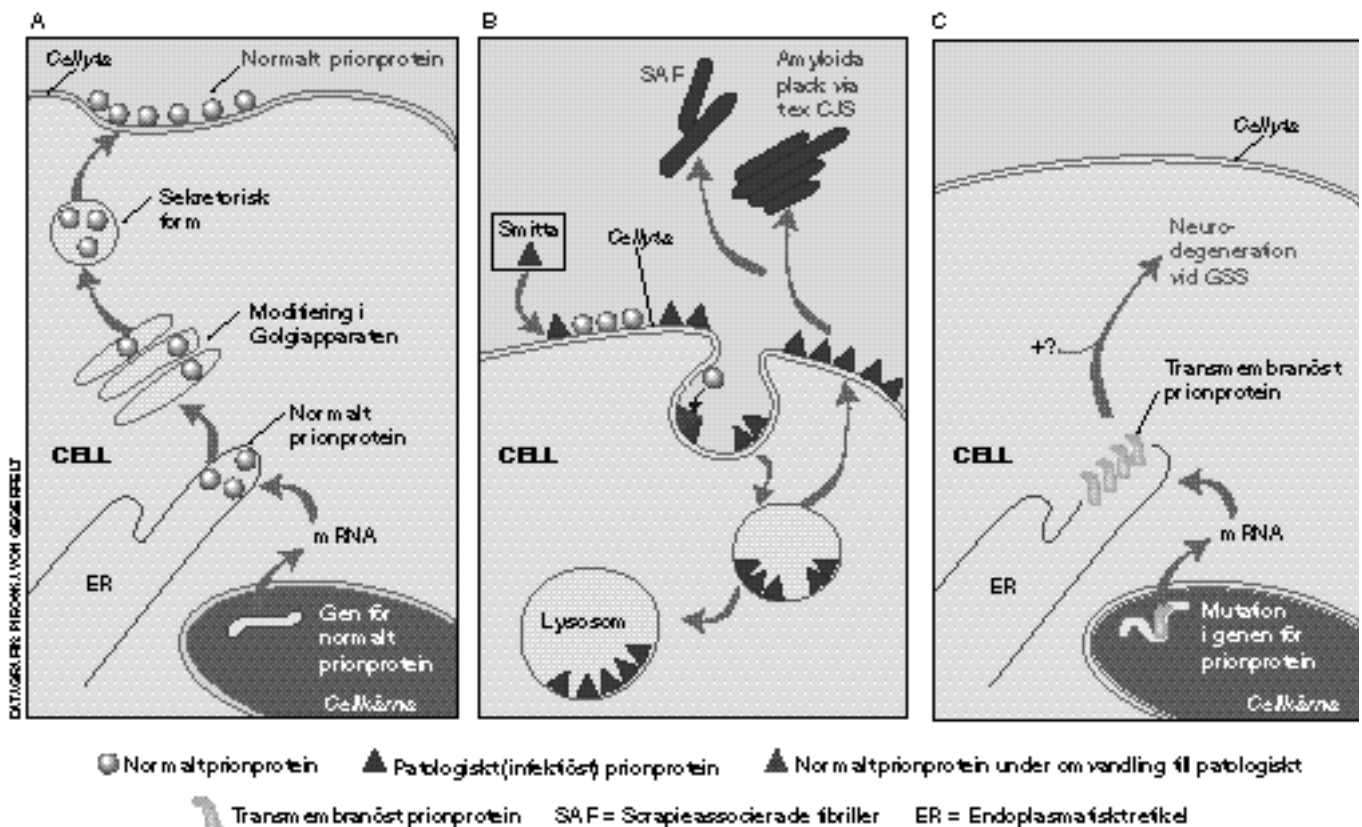
### Diagnostik av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom

På levande person ställs diagnosen huvudsakligen på kliniska parametrar. Sent i sjukdomsförloppet uppträder ofta en karakteristisk EEG-förändring, som dock inte finns vid den nya varianten av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom.

Den slutliga diagnosen erhålls genom neuropatologisk undersökning på obduktionsmaterial eller möjligen på hjärnbiopsi.

Mycket forskning har lagts ned på att finna ett kliniskt eller laboratorietest för tidig diagnostik. Två sådana metoder är beskrivna. Med monoklonal antikropp (Enfer Scientific Co, Irland, och Prionics, Schweiz) påvisas den abnormala formen av fragmenterat prionprotein efter enzymdigerering och avlägsnande av det normala prionproteinets. Mot prionproteiner bildas inget immunsvar, så de vanliga teknikerna att påvisa antikroppar mot ett smittämne fungerar inte. Framst tycks prionproteiner från redan symtomatiska djur påvisas. Nyligen har det dock visats att även från hjärna hos ett litet antal friska kor i samma hjordar som sjuka, kan patologiskt

**Figur 2.** Schematisk bild över utveckling av prionprotein: A. Normalt prionprotein; B. Patologiskt (infektiöst) prionprotein, som vid Creutzfeldt–Jakobs sjukdom, CJS; C. Mutation av priongenen som orsakar en transmembranös form av prionprotein med åtföljande neurodegeneration vid Gerstmann–Sträussler–Scheinkers syndrom, GSS – en hereditär prionsjukdom.



prionprotein påvisas [34]. Huruvida detta är en subklinisk form av BSE eller normalfynd vet man ännu ej.

### Test på likvor för hjärnprotein

De normala hjärnproteinerna p130 och p131 (som tillsammans utgör hjärnprotein 14-3-3) frigörs från hjärnans neuroner när dessa utsätts för skada och kan då påvisas i likvor. Sådan skada fås vid akuta infektioner (till exempel herpes simplex-encefalit), vid stroke och vid Creutzfeldt-Jakobs sjukdom [35]. Om undersökningen utförs på likvor från demenspatienter utan strokeanamnes, stärker förekomsten av dessa protein (14-3-3) diagnosen Creutzfeldt-Jakobs sjukdom. Specificiteten anges i sådana fall vara 99 procent och sensitiviteten 96 procent.

Testet har en del klara fördelar. Det utförs på likvor, ett relativt lätt tillgängligt provmaterial. Själva testproceduren innebär att proteinerna i ett likvorprov separeras genom elektrofores, och specifik immunfärgning utförs sedan av det gelband som erhålls av 14-3-3.

Ett sådant test tycks tilltalande. Erfarenheterna är dock ännu relativt begränsade, och om testet också är positivt vid den nya varianten av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom är ännu inte inom.

Senaste publicerade rön inom prionområdet visar ansamling av prioner i appendix åtta månader före insjuknande i den nya varianten av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom hos en 45 år gammal man [36]. Detta styrker tidigare fynd [10] att även lymfoida celler är målorgan för prioner och att diagnostiska undersökningar troligen kommer att kunna utföras på sådana celler hämtade från tonsiller, appendix eller annan lymfoid vävnad.

### Referenser

- Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-5.
- Grandien M. Tio fall som skakade England. Särdrag hos ny variant av Creutzfeldt-Jakob. *Läkartidningen* 1996; 93: 1715-7.
- Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, Sidle KCL, Gowland I, Collinge J et al. The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997; 389: 448-50.
- Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A et al. Transmissions to mice indicate that »new variant» CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997; 389: 498-501.
- Collinge J, Sidle KCL, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the etiology of new variant CJD. *Nature* 1996; 383: 685-90.
- Lacey R. Bovine spongiform encephalopathy: the fall out. *Reviews in Medical Microbiology* 1998; 9: 119-27.
- Brown P. B lymphocytes and neuroinvasion. *Nature* 1997; 390: 662-3.
- Klein MA, Frigg R, Flechsig E, Raeber AJ, Kalinke U, Bluethmann H et al. A crucial

role for B cells in neuroinvasive scrapie. *Nature* 1997; 390: 687-90.

- Ludlam CA. New-variant Creutzfeldt-Jakob disease and treatment of haemophilia. *Lancet* 1997; 350: 1704.
- Race R, Cheesebro B. Scrapie infectivity found in resistant species. *Nature* 1998; 392: 770.
- Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136-41.
- Prusiner S. Prion diseases and the BSE crisis. *Science* 1997; 278: 245-51.
- Kristensson K, Winblad B. Han fick Nobelpris för upptäckt av prioner. *Läkartidningen* 1997; 94: 3699-704.
- Büeler H, Aguzzi A, Sailer A, Greiner RA, Autenried P, Aguet M, Weissmann C. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell* 1993; 73: 1339-47.
- 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.
- Cousens SN, Vynnycky E, Zeidler M, Will RG, Smith PG. Predicting the CJD epidemic in humans. *Nature* 1997; 385: 197-8.
- Dealer SF. Predictions of the incidence of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Reviews in Medical Microbiology* 1998; 9: 129-34.
- Department of Health, PHLS, UK: <http://www.coi.gov.uk>
- Hedge RS, Mastrianni JA, Scott MR, De Fea KA, Tremblay P, Torchia M et al. A transmembrane form of the prion protein in neurodegenerative disease. *Science* 1998; 279: 827-34.
- Hsich G, Kenney K, Gibbs JC Jr, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996; 335: 924-30.

Fullständig referenslista kan erhållas från Monica Grandien, virologiska enheten, Smittskyddsinstitutet, 171 82 Solna.

### Summary

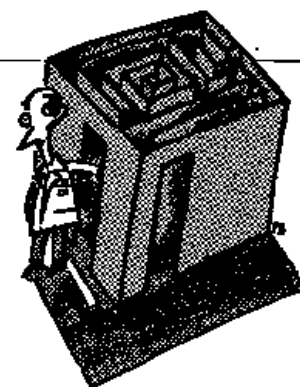
**Review of recent research on prions; the evidence suggests BSE to be transmissible to humans**

Monica Grandien, Britta Wahren

*Läkartidningen* 1998; 95: 5499-5505

Further evidence of the transmissibility of bovine spongiform encephalopathy (BSE) across the species barrier from cow to man has been derived from epidemiological analysis and the characterisation of prion strains. Recent research has shown the persistence of prions after experimental transmission to resistant murine species, and subclinical persistence in cows. The accumulation of pathological prion proteins in tonsils and appendix has been demonstrated prior to clinical confirmation of the presence of the new variant of Creutzfeldt-Jakob disease. Current prion research is focused on the involvement of B lymphocytes as carriers, on the species barrier and cellular receptors, and on macromolecules involved in the conformational change from normal to pathological prion proteins.

Correspondence: Associate Professor Monica Grandien, Virology Unit, Swedish Institute for Infectious Disease Control, SE-171 82 Solna, Sweden.



**enligt  
min  
erfarenhet**

## Läkartidningens serie 1990-1992 i särtryck

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglar goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Pris 55 kr. Vid 11-50 ex 50 kr, vid högre upplagor 47 kr/ex.

Beställ här:

..... exemplar av  
Enligt min erfarenhet

Namn .....

Adress.....

Sändes till Läkartidningen,  
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet med  
»Enligt min erfarenhet»

Beställning per fax:  
08-20 76 19