

Болезнь Крейтцфельдта-Якоба: современные аспекты проблемы (обзор литературы)

А.В. Переседова, И.А. Завалишин

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Болезнь Крейтцфельдта-Якоба (БКЯ) относится к прионным болезням человека – группе фатальных нейродегенеративных заболеваний. Согласно этиологической классификации выделяют спорадические (идиопатические), приобретенные и наследственные формы. Возбудителем прионных болезней является инфекционный прионный белок (PrP^{Sc}), образующийся в результате конформационных изменений нормального (неинфекционного) клеточного белка PrP^C. В статье освещены вопросы молекулярной классификации спорадической БКЯ, фенотипической variability, приведены основные патогенетические механизмы при прионных заболеваниях. Уникальная резистентность прионов к классическим методам обеззараживания и возможность ятрогенной трансмиссии определяет необходимость строгого контроля за соблюдением процедур обеззараживания. В экспериментальных условиях (культура клеток и экспериментальные животные) разрабатываются различные терапевтические подходы при прионных заболеваниях, однако в клинической практике проведены или проводятся лишь несколько исследований.

Ключевые слова: болезнь Крейтцфельдта-Якоба, прион

В течение последних лет одной из актуальных проблем не только неврологии, но и медицины в целом являются прионные болезни человека (болезнь Крейтцфельдта-Якоба, куру, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера – СГШШ, фатальная семейная и спорадическая инсомния – ФСИ и сФИ). Свойства возбудителя этих заболеваний (инфекционного прионного белка), особенности поражения центральной нервной системы, быстро прогрессирующее течение болезней с неизбежным летальным исходом и отсутствие эффективных терапевтических средств объясняют возрастающий интерес к данной группе нейродегенеративных заболеваний не только среди неврологов и психиатров, но и среди вирусологов, нейроморфологов, эпидемиологов. Разработка данной проблемы требует также взаимодействия и с ветеринарами, что связано с установлением идентичности линий прионов, выделенных от коров с трансмиссивной спонгиозоформной энцефалопатией и от пациентов с вариантом БКЯ.

Согласно этиологической классификации выделяются спорадические (идиопатические) формы (спорадическая БКЯ, спорадическая фатальная инсомния); приобретенные и наследственные заболевания. Приобретенные заболевания связаны с инфекционной трансмиссией возбудителя от человека человеку или от крупного рогатого скота человеку (зооноз) [55]. К приобретенным формам относят куру, развившееся в 1950-х гг. в племени Форэ, проживающем в горных районах Папуа – Новой Гвинеи, связанное с ритуальным каннибализмом; ятрогенную БКЯ, обусловленную центральной или периферической инокуляцией при медицинских вмешательствах (нейрохирургия; использование интракраниальных глубоких электродов; трансплантация твердой мозговой оболочки, роговицы; применение гормонов гипофиза – гормона роста или гонадотропина, полученных от человека); вариант БКЯ – при употреблении в пищу мяса коров, страдающих спонгиозоформной энцефалопатией. Наследственные заболевания, связанные с точковыми мутациями или инсерциями гена

прионного белка PRNP, включают наследственную БКЯ, СГШШ и ФСИ.

БКЯ является наиболее распространенной среди прионных болезней человека. К настоящему моменту в Европе накоплены уже определенные эпидемиологические данные, согласно которым заболеваемость спорадической и наследственной БКЯ составляет примерно 1,5–2 на 1 000 000 в год и 1 на 1 000 000 в год соответственно [28]. По данным V. Beekes [4], общее количество зарегистрированных случаев варианта БКЯ в 7-ми странах Европы и 4-х других странах составило 219 наблюдений.

Большое международное исследование, начатое в 1993 г., основывалось на данных национальных регистров Франции, Германии, Италии, Нидерландов, Словакии и Великобритании; в 1997 г. в исследование также включились Австралия, Австрия, Канада, Испания, Швейцария. Согласно анализу данных за 1993–2002 гг., включивших 4441 случай БКЯ (3720 случаев спорадической, 455 – наследственной, 138 – ятрогенной БКЯ и 128 наблюдений варианта БКЯ), ежегодная смертность в 1999–2002 гг. составила 1,67 на 1 000 000 для всех случаев и 1,39 на 1 000 000 для спорадической БКЯ. Отмечено гетерогенное распределение этиологических подтипов с большим количеством наследственных случаев в Италии и Словакии, ятрогенных случаев во Франции и Великобритании, а также варианта в Великобритании [24].

В последние годы большое количество исследований, преимущественно экспериментальных, посвящено изучению молекулярной патологии, патогенеза прионных заболеваний. Несмотря на то, что некоторые аспекты проблемы остаются спорными, значительные успехи достигнуты в понимании многогранности данной патологии: множественности форм прионного белка, путей инвазии и распространения прионов, а также патогенетических механизмов нейродегенеративного поражения ЦНС.

Возбудитель прионных болезней – инфекционный прионный белок (PrP^{Sc}) образуется в результате конформационных изменений третичной или четвертичной структуры нормального (неинфекционного) клеточного белка PrP^C, включающего 253 аминокислоты, кодируемого единичным хромосомным геном (PRNP) (локализован на коротком плече 20 хромосомы) и широко распространенного в тканях млекопитающих. Еще один термин для обозначения патологического прионного белка был использован G.G. Kovacs и H. Budka [18]: PrP^{TSE} – прионный белок, ассоциированный с трансмиссивной спонгиозной энцефалопатией. PrP^C синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме, подвергается обработке в аппарате Гольджи; затем зрелые формы переносятся к поверхности клетки, где их основная масса связана с липидами [52]. Возможные физиологические функции PrP^C включают участие в нейрогенезе и дифференциации нейрональных ростковых клеток, синаптогенезе, нейритогенезе, выживании нейронов через анти- и проапоптотические функции, защите от окислительного стресса, захвате или связывании ионов меди, трансмембранной передаче сигналов, а также PrP^C играет роль в поддержании редокс-гомеостаза, функции гемопоэтических клеток, активации и развитии T-клеток, модуляции фагоцитоза лейкоцитами, влияет на рекрутмент лейкоцитов к месту воспаления [17, 18, 52].

Накопление патологической изоформы прионного белка происходит не за счет синтеза новых молекул PrP^{Sc}, а в результате пространственных изменений нормального прионного белка при соединении молекул PrP^{Sc} и PrP^C и образовании 2-х молекул PrP^{Sc}, что обеспечивает экспоненциальный рост количества молекул PrP^{Sc}.

Несмотря на идентичную первичную аминокислотную последовательность, инфекционная форма отличается от нормального прионного белка физико-химическими и биологическими свойствами. Так, PrP^{Sc} представляет собой складчатые бета-структуры, в то время как PrP^C является альфа-спиралью [42]. Считалось, что PrP^{Sc} отличается нерастворимостью и резистентностью к протеазе К (PrP^{res}). Однако, помимо PrP^{res}, выявлены и чувствительные к протеазе ассоциированные с заболеванием переходные формы PrP (PrP^{sen} – sensitive) («протеаза-сенситивная прионопатия»). С другой стороны, в мозге при отсутствии прионного заболевания выявлен нерастворимый и резистентный к протеазе PrP (обозначенный как PrP*), который может или быть неинфекционным, или обладать потенциальной инфекционностью [11, 17, 56]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что существует целый ряд молекулярных подтипов PrP^{Sc}, которые отличаются размером, паттерном гликозилирования, степенью протеаза-резистентности, агрегационным состоянием или конформационной стабильностью [35].

Необходимо также отметить, что представления о PrP^{Sc}, как об этиологическом инфекционном агенте при прионных заболеваниях, составляют основу «чисто белковой» («protein-only») гипотезы. Однако не исключены предположения о других патогенах, составляющих «не только белковую» («not-only-protein») гипотезу. С этой точки зрения необходимо указать на вирусоподобные частицы (25 нм), выявленные в клеточных культурах, инфицированных БКЯ и скрепи [30].

Клинические проявления БКЯ достаточно широко известны и суммарно могут быть представлены следующим образом. Спорадическая БКЯ характеризуется прогрессирующей

шей деменцией, зрительными или мозжечковыми нарушениями, экстрапирамидной или пирамидной дисфункциями, миоклонусом, на поздних стадиях – акинетическим мутизмом. Продолжительность заболевания (в большинстве случаев менее 2-х лет) обычно составляет 3–6 месяцев. Болезнь чаще начинается в возрасте 60–65 лет, однако более раннее и более позднее начало также возможно [1, 17]. Наследственные формы сходны со спорадической БКЯ, однако могут отмечаться атипичные проявления и большая длительность болезни. Ятрогенная БКЯ имеет сходные клинические проявления, однако в случае развития после использования гормонов гипофиза, полученных от человека, преобладает мозжечковая симптоматика. Вариант БКЯ характеризуется ранними психическими симптомами, болезненными чувствительными нарушениями, атаксией, миоклонусом или хореей или дистонией, а также деменцией. При этом рядом авторов в 15% случаев развитие неврологических симптомов отмечено до психических нарушений, в 22% наблюдений выявлена их комбинация в дебюте болезни [49]. Средний возраст при данном варианте составляет 26 лет (12–74 года), средняя продолжительность заболевания – 13 месяцев (6–39 месяцев).

Обсуждая клиническую симптоматику, важно отметить, что в последние годы достигнуты значительные успехи в понимании молекулярных основ вариабельности клинических и гистопатологических фенотипов спорадической БКЯ. Одним из важных факторов в данном случае является генетический полиморфизм 129 кодона, кодирующего метионин и/или валин. Однако также предполагается наличие различных прионных штаммов. Так, у PrP^C и PrP^{Sc} выделяют моно-, ди- и негликозилированные формы; при этом эти три основные гликоформы PrP ассоциированы с прионными штаммами, которые, в отличие от классических патогенных штаммов, отличаются не последовательностью аминокислот в геноме, а различными конформационными состояниями PrP и кинетикой расщепления протеазой К [17, 46]. Также идентифицировано 2 типа участка аминокислотных последовательностей PrP^{Sc}, устойчивых к действию протеаз (PrP^{res}), которые отличаются молекулярной массой (тип 1 – 21 kDa, тип 2 – 19 kDa). Исходя из сочетания параметров 129 кодона и типа PrP^{res}, предложена молекулярная классификация спорадической БКЯ, по меньшей мере, на 6 групп: MM, MV, VV (M – метионин, V – валин) соответственно с 1-м или 2-м типом PrP^{res} [36]. Примерно 95% пациентов со спорадической БКЯ, являющихся гомозиготами по метионину (MM), имеют 1 тип PrP^{Sc}, в то время как 86% пациентов, гомозиготных по валину (VV) или MV-гетерозиготных, имеют 2 тип PrP^{Sc} [12, 36]. При этом MM1 и MV1 подтипы фенотипично сходны, в связи с чем объединяются в один подтип (MM/MV1). В то же время MM-комбинация 129 кодона и 2 тип PrP^{Sc} ассоциированы с двумя фенотипами с различными гистопатологическими проявлениями в церебральной коре и таламусе и обозначаются соответственно MM 2C и MM 2T [35]. Кроме этого, возможно также одновременное наличие 1 и 2 типов PrP^{Sc}.

Помимо этого, описано по меньшей мере 15 полиморфизмов PRNP, хотя, по мнению ряда авторов, четкое влияние показано только для 129 кодона [18]. По данным других исследователей, иные генетические вариации регуляторного региона PRNP также могут ассоциироваться с повышенным риском развития спорадической БКЯ [47].

Классическими гистопатологическими признаками прионных заболеваний являются спонгиозные измене-

ния, нейрональная гибель, астро- и микроглиоз. Спонгиозформные изменения распределены локально или диффузно с редкими сливающимися вакуолями в нейропиле. Амилоидные бляшки типичны для СГШШ (в частности, мультисистемные бляшки), однако амилоидные бляшки также отмечаются при определенных молекулярных подтипах спорадической БКЯ. Морфологически отличные амилоидные бляшки характерны для куру и варианта БКЯ [17]. В последнем случае отмечается большое количество амилоидных бляшек, окруженных вакуолями.

Необходимо отметить, что при световой микроскопии идентификация тканевых депозитов PrP^{Sc} возможна только при образовании ими амилоидных бляшек. Однако, помимо этого, в последнее время описан целый ряд вариантов PrP^{Sc} депозитов при иммуногистохимическом исследовании. При использовании различных моноклональных антител было показано, что интенсивность иммуноокрашивания варьирует между различными морфологическими типами депозитов; при этом специфичности использованных антител для определенных депозитов не отмечено [20]. Описана связь паттернов иммуноокрашивания с молекулярными подтипами спорадической БКЯ [35]:

- 1) депозиты, подобные бляшкам, содержащие небольшое количество PrP^{Sc}, типичны для VV2 формы;
- 2) синаптическое окрашивание – это тонкие и часто неясные депозиты PrP^{Sc}, которые описаны в молекулярном и гранулярном клеточных слоях мозжечка и в изокортексе при MM1 и MV1 подтипах;
- 3) перивакуолярное окрашивание ассоциируется с большими сливающимися вакуолями, типично для MM 2C подтипа, а также для многих случаев смешанных фенотипических проявлений;
- 4) перинейрональное накопление PrP^{Sc} типично для VV2 случаев спорадической БКЯ.

При этом фенотип-модифицирующее влияние полиморфизма 129 кодона также отмечено в отношении преобладающей анатомической локализации изменений (неокортекс, базальные ганглии, мозжечок) и длительности заболевания [17].

Иммуногистохимические и ультраструктурные исследования показали, что депозиты PrP могут локализоваться в синапсах, в теле нервных клеток, в дендритах (пост- и пресинаптическая локализация), интрааксонально. Внутриклеточно они могут депонироваться в эндосомально-лизосомальных структурах. Также их локализация включает макрофаги и дендритические клетки в стенке сосуда, периваскулярную зону, астроциты и микроглию [10, 17, 22].

Однако отложение прионного белка не ограничивается только центральной нервной системой. При варианте БКЯ PrP^{Sc}-позитивными также являются лимфотенетическая система, гипофиз и надпочечники, желудочно-кишечный тракт, твердая мозговая оболочка, печень, поджелудочная железа, яичники, матка и кожа [33]. При других формах (спорадическая, ятрогенная БКЯ) PrP^{Sc} может встречаться в селезенке, мышечной ткани, гипофизе [14, 37–39]. Инфицирование мышечной ткани может развиваться через эфферентные пути в нейромышечном соединении, постсинаптически между мышечными волокнами, однако сенсорные волокна могут также являться дополнительным источником [18].

При прионных заболеваниях PrP^{Sc} – основной белок, который депонируется в мозге. Однако другие белки, связанные с различными нейродегенеративными заболеваниями, в частности, гиперфосфорилированный tau, амилоид-бета, альфа-синуклеин, также могут встречаться в депозитах. Точные взаимодействия этих белков требуют уточнения.

Важное значение для понимания нейропатологии прионных заболеваний имеет значительный прогресс в изучении механизмов прионного транспорта, который в значительной мере достигнут благодаря экспериментальным исследованиям. Входными воротами инфекции при прионных заболеваниях и в экспериментальных условиях являются желудочно-кишечный тракт или повреждения десны, кожи, конъюнктивы, а также интрацеребральная, интраперитонеальная, внутримышечная или внутривенная инокуляция. Распределение возбудителя зависит от места проникновения, штамма, дозы, генотипа хозяина [5]. При этом рассматриваются следующие варианты [5, 16–18, 23, 31]:

- 1) при пероральном пути возбудитель аккумулируется в лимфоидной ткани, в частности, в лимфоидной ткани пищеварительного тракта и соответствующих лимфоузлах, с последующим распространением в периферическую нервную систему и диссеминацией в центральной нервной системе и, наконец, центрифугальным распространением в периферические ткани (мышцы). В этом процессе принимают участие система комплемента, В-клетки и дендритические клетки. N. vagus и висцеральные нервы также участвуют в первоначальном распространении агента в ганглии и ЦНС;
- 2) предполагается, что распространение прионов в нервной системе осуществляется посредством аксонального транспорта, пассивной перинеуральной транслокации, распространением в межневральных пространствах с последующим инфицированием Шванновских клеток, а также домино-подобной конверсии PrP^C в PrP^{Sc} вдоль нейрональной клеточной мембраны;
- 3) другие модели основаны на вовлечении макрофагов и дендритических клеток.

В последние годы при прионных заболеваниях значительный интерес также представляют механизмы, посредством которых конформационные изменения PrP^C в PrP^{Sc} неизменно приводят к гибели нейронов. При этом обсуждаются следующие вопросы. Вызвана ли гибель нейронов нарушением нормальной функции PrP^C, токсическими свойствами PrP^{Sc} или существуют дополнительные факторы? Какой из предполагаемых механизмов является решающим? Являются ли другие компоненты патологической картины (например, микроглиальная и астроглиальная реакции, воспаление) первичными участниками или вторичным следствием? Суммируя полученные на настоящий момент данные, рассматриваются несколько возможных механизмов клеточной гибели при данной патологии [17, 18].

1. Дегенерация и гибель синапсов предшествует нейрональной дегенерации (поскольку PrP^C и PrP^{Sc}, в частности, локализируются в синапсах). Потеря синапсов и дендритных шипиков на ранних стадиях патологического процесса может влиять на изоляцию нейронов от электрических стимулов и трофических факторов.
2. Выявление морфологических признаков апоптоза, фрагментации ДНК и активации каспазы-3 при различных формах прионных заболеваний свидетельствует о роли апоптоза при данной патологии.

вания (как химическим, так и тепловым). Как было показано рядом исследователей при изучении риска ятрогенной БКЯ в Великобритании, использующиеся в настоящее время химические реагенты и режимы обеззараживания не полностью исключают риск ятрогенной трансмиссии при использовании многоразовых инструментов, что, по мнению авторов, необходимо принять во внимание при пересмотре практики обработки, обеззараживания инструментов [15].

Тем более необходим строжайший контроль за соблюдением доступных на настоящий момент мер по дезинфекции прион-инфицированных инструментов. Согласно рекомендациям по «Биологической безопасности в микробиологических и биомедицинских лабораториях» [6] и ВОЗ [54] для жароустойчивых инструментов могут быть использованы различные методы, сочетающие автоклавирование и химическое воздействие; для поверхностей и инструментов, чувствительных к нагреву, — ряд химических реагентов.

Однако, как было показано, обеззараживание с помощью ряда используемых методик уменьшает инфекционность прионного штамма, полученного от человека, лишь частично [25]. Учитывая в т.ч. коррозионный эффект применяемого в данных методиках гидроксида натрия (NaOH), в настоящее время активно продолжают исследования детергентных препаратов с добавлением энзимов или без них, эффективных для обеззараживания хирургической стали от прионов. Показано, что эффективная деградация патологического прионного белка при воздействии препаратов ферментативной очистки требует более высокого температурного режима (50–60°C); а проведенные сопоставления различных препаратов ферментативной очистки позволили ряду авторов предложить оптимизированные протоколы ферментативной очистки в сочетании с автоклавированием [25]. Кроме этого, показано обеззараживающее влияние пероксида водорода/Cu [26], а также низкотемпературной пероксидно-плазменной стерилизации [45].

При разработке методов дезинфекции необходимо учитывать, что различные штаммы прионов имеют различную чувствительность к обеззараживанию [25]. Было показано, что при спорадической БКЯ у человека прионы в 10^5 раз более устойчивы к воздействию кислого додецилсульфата натрия по сравнению с прионом из скрепи-инфицированной ткани хомяка [40]. Полученные данные демонстрируют, что эффективная для прионов грызунов инактивация не может быть экстраполирована на прионы человека.

До настоящего момента остается открытым вопрос о терапии прионных заболеваний. В экспериментальных условиях (культура клеток и экспериментальные животные) разрабатываются различные терапевтические подходы. Продолжается поиск лекарств с использованием эффективных систем доставки (таких как ленти-вирусные и адено-вирусные системы) антиприонных компонентов. Большинство антиприонных препаратов направлено на PrP^C и/или PrP^{Sc} или на процесс конверсии из одной

формы в другую [50]. Альтернативным представляется влияние на рецепторы или ко-рецепторы PrP [28, 44].

Так, на основании экспериментальных данных обсуждается эффективность различных химических соединений, иммунотерапевтических подходов (активная иммунизация с PrP или прионным пептидом до инфицирования или пассивная иммунизация моноклональными антителами); в качестве воздействия на PrP^C рассматриваются трансгенный knock-out нейронального PrP^C у мышей и РНК-интерференция (специфичное подавление экспрессии генов при введении двухцепочечной РНК) и т.д. [3, 50, 53].

Однако в клинической практике проведено или проводятся лишь несколько исследований. Так, при БКЯ опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования с использованием анальгетика флупиртина, который, как было показано в клеточной культуре, защищает нейроны от апоптотической гибели, вызванной фрагментами прионного белка и бета-амилоидным пептидом. Отмечено позитивное влияние данного препарата на когнитивные функции при данной патологии. Однако, по заключению авторов, необходимы дальнейшие исследования [34].

Основываясь на экспериментальных данных, проведено исследование эффективности и безопасности противомаларийного препарата квинакрин (мепакрин) при прионных заболеваниях (спорадическая, ятрогенная, наследственная и вариант БКЯ) (PRION-1 исследование). Несмотря на то, что квинакрин (в дозе 300 мг в день) хорошо переносился, значимого влияния на клиническое течение болезни в данном исследовании отмечено не было [7].

В настоящее время открыто исследование II фазы эффективности квинакрин в отношении выживания при спорадической БКЯ (Creutzfeldt-Jakob disease – CJD) quinacrine study <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00183092>. Другое исследование антибиотика доксициклина проводится в Италии [13].

К сожалению, несмотря на то, что в экспериментальных условиях разрабатываются различные терапевтические направления, препараты, эффективные в клеточной культуре, могут быть менее эффективными у экспериментальных животных, а лекарства, протестированные на животных, могут не оказывать четкого долговременного влияния у человека [13]. Учитывая определенные сложности проведения клинических исследований при данной патологии (низкая частота встречаемости и быстро прогрессирующее фатальное течение), более ранняя и точная постановка диагноза может явиться необходимым условием для успешной разработки возможных терапевтических подходов. Ситуация усугубляется еще и тем, что в последние годы описан секционный случай куру через 50 лет после запрета каннибализма. Исходя из этого, нельзя исключить возможность развития новой вспышки варианта БКЯ в перспективе после продолжительного инкубационного периода.

Список литературы

1. Зуев В.А., Завалишин И.А., Ройхель В.М. Прионные болезни человека и животных. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999; 192.
2. Adori C., Kovacs G.G., Low P. et al. The ubiquitin-proteasome system in Creutzfeldt-Jakob and Alzheimer disease: intracellular redistribution of components correlates with neuronal vulnerability. *Neurobiol. Dis.* 2005; 19 (3): 427–435.
3. Bade S., Frey A. Vaccines against transmissible spongiform encephalopathies: An urgent need? *Human Vaccines* 2008; 4 (1): 79–81.
4. Beekes M. Variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD): epidemiology and prevention from human to human secondary transmission. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2010; 53 (6): 597–605.
5. Beekes M., McBride P.A. The spread of prions through the body in naturally acquired transmissible spongiform encephalopathies. *FEBS J.* 2007; 274 (3): 588–605.
6. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) 5th Edition, 2009 www.cdc.gov/biosafety/publications/bmbl5
7. Collinge G., Gorham M., Hudson F. et al. Safety and efficacy of quinacrine in human prion disease (PRION-1 study): a patient-preference trial. *Lancet Neurol.* 2009; 8 (4): 334–344.
8. Dorsey K., Zou S., Schonberger L.B. et al. Lack of evidence of transfusion transmission of Creutzfeldt-Jakob disease in US surveillance study. *Transfusion.* 2009; 49 (5): 977–984.
9. Everington D., Smith A.J., Ward H.J. et al. Dental treatment and risk of variant CJD – a case control study. *Br. Dent. J.* 2007; 202 (8): E19.
10. Fournier J.G., Escaig-Haye F., Grigoriev V. Ultrastructural localization of prion proteins: physiological and pathological implications. *Microsc. Res. Tech.* 2000; 50(1): 76–88.
11. Gambetti P., Dong Z., Yuan J. et al. A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. *Ann. Neurol.* 2008; 63 (6): 697–708.
12. Gambetti P., Kong Q., Zou W. et al. Sporadic and familial CJD: classification and characterisation. *Br. Med. Bull.* 2003; 66: 213–239.
13. Geschwind M.D. Clinical trials for prion disease: difficult challenges, but hope for the future. *Lancet Neurol.* 2009; 8 (4): 304–306.
14. Glatzel M., Abela E., Maissen M., Aguzzi A. Extranuclear pathologic prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (19): 1812–1820.
15. Hervé R., Secker T.J., Keevil C.W. Current risk of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease in the UK: efficacy of available cleaning chemistries and reusability of neurosurgical instruments. *J. Hosp. Infect.* 2010; 75 (4): 309–313.
16. Klein M.A., Frigg R., Flechsig E. et al. A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie. *Nature* 1997; 390 (6661): 687–690.
17. Kovacs G.G., Budka H. Molecular pathology of human prion diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2009; 10: 976–999.
18. Kovacs G.G., Budka H. Prion diseases: from protein to cell pathology. *Am. J. Pathol.* 2008; 172 (3): 555–565.
19. Kovacs G.G., Gelpi E., Ströbel T. et al. Involvement of the endosomal-lysosomal system correlates with regional pathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2007; 66 (7): 628–636.
20. Kovacs G.G., Head M.W., Hegyi I. et al. Immunohistochemistry for the prion protein: comparison of different monoclonal antibodies in human prion disease subtypes. *Brain Pathol.* 2002; 12 (1): 1–11.
21. Kovacs G.G., Kurucz I., Budka H. et al. Prominent stress response of Purkinje cells in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurobiol. Dis.* 2001; 8 (5): 881–889.
22. Kovacs G.G., Preusser M., Strohschneider M., Budka H. Subcellular localization of disease-associated prion protein in the human brain. *Am. J. Pathol.* 2005; 166 (1): 287–294.
23. Kunzi V., Glatzel M., Nakano M.Y. et al. Unhindered prion neuroinvasion despite impaired fast axonal transport in transgenic mice overexpressing four-repeat tau. *J. Neurosci.* 2002; 22 (17): 7471–7477.
24. Ladogana A., Puopolo M., Croes E.A. et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia and Canada. *Neurology.* 2005; 64 (90): 1586–1591.
25. Lawson V.A., Stewart J.D., Masters C.L. Enzymatic detergent treatment protocol that reduces protease-resistant prion protein load and infectivity from surgical-steel monofilaments contaminated with a human-derived prion strain. *J. Gen. Virol.* 2007; 88 (Pt 10): 2905–2914.
26. Lehmann S., Pastore M., Rodez-Kreuz C. et al. New hospital disinfection processes for both conventional and prion infectious agents compatible with thermosensitive medical equipment. *J. Hosp. Infect.* 2009; 72 (4): 342–350.
27. Liberski P.P., Sikorska B., Bratosiewicz-Wasik J. et al. Neuronal cell death in transmissible spongiform encephalopathies (prion diseases) revisited: from apoptosis to autophagy. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2004; 36 (12): 2473–2490.
28. Ludewigs H., Zuber C., Vana K. Therapeutic approaches for prion disorders. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2007; 5 (4): 613–630.
29. Lumley J.S., CJD Incidents Panel, Engineering and Scientific Advisory Committee-Pr., National Blood Transfusion Committee; Serious Hazards of Transfusion Committee. The impact of Creutzfeldt-Jakob disease on surgical practice. *Ann. R. Coll Surg. Engl.* 2008; 90 (2): 91–94.
30. Manuelidis L., Yu Z.X., Barquero N., Mullins B. Cells infected with scrapie and Creutzfeldt-Jakob disease agents produce intracellular 25-nm virus-like particles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104: 1965–1970.
31. Montrasio F., Frigg R., Glatzel M. et al. Impaired prion replication in spleens of mice lacking functional follicular dendritic cells. *Science* 2000; 288 (5469): 1257–1259.
32. Murray K., Peters J., Stelitano L. et al. Is there evidence of vertical transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2011; 82 (7): 729–731.
33. Notari S., Moleres F.J., Hunter S.B. et al. Multiorgan detection and characterization of protease-resistant prion protein in a case of variant CJD examined in the United States. *PLoS One.* 2010; 5 (1): e8765.
34. Otto M., Cepek L., Ratzka P. et al. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. *Neurology* 2004; 62 (5): 714–718.
35. Parchi P., Giese A. Phenotypic variability of sporadic human prion disease and its molecular basis: past, present, and future. *Acta Neuropathol.* 2011; 121: 91–112.
36. Parchi P., Giese A., Capellari S. et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann. Neurol.* 1999; 46 (20): 224–233.
37. Peden A.H., Ironside J.W. Review: pathology of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Folia Neuropathol.* 2004; 42 Suppl. A: 85–91.
38. Peden A.H., Ritchie D.L., Head M.W., Ironside J.W. Detection and localization of PrPSc in the skeletal muscle of patients with variant, iatrogenic, and sporadic forms of Creutzfeldt-Jakob disease. *Am. J. Pathol.* 2006; 168 (3): 927–935.
39. Peden A.H., Ritchie D.L., Uddin H.P. et al. Abnormal prion protein in the pituitary in sporadic and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Gen. Virol.* 2007; 88 (Pt 3): 1068–1072.
40. Peretz D., Supattapone S., Giles K. et al. Inactivation of prions by acidic sodium dodecyl sulfate. *J. Virol.* 2006; 80 (1): 322–331.
41. Ponte M.L. Insights into the management of emerging infections: regulating variant Creutzfeldt-Jakob disease transfusion risk in the UK and the US. *PLoS Med.* 2006; 3 (10): e342.
42. Prusiner S.B. Prions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998; 95 (23): 13363–13383.
43. Puopolo M., Ladogana A., Vetrugno V., Pacchiari M. Transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion: risk factor or possible biases. *Transfusion.* 2011; 51 (7): 1556–1566.
44. Relano-Ginés A., Gabelle A., Lehmann S. et al. Gene and cell therapy for prion diseases. *Infect. Disord. Drug Targets.* 2009; 9 (1): 58–68.

45. Rogez-Kreuz C., Yousfi R., Soufflet C. et al. Inactivation of animal and human prions by hydrogen peroxide gas plasma sterilization. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2009; 30 (8): 769–777.
46. Safar J., Wille H., Itri V. et al. Eight prion strains have PrP(Sc) molecules with different conformations. *Nat. Med.* 1998; 4 (10): 1157–1165.
47. Sanchez-Juan P., Bishop M.T., Croes E.A. et al. A polymorphism in the regulatory region of PRNP is associated with increased risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *BMC Med. Genet.* 2011; 12: 73.
48. Sanchez-Juan P., Cousens S.N., Will R.G., van Duijn C.M. Source of variant Creutzfeldt-Jakob disease outside United Kingdom. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13 (8): 1166–1169.
49. Spencer M.D., Knight R.S., Will R.G. First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. *BMJ.* 2002; 324 (7352): 1479–1482.
50. Trevitt C.R., Collinge J. A systematic review of prion therapeutics in experimental models. *Brain* 2006; 129 (Pt 9): 2241–2265.
51. Ward H.J., Everington D., Cousens S.N. et al. Risk factors for variant Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Ann. Neurol.* 2006; 59 (1): 111–120.
52. Westergard L., Christensen H.M., Harris D.A. The cellular prion protein (PrP(C)): its physiological function and role in disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007; 1772 (6): 629–644.
53. White M.D., Mallucci G.R. Therapy for prion diseases. Insights from the use of RNA interference. *Prion* 2009; 3 (3): 121–128.
54. WHO Infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies. Report of a WHO consultation Geneva, Switzerland, 23–26 March 1999. www.who.int/csr/resources/publications/bse/whocdscsrph2003.pdf
55. Will R.G. Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *Br. Med. Bull.* 2003; 66: 255–265.
56. Yuan J., Xiao X., McGeehan J. et al. Insoluble aggregates and protease-resistant conformers of prion protein in uninfected human brains. *J. Biol. Chem.* 2006; 281 (460): 34848–34888.

Creutzfeldt-Jakob disease: current issues (review)

A.V. Peresedova, I.A. Zavalishin

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, prion

Creutzfeldt-Jakob disease and others human prion diseases are fatal neurodegenerative conditions. Etiologic classification includes sporadic, hereditary and acquired forms. Conformational change of the normal (cellular) form of prion protein (PrP^c) to a pathological form (PrP^{Sc}) is considered central to formation of the infectious agent. In this article the molecular classification of sporadic CJD, the phenotypic variability and the major pathogenetic pathways in prion diseases

have been analyzed. The unique resistance of prions to classic methods of decontamination, and evidence that prion diseases can be transmitted iatrogenically pose a serious control to decontamination procedures. Many therapeutic strategies have been tested as potential treatments for prion diseases in cell cultures and in animals. But only few trials of human prion disease have been published or ongoing.

Контактный адрес: Переседова Анастасия Вячеславовна – ст. науч. сотр. VI неврологического отделения ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-10.

Завалишин И.А. – зав. VI неврологическим отделением ФГБУ «НЦН» РАМН.