

I. Concepto, etiopatogenia y epidemiología de las enfermedades producidas por priones

S. Madero García¹

RESUMEN

En el artículo se revisan los aspectos históricos clave que llevaron al desarrollo del concepto de las encefalopatías espongiformes transmisibles y, más tarde, al descubrimiento de los priones como causa de las mismas. Se describen las características de la proteína priónica y el planteamiento de la denominada "hipótesis del prión", que intenta explicar los diferentes aspectos patogénicos de estas enfermedades mediante un enfoque unitario. Por último se abordan los mecanismos etiopatogénicos de las enfermedades producidas por priones —sobre todo de las diferentes formas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob—, y las características epidemiológicas fundamentales de todo este grupo de procesos.

PALABRAS CLAVE: encefalopatía espongiforme - enfermedad de Creutzfeldt-Jakob - enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker - kuru-insomnio familiar mortal - prión - proteína priónica - virus lentos

Med Mil (Esp) 1996;52 (1): 42-46

INTRODUCCIÓN

La historia de las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) que afectan al ser humano se inicia en el período 1920-1925, cuando Creutzfeldt y Jakob —de forma independiente— describen varios casos de demencia progresiva y mortal asociada a múltiples alteraciones neurológicas como espasticidad, mioclonias y signos extrapiramidales y piramidales (1). Algunos de los casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) descritos originalmente presentaban las alteraciones neuropatológicas espongiformes características de este proceso y que más tarde dieron lugar a la adopción del término «encefalopatías espongiformes» para la ECJ y las enfermedades relacionadas con la misma (2).

En 1936, Gerstmann, Sträussler y Scheinker describen un trastorno familiar caracterizado por signos y síntomas cerebrales acompañados de otras alteraciones neurológicas como sintomatología pseudobulbar, dificultades para el habla y debilidad en los miembros. La alteración neuropatológica más llamativa de este trastorno era la acumulación de placas de material amiloide en cerebro y cerebelo, acompañada de estado espongioso de intensidad variable (3). Más tarde, se observó la gran similitud de algunas de las alteraciones neuropatológicas de la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (EGSS) con las de la ECJ y las del kuru (3).

Por su parte, Gadjusek y Zigas describieron en 1957 un trastorno neurológico peculiar en la tribu Fore de nativos de Nueva Guinea, al que denominaron kuru (del lenguaje origi-

nal, «estremecimiento»). Esta enfermedad se caracterizaba clínicamente por ataxia cerebelosa y temblor, y su evolución progresiva llevaba al fallecimiento del paciente en un período menor de 1 año desde su inicio (4). El estudio neuropatológico de estos pacientes demostraba la presencia de alteración espongiforme y pérdida neuronal de forma difusa en el sistema nervioso central (SNC), y aproximadamente el 70 % de los casos mostraba además placas de material amiloide, especialmente en cerebelo (5). En 1959, Klatzo et al. observaron la gran similitud existente entre las alteraciones neuropatológicas del kuru y las de la ECJ (6), y ese mismo año Hadlow hizo lo propio con respecto al kuru y al scrapie —una EET que afecta a las cabras y ovejas— (7). Nueve años después, Gadjusek et al. efectuaron con éxito la primera transmisión de una encefalopatía espongiforme —el kuru— al chimpancé, de manera que los animales así tratados desarrollaron un cuadro clínico y unas alteraciones neuropatológicas superponibles a los de los pacientes cuyo cerebro había sido utilizado para la transmisión (8). El reconocimiento posterior de la similitud neuropatológica entre la ECJ y la EGSS permitió obtener un resultado positivo en los experimentos de transmisión de estas enfermedades (9,10).

Esta secuencia cronológica de acontecimientos confirmó la estrecha relación existente entre la ECJ, el kuru, la EGSS y el scrapie, y permitió su agrupamiento nosológico como enfermedades neurodegenerativas transmisibles o EET caracterizadas desde el punto de vista neuropatológico por alteración espongiforme, pérdida neuronal, astrogliosis reactiva y presencia variable de placas de material amiloide, todo ello en ausencia de reacción inflamatoria apreciable. De todas formas, se admitió desde el principio que éstas son enfermedades que se ajustan a un amplio espectro de características clínicas y neuropatológicas, y que pueden existir formas atípicas de las mismas (11).

Con respecto a la ECJ, desde que fue posible su transmisión a animales de experimentación se han venido publicando casos de transmisión accidental de la misma a personas tratadas con injerto corneal, hormona de crecimiento, gonadotropi-

¹ Médico adjunto. Anatómo-patólogo

Departamento de Anatomía Patológica, Sección de Neuropatología Hospital "Doce de Octubre". Madrid

Dirección para la correspondencia: Dr. Santiago Madero García. Sección de Neuropatología (Dpto. Anatomía Patológica). Hospital "Doce de Octubre". Carretera de Andalucía, km. 5,400. 28041 Madrid

Enfermedades producidas por priones

Tabla 1. *Encefalopatías espongiformes transmisibles**

Enfermedad	Etiología
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	
Esporádica	Desconocida
Yatrógena	Infecciosa
Familiar	Mutación PrP
Enfermedad de Gerstmann-Sträussler	Mutación PrP
Kuru	Infecciosa
Insomnio familiar mortal	Mutación PrP

* Tomado de Prusiner SB, Hsiao KK. Human prion diseases. *Ann Neurol* 1994; 35: 385-395.

PrP = Proteína priónica.

nas y otros biomateriales procedentes de pacientes con ECJ (12), y se ha aceptado que existe una forma familiar de la misma.

En los últimos años, a este grupo de enfermedades neurodegenerativas que afectan al ser humano (ECJ, kuru y EGSS) se ha añadido otra entidad de reciente descripción -el insomnio familiar mortal- cuyas características clínicas, neuropatológicas y de genética molecular permiten establecer esta relación (13). Por tanto, las EET que se contemplan en la actualidad, así como sus formas básicas de transmisión, son las que aparecen en la tabla 1.

En relación con sus características clínicas y de genética molecular, este grupo de enfermedades está constituido por múltiples síndromes clínicos entre los que se incluyen formas esporádicas, familiares e infecciosas o yatrógenas.

LA HIPÓTESIS DEL PRIÓN

Desde que Sigurdsson sugiriera en 1954 que el agente causal del scrapie era un «virus lento» (1), el conocimiento real de la naturaleza del agente causal, de la patogenia y de las formas de transmisión de las EET ha constituido uno de los retos más formidables a los que ha tenido que hacer frente la investigación médica en los tres últimos decenios.

La posibilidad de que el agente causal fuera un virus se desechó tras la demostración de que los procedimientos que modifican o hidrolizan los ácidos nucleicos —y que, en consecuencia, inactivan los virus— no causaban la inactivación del agente transmisor del scrapie (14). Tras el desarrollo de un protocolo adecuado para la purificación parcial del agente del scrapie, que permitió demostrar la naturaleza proteica del mismo (15), Prusiner acuñó en 1982 el término de «prión» para diferenciar al agente transmisor del scrapie de las partículas virales (14). La definición del prión, propuesta por el propio Prusiner, fue la de «pequeña partícula **proteínica infecciosa** que resiste la inactivación por los procedimientos que modifican los ácidos nucleicos» (14).

Además de su diferente resistencia a los métodos que hidrolizan los ácidos nucleicos, priones y virus muestran otras diferencias fundamentales. Los virus contienen un genoma de ácido nucleico que codifica la aparición de los

virus progenie así como la mayor parte -o la totalidad- de las proteínas de sus cubiertas protectoras; por su parte, los priones tienen un contenido escaso -posiblemente nulo- de ácido nucleico, y la proteína priónica (PrP) está codificada por un gen celular (16).

En el ser humano, el gen que codifica la PrP está localizado en el brazo corto del cromosoma 20, se denomina gen de la proteína priónica (PRNP) humana y su número de catálogo es el 176.640. Desde el punto de vista fisiológico, el gen de la PrP codifica la aparición de la isoforma celular normal de la PrP —denominada PrP^C— cuya función es desconocida y cuya ausencia no parece causar alteraciones detectables (17). A través de alguna modificación postranslacional de tipo químico o —con mayor probabilidad— configuracional, esta isoforma celular PrP^C se convierte en una proteína de menor peso molecular (33-35 kD) que se denomina isoforma scrapie de la PrP —o PrP^{Sc}—. La isoforma PrP^{Sc} difiere físicamente de la isoforma PrP^C por su mayor contenido en plegamientos β , su insolubilidad en detergentes, su propensión a la agregación y su resistencia relativa a la proteólisis (18). Dado que los priones con capacidad infectante están constituidos por la isoforma PrP^{Sc}, parece que es precisamente su abundancia en plegamientos β lo que explica su propagación y su capacidad de inducir neurodegeneración (19). La proteólisis con proteinasa K hidroliza por completo la isoforma PrP^C, mientras que sólo elimina los 67 aminoácidos del extremo N terminal de la isoforma PrP^{Sc} dando lugar a una proteína cuyo peso molecular oscila entre 27 y 30 kD. Esta PrP 27-30 también presenta capacidad infectante y es capaz de agregarse in vitro formando partículas con forma de bastón con características similares a las de las estructuras purificadas de los amiloides, como la fijación del colorante Rojo Congo y la producción de birrefringencia de color verde cuando la preparación se estudia con luz polarizada (20). Además, la utilización de anticuerpos frente a la PrP 27-30 permite demostrar que las placas de amiloide que se pueden observar en el cerebro de los pacientes con ECJ, kuru y EGSS contienen la isoforma de la PrP resistente a las proteasas (21). Otras pruebas de la patogenicidad de la acumulación de la isoforma PrP^{Sc} en el SNC son la aparición de espongiosis y astrogliosis reactiva en las regiones cerebrales en las que se acumula la PrP^{Sc}, la demostración de la misma en las áreas de espongiosis y astrogliosis (22), y —lo más importante— la demostración mediante técnicas de genética molecular de la relación que existe entre las EET de carácter familiar y la presencia de mutaciones en el gen PRNP humano.

Se acepta en este momento que las PrP con capacidad infectante son las PrP^{Sc} resistentes a las proteasas -de 33-35 y 27-30 kD- y las isoformas mutadas que pueden no ser resistentes a las proteasas. De hecho, en experimentos recientes con ratones transgénicos se ha demostrado que la resistencia a la proteólisis puede no ser el determinante patogénico más importante (23).

A pesar de los muchos puntos oscuros que aún quedan por aclarar, la «hipótesis del prión» ha revolucionado nuestra concepción de las EET, ha introducido un mecanismo de enfermedad transmisible completamente nuevo, y ha permitido sustituir el viejo concepto de EET —cuyo nexo de unión entre las diferentes entidades clínicas que lo componen eran las alteraciones neuropatológicas— por el de **enfermedades producidas por priones** (EPP) (24); el denominador común de todas

Tabla 2. Enfermedades producidas por priones de carácter hereditario en el ser humano*

Denominación propuesta	Denominación alternativa
EPP hereditaria (P102L)	EGSS
EPP hereditaria (P105L)	EGSS
EPP hereditaria (A117)	EGSS
EPP hereditaria (Y145Stop)	EGSS
EPP hereditaria (D178N)	ECJ familiar, IFM
EPP hereditaria (V1081)	EGSS
EPP hereditaria (F198S)	EGSS
EPP hereditaria (E200K)	ECJ familiar
EPP hereditaria (V210I)	ECJ familiar
EPP hereditaria (Q217R)	EGSS
EPP hereditaria (inserción de pares de bases)	ECJ familiar

* Tomado de Prusiner SB, Hsiao KK. Human prion diseases. *Ann Neurol* 1994; 35: 385-395.

EPP = Enfermedad producida por priones; EGSS = Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; IFM - Insomnio familiar mortal.

las formas de EPP —esporádicas, familiares e infecciosas— es la existencia de alteraciones en el metabolismo de la proteína priónica (25).

MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS EN LAS DISTINTAS FORMAS DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

La ECJ es una demencia presenil de evolución subaguda que se distribuye por todo el mundo. Tiene un período de incubación que oscila entre 18 y 360 meses, y una evolución hasta la muerte del paciente que dura entre 1 y 55 meses. La enfermedad tiene un carácter uniformemente mortal y en el momento presente no existen tratamiento ni vacunación para la misma (17).

La **forma familiar** constituye el 5 a 10 % de los casos de ECJ y presenta un patrón de herencia autosómico dominante. La causa es la aparición y transmisión de mutaciones germinales en diversos codones del gen PRNP, de manera que son las moléculas mutantes de PrP^C las que causan la enfermedad, más que la conversión de éstas en PrP^{Sc}. Las mutaciones o polimorfismos que se han descrito en la ECJ familiar afectan a los codones 178, 200 y 210, o bien constituyen inserciones de números variables de pares de bases (26,27). En el momento presente se han identificado 6 sustituciones de aminoácidos de carácter patógeno y 5 tipos distintos de inserción en una región de la proteína constituida por cuatro grupos de repeticiones de octapéptidos, así como 3 deleciones específicas en esta misma región que no se asocian a la aparición de ECJ (28). En cualquier caso, la síntesis y acumulación en tejido neural de formas mutadas de la PrP con capacidad infectante y resistencia a la proteólisis es la causa de esta forma de ECJ. Como dato histórico destacable, el grupo de Gajdusek identificó en 1994 la presencia de una mutación en el codon 178 del gen PRNP en uno de los casos —familiar— publicados originalmente por Jakob, tras la extracción del ADN del tejido (incluido en celoidina) existente en las preparaciones que manejó en su momento este autor para establecer la identidad nosológica de la ECJ (29).

La nomenclatura propuesta por Prusiner para la ECJ familiar y otras EPP también de carácter familiar queda reflejada en la tabla 2.

La **forma esporádica** de la ECJ representa aproximadamente el 90 % de los casos de esta enfermedad, y está constituida por aquellos pacientes en los que no se demuestra una etiología genética ni infecciosa —lo que no quiere decir que no exista— (24). Aunque esta forma de ECJ se podría explicar por la acción de priones que estarían distribuidos de forma ubicua en la cadena alimentaria del ser humano (procedentes de cabras y ovejas infectadas por el scrapie) y que tendrían una infectividad muy baja, no existen hasta el momento pruebas que sostengan esta hipótesis (30). La mayor parte de los autores suponen que esta forma esporádica de la ECJ puede ser el resultado de una mutación somática aleatoria en el gen PRNP, teniendo en cuenta que existen múltiples posibles mutaciones de este gen que tienen carácter patógeno y que un único foco de PrP patógena introducido en el organismo puede iniciar la cascada de producción de la misma (25).

Por último, la **forma infecciosa** de la ECJ está constituida por los casos en los que se ha podido demostrar una transmisión horizontal de la enfermedad. Su incidencia es muy baja y representa solamente casos de transmisión yatrogénica accidental de persona a persona por la inoculación central o periférica de material contaminado (12). En estas formas infecciosas, el mecanismo etiopatogénico fundamental parece ser la interacción entre la PrP^{Sc} introducida de forma accidental y la PrP^C sintetizada por el huésped; dicha interacción desencadenaría la conversión de la isoforma normal de la PrP en PrP^{Sc}, que a su vez amplificaría el ciclo de conversión (24).

En las formas de ECJ, la isoforma PrP^{Sc} —una variante anómala de una proteína de la membrana neuronal— se acumula en el tejido neural y causa alteraciones importantes en las dendritas y axones, con pérdida importante de espinas dendríticas y de conexiones sinápticas (31). Mediante técnicas de inmunohistoquímica se ha observado que la PrP^{Sc} se acumula selectivamente en las estructuras sinápticas, lo que sugiere que la desestructuración de las sinapsis por esta causa puede ser el mecanismo básico de la disfunción y degeneración neuronales que se observan en la ECJ (32).

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

La ECJ se inicia a una edad media de 65 años, tiene una duración media aproximada de 6 meses y afecta por igual a hombres y mujeres (33).

Aunque se considera habitualmente que la incidencia de la ECJ es de 1 caso anual por millón de personas de la población general (34), en diversos estudios epidemiológicos bien documentados esta cifra ha sido aproximadamente la mitad, es decir, 0,5 casos por año y por millón de personas (35). No obstante, se ha planteado que la verdadera incidencia de esta enfermedad pueda ser significativamente mayor debido a que —a causa de su baja prevalencia— pueden producirse errores de muestreo cuando las cifras de incidencia proceden del número de casos observados en zonas geográficas restringidas y durante períodos limitados de tiempo (36). A este respecto, recientemente se ha destacado que las cifras de incidencia se

deberían extraer no de las notificaciones espontáneas de casos clínicamente sugestivos de ECJ sino de los certificados de fallecimiento fundamentados en la International Classification of Diseases, cuyos códigos ICD-9 e ICD-10 permiten diferenciar la ECJ de otras enfermedades neurológicas, en cuyo caso la incidencia real sería probablemente mayor (37).

A pesar de estos datos epidemiológicos prácticamente irrefutables, Manuelidis et al —con objeto de determinar si la infección por agente de la ECJ es más frecuente que la propia enfermedad neurológica— efectuaron en 1993 la transmisión del estrato leucocitario de la sangre de voluntarios sanos y sin antecedentes familiares a roedores de experimentación, obteniendo el sorprendente resultado de que las muestras del estrato leucocitario del 86,7 % (26/30) de los voluntarios causaron alteraciones espongiiformes similares a las de la ECJ en los cerebros de los roedores que las recibieron a los 200-500 días de la inoculación. La conclusión del estudio es la de que —a pesar de la baja incidencia de los cuadros clínicos de demencia— el agente causal de la ECJ infecta de forma endémica al ser humano, por lo que la expresión clínica de la enfermedad debe estar relacionada con factores de susceptibilidad del huésped (38). Por su parte, en un editorial de *Lancet* se llega a afirmar que si considerásemos que muchas de las personas que fallecen con cuadros de demencia difícilmente catalogable (fronto-temporal, no Alzheimer, Alzheimer atípica, etc.) podrían presentar en realidad una EPP o una ECJ, la incidencia teórica de estos procesos podría ser hasta 250 veces mayor de lo que se supone (39).

La ausencia de pruebas convincentes de agregación de casos no familiares de ECJ en los estudios epidemiológicos efectuados al respecto indica que en esta enfermedad no existe la transmisión directa de persona a persona (35). En los cónyuges de los casos esporádicos de ECJ no se ha observado una mayor incidencia de la enfermedad, y en las agregaciones de casos de ECJ familiar sólo desarrollan la enfermedad los pacientes con alguna de las mutaciones contempladas en la hipótesis del prión, pero no otros familiares con un contacto estrecho con los pacientes y sin estas mutaciones (40). Como señalan Masters et al., el agente causal de la ECJ debe tener una capacidad muy escasa de contagio porque si fuera de otra manera tendría que existir una incidencia mucho más elevada de esta enfermedad en el personal sanitario que atiende a los pacientes, en los familiares más próximos y en los profesionales que manejan muestras y material biológico procedentes de los mismos (41).

La ECJ tiene una distribución mundial, y los datos que poseemos en la actualidad indican que cualquier supuesto factor de riesgo para esta enfermedad debe ser ubicuo e independiente de las diferencias climáticas, culturales y económicas que existen entre los distintos países (41). Como ya hemos comentado, aunque la exposición alimentaria al scrapie de cabras y ovejas se propuso originalmente como explicación para la elevada incidencia de ECJ en los judíos de origen libio (42), los datos epidemiológicos y de genética molecular han desechado por completo esta posibilidad. Entre los primeros, la observación de casos esporádicos de ECJ en vegetarianos (43); entre los segundos, la demostración de mutaciones en el gen PRNP en grupos de elevada incidencia como los judíos de origen libio (40). Por otra parte, en un estudio epidemiológico efectuado en Europa en 1993 se ha observado que la inciden-

cia de ECJ es similar en todos los países de este continente, y que no tiene ninguna relación con la epidemia de encefalopatía espongiiforme bovina —una EPP que afecta a las vacas— que ha afectado recientemente al ganado vacuno del Reino Unido (44).

La supuesta incidencia de 1 caso por año y millón de personas de los sucesos aleatorios como las mutaciones somáticas —que parecen ser la causa de la mayor parte o todos los casos de ECJ esporádica— se correlaciona en términos generales con la incidencia de esta forma de ECJ, y permite predecir que la incidencia de la misma debería aumentar de forma lineal en relación con la edad, como ocurre con otros tipos de mutaciones espontáneas. Sin embargo, las cifras de incidencia de la ECJ esporádica en los distintos grupos de edad indican una fuerte disminución de la incidencia después de los 70 años de edad (45).

Con respecto a la forma familiar de la ECJ, la existencia de casos dentro de los grupos familiares que no satisfacen los criterios clínicos ni neuropatológicos de la ECJ planteó la posibilidad de que las EPP pudieran ser más frecuentes de lo supuesto. De hecho, las pruebas de detección genética en pacientes con diferentes enfermedades neurodegenerativas familiares permitieron identificar la última de las EPP descritas, el insomnio familiar mortal (13). No obstante, la búsqueda de mutaciones en el gen PRNP en casos esporádicos de demencia de tipo Alzheimer convencional (46) y atípica (37) ha dado resultados prácticamente infructuosos, lo que sugiere que la posibilidad de que estas enfermedades —así como las de Parkinson, Pick y de neurona motora para las que hasta el momento sólo existen resultados preliminares a este respecto— estén en relación con mutaciones del gen codificador de la PrP es improbable (36).

Los únicos factores de riesgo aceptados de forma convincente y sobre los que podemos aplicar medidas de prevención son los relacionados con la transmisión horizontal accidental, tanto la de origen yatrógeno como la originada por el contacto físico con material biológico procedente de pacientes con ECJ y que consideraremos como exposición laboral.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Prusiner SB. Prions and neurodegenerative diseases. *N Engl J Med* 1987; 317:1571-1581.
- 2 Lantos PL. From slow virus to prion: a review of transmissible spongiform encephalopathies. *Histopathology* 1992; 20:1-11.
- 3 Hsiao K, Prusiner SB. Inherited human prion diseases. *Neurology* 1990; 40:1820-1827.
- 4 Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. The endemic occurrence of 'kuru' in the native population. *N Engl J Med* 1957; 257:974-978.
- 5 Tomlinson BE. Creutzfeldt-Jakob disease. En: Adams JH, Duchon LW (eds). *Greenfield's Neuropathology*. 5ª ed. Londres: Edward Arnold, 1992:1366-1375.
- 6 Klatzo I, Gajdusek DC, Zigas V. Pathology of kuru. *Lab Invest* 1959; 8:799-847.
- 7 Hadlow WJ. Scrapie and kuru. *Lancet* 1959; 2:289-290.
- 8 Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers MC. Experimental transmission of a kuru-like syndrome in chimpanzees. *Nature* 1966; 209:794-796.
- 9 Gibbs CJ, Gajdusek DC, Asher DM et al. Creutzfeldt-Jakob disease (subacute spongiform encephalopathy): Transmission to the chimpanzee. *Science* 1968; 161:388-389.
- 10 Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ. Creutzfeldt-Jakob disease: virus isolations from the Gerstmann-Sträussler syndrome. *Brain* 1981; 104:559-588.

- 11 Masters CL, Gajdusek DC. The spectrum of Creutzfeldt-Jakob disease and the virus-induced spongiform encephalopathies. En Smith WT, Cabanagh JB (eds). *Recent Advances in Neuropathology*, Vol. 2. Edimburgo: Chuehill Livingstone, 1982:139-164.
- 12 Brown P, Preece MA, Will RG. 'Friendly fire' in medicine: Hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1992; 340:24-27.
- 13 Medori R, Tritschler JH, LeBlanc A et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 1992; 7:444-449.
- 14 Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216:136-144.
- 15 Prusiner SB, McKinley MP, Groth DF et al. Scrapie agent contains a hydrophobic protein. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1981; 78:6675-6679.
- 16 Oesch B, Westaway D, Wälchli M et al. A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell* 1985; 40:735-746.
- 17 Prusiner SB. Genetic and infectious prion diseases. *Arch Neurol* 1993; 50:1129-1153.
- 18 Meyer RK, McKinley MP, Bowman KA et al. Separation and properties of cellular and scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1986; 83:2310-2314.
- 19 Prusiner SB, Hsiao KK. Human prion diseases. *Ann Neurol* 1994; 35:385-395.
- 20 DeArmond SJ, McKinley MP, Barry MA, Braunfeld MB, McCulloch JR, Prusiner SB. Identification of prion amyloid filaments in scrapie-infected brains. *Cell* 1985; 41:221-235.
- 21 Kitamoto T, Tateishi J, Tashima T et al. Amyloid plaques in Creutzfeldt-Jakob disease stains with prion protein antibodies. *Ann Neurol* 1986; 20:204-208.
- 22 Bruce ME, McBride PA, Farquhar CF. Precise targeting of the pathology of the syalglycoprotein, PrP, and vacuolar degeneration in mouse scrapie. *Neurosci Lett* 1989; 102:1-6.
- 23 Hsiao KK, Scott M, Foster D, Groth DF, DeArmond SJ, Prusiner SB. Spontaneous neurodegeneration in transgenic mice with mutant prion protein of Gerstmann-Sträussler syndrome. *Science* 1990; 250:1587-1590.
- 24 DeArmond SJ. Overview of the transmissible spongiform encephalopathies: Prion protein disorders. *Br Med Bull* 1993; 49:725-737.
- 25 Prusiner SB. Molecular biology of prion diseases. *Science* 1991; 252:1515-1522.
- 26 Goldfarb L, Korczyn A, Brown P, Chapman J, Gajdusek DC. Mutation in codon 200 of scrapie amyloid precursor gene linked to Creutzfeldt-Jakob disease in Sephardic Jews of Libyan and non-Libyan origin. *Lancet* 1990; 336:637-638.
- 27 Goldfarb LG, Brown P, McCombie WR et al. Transmissible familial Creutzfeldt-Jakob disease associated with five, seven, and eight extra octapeptide coding repeats in the PRNP gene. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1991; 88:10926-10930.
- 28 Palmer MS, Mahal SP, Campbell TA et al. Deletions in the prion protein gene are not associated with CJD. *Hum Mol Genet* 1993; 2:541-544.
- 29 Brown P, Cervenakova L, Boellaard JW, Stavrou D, Goldfarb LG, Gajdusek DC. Identification of a PRNP gene mutation in Jakob's original Creutzfeldt-Jakob disease family. *Lancet* 1994; 344:130-131.
- 30 Harries-Jones R, Knight R, Will RG et al. Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1980-1984: a case-control study of potential risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:1113-1119.
- 31 Clinton J, Forsyth C, Royston MC, Roberts GW. Synaptic degeneration is the primary neuropathological feature in prion disease: a preliminary study. *Neuroreport* 1993; 4:65-68.
- 32 Kitamoto T, Shin RW, Doh-ura K et al. Abnormal isoform of prion proteins accumulates in the synaptic structures of the central nervous system in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol* 1992; 140:1285-1294.
- 33 Delasnerie N, Alpetrovich A. Epidemiologie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. *Pathol Biol (Paris)* 1995; 43:22-24.
- 34 Holman RC, Khan AS, Kent J, Strine TW, Schonberger LB. Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in the United States. *Neuroepidemiology* 1995; 14:174-181.
- 35 Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gajdusek DC, Cataigne P. The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: Conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature. *Neurology* 1987; 37:895-904.
- 36 Will RG. Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease. *Br Med Bull* 1993; 49:960-970.
- 37 Desgrandchamps D, Rieder HL, Marti B. Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1994; 343:1229.
- 38 Manuelidis EE, Manuelidis L. A transmissible Creutzfeldt-Jakob disease-like agent is prevalent in the human population. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1993; 90:7724-7728.
- 39 Editorial. Prion disease: spongiform encephalopathies unveiled. *Lancet* 1990; 336:21-22.
- 40 Hsiao K, Meiner Z, Kahana E et al. Mutation of the prion protein in Libyan Jews with Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 1991; 324:1091-1097.
- 41 Masters C, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Bernoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979; 5:177-188.
- 42 Alter M. Creutzfeldt-Jakob disease: hypothesis for high incidence in Libyan Jews in Israel. *Science* 1974; 186:848.
- 43 Matthews WB, Will RG. Creutzfeldt-Jakob disease in a lifelong vegetarian. *Lancet* 1981; ii:937.
- 44 Alperovitch A, Brown P, Weber T, Pocchiari M, Hofman A, Will R. Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe in 1993. *Lancet* 1994; 343:918.
- 45 Will RG, Matthews WB, Smith PG, Hudson C. A retrospective study of Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1970-1979. II. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49:749-755.
- 46 Duffy P, Wolf J, Collins G et al. Possible person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 1974; 290:692-693.

**INSTITUTO DE ESPAÑA Y REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE GALICIA
CONVOCATORIA DE PREMIOS PARA EL CURSO 1996**

Premio "Barrié de la Maza, Conde de Fenosa".- Dotado con 500.000 pesetas y título de académico correspondiente sobre tema libre.

Premios de la Fundación "Caixa Galicia-Claudio San Martín".- Un premio de 250.000 pesetas y título de académico corresponsal, a un trabajo sobre estudios médico-geográficos de un área de Galicia que trate de aspectos socio-sanitarios de un territorio comarcal o local de la Comunidad Gallega.

Dos premios de 125.000 pesetas cada uno y título de académico corresponsal para los dos mejores expedientes presentados de Licenciatura de Medicina, Farmacia o Biológicas de alumnos que hayan terminado sus estudios en la convocatoria de 1996 en las Universidades de Galicia.

Los interesados podrán solicitar **información** sobre las bases y condiciones a la Secretaría de la Real Academia, C/ Durán Loriga, 10-2º, 15003 La Coruña. Teléfono (981) 22 49 40; Fax (981) 22 54 52.