



**TURUN
YLIOPISTO**

Matemaattis-luonnontieteellinen
tiedekunta

Prionisairaudet eläimillä ja ihmisillä

Pinja Saloinen

Biologia

LuK-tutkielma

Laajuus: 6 op

1.3.2024

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

LuK-tutkielma

Biologian laitos

Pinja Saloinen: Prionisairaudet eläimillä ja ihmisillä

Maaliskuu 2024

Prionit ovat proteiineja, joilla on elimistössä useita tehtäviä. Normaaleja PrP^C-prioneita koodaa geeni PRNP. Laskostuessaan väärin prioniproteiinit muuttuvat PrP^{Sc}-muotoon, joka ei hajoa normaalin proteiininhajotuskoneiston avulla. Tällöin prioniproteiinit kertyvät keskushermostoon ja aiheuttavat letaaleja sairauksia.

Eläinten prionisairaudet ovat karjassa levinnyt BSE, lampaiden ja vuohien skrapi ja hirvieläinten näivetystauti. Ihmisten prionisairaudet ovat sattumanvarainen Creutzfeldt–Jakob, perinnölliset Creutzfeldt–Jakob, Gerstmann–Sträussler–Scheinkern syndrooma ja fataali insomnia sekä hankitut prionisairaudet variantti Creutzfeldt–Jakob, iatrogeninen Creutzfeldt–Jakob sekä kuru.

PrP^{Sc}-muoto voi ilmentyä soluissa sattumanvaraisen PRNP-geeniin kohdistuvan mutaation seurauksena. PRNP-geenotyypillä on vaikutusta sairauteen suojaavasti tai altistavasti. Eläimillä ja ihmisillä tunnetaan useita geenimuotoja, joiden tiedetään vaikuttavan taudinkuvaan. Prionisairauden voi saada perimän lisäksi myös tartunnan kautta nauttimalla prionipitoista ravintoa. Esimerkiksi Papua-Uusi-Guinean Fore-heimossa levisi prionitauti kannibalismien seurauksena. Myös ensimmäinen eläimestä ihmiseen siirtynyt prionisairaus hullun lehmän tauti (engl. bovine spongiform encephalopathy, BSE) tarttui naudanlihan kautta 1980–1990-luvuilla etenkin Isossa-Britanniassa. Ihmiseen siirryttyään tauti muuttui Creutzfeldt–Jakobin taudiksi.

Prionit leviävät ruuansulatuskanavasta aivoihin käyttämällä erityisesti ydinjatkeeseen päättyvää vagushermaa. Toinen mekanismi on kertyminen imusolmukkeisiin, josta prionit myöhemmin leviävät aivoihin. Prionisairauksille on tyypillistä hermokudoksen vakuolisaatio ja hermosolujen väheneminen. Kliinisiin oireisiin kuuluu laaja kirjo aivokudoksen tuhoutumisesta johtuvia psyykkisiä ja fyysisiä oireita, kuten koordinaatiokyvyn häiriöitä. Tautien itämisaika on hyvin pitkä ja kliiniset oireet saattavat puhjeta vasta kuukausien tai vuosien päästä tartunnasta. Hermokudosta tuhoavaan sairauteen ei ole parannuskeinoa.

Avainsanat: prioni, prionitaudit, BSE, skrapi, hirvieläinten näivetystauti, Creutzfeldt–Jakob, Gerstmann–Sträussler–Scheinkern-syndrooma, kuru

SISÄLLYS

1	Johdanto	1
2	Prionit.....	2
2.1	Prioniproteiinit	2
2.2	Prionien tautimuodon syntyminen	3
2.3	Prionien leviämisen mekanismit	5
2.4	Prionien patogeeninen kertyminen.....	7
3	Eläinten prionisairaudet	11
3.1	Hullun lehmän tauti BSE.....	11
3.2	Skrapi	15
3.3	Hirvieläinten näivetystauti	21
4	Ihmisten prionisairaudet.....	26
4.1	Sattumanvarainen Creutzfeldt–Jakob.....	26
4.2	Perinnölliset tautimuodot	28
4.2.1	Perinnöllinen Creutzfeld–Jakobin tauti ja Gerstmann–Sträussler–Scheinkernin syndrooma.....	28
4.2.2	Fataali perinnöllinen insomni.....	29
4.3	Hankitut tautimuodot.....	30
4.3.1	Creutzfeldt–Jakobin taudin variantti.....	30
4.3.2	Iatrogeeninen Creutzfeldt–Jakobin tauti	31
4.3.3	Kuru	33
5	Yhteenveto	35

1 JOHDANTO

Lampaiden skrapin oli ensimmäinen tunnettu prionitauti, ja siitä on merkintöjä jo 1700-luvulta. Eläinten oirekuvaan kuuluu takajalkojen koordinaatiokyvyn häiriöt, pelokas käytös ja villan hankaaminen. Taudilla oli pitkä itämisaika, minkä perusteella tiedeyhteisössä pääteltiin kyseessä olevan hitaat virukset (engl. slow viruses). (Sigurdsson 1954). Tiedeyhteisössä etsittiin intensiivisesti taudinaiheuttajaa, ja virologit odottivat löytävänsä viruksen DNA:ta. Epäiltyjä hitaita viruksia ei kuitenkaan pystytty kasvattamaan, eivätkä ne aktivoineet elimistön puolustusjärjestelmää. Taudinaiheuttaja ei myöskään tuottanut mitään geneettistä materiaalia kuten DNA:ta tai RNA:ta. Skrapin ja muut prionitaudit aiheuttaa väärinlaskostuneet prioniproteiinit, mutta prionitautien tunnistaminen elimistön oman proteiinin aiheuttamaksi oli haastavaa.

Stanley Prusiner tutkimusryhmineen päätti selvittää TSE-sairauksien (engl. transmissible spongiform encephalopathies) kuten skrapin ja ihmisen Creutzfeldt–Jakobin sairauden syntyperää. Vuonna 1982 Prusinerin ryhmä tutki skrapia sairastavien hamsterien käyttäytymistä, ja oirekuvan perusteella Prusiner päätteli, että taudinaiheuttaja sijaitsi aivoissa. Prusiner onnistui eristämään sairaan hamsterin aivoista osan, joka sisälsi sekä normaaleja prioniproteiineja (PrP^{C}) että infektoivia prioneita (PrP^{Sc}). Pitkän ajan kuluessa PrP^{Sc} muutti normaalin prionin konformaatiota infektoivan muotoon, mikä lopulta johtaa hajoamattomien proteiiniplakkien syntyyn aivoissa. (Bolton ym., 1982)

Vuonna 2004 Prusiner tutkimusryhmineen tutki BSE-taudin leviämismekanismia ja onnistui osoittamaan, että leviämisen syynä olivat prionit. Osa tiedeyhteisössä ei uskonut niin kutsuttuun prionihypoteesiin, kunnes Prusiner sai Nobelin lääketieteen palkinnon prionitutkimuksistaan. (Prusiner 1998). Prionihypoteesin myötä on auennut mahdollisuus kehittää hoitokeinoja myös muihin aivoihin kertyviin proteiinisairauksiin, kuten Alzheimerin ja Parkinsonin tautiin.

Käsittelen tässä kirjallisuuskatsauksessa normaalin prioniproteiini PrP^{C} :n muuttunutta muotoa PrP^{Sc} , joka aiheuttaa aivorappeumatautia sekä eläimissä että ihmisissä. Aluksi tarkastelen prionien rakennetta ja patogeenistä kertymistä.

Eläinten taudeista käsittelen BSE:n, skrapin ja hirvieläinten näivetystaudin. Ihmisten sairauksista käsittelen sporadisen Creutzfeldt–Jakobin taudin, Gerstmann–Sträussler–Scheinkerin syndrooman, fataalin insomnian, variantti Creutzfeldt–Jakobin taudin, iatrogeenisen Creutzfeldt–Jakobin taudin ja kurun.

2 PRIONIT

Prioniproteiinit ovat proteiineja, jotka oikein laskostuneina osallistuvat solujen normaaliin toimintaan. Prionivälitteiset sairaudet aiheutuvat väärin laskostuneista prioniproteiineista, jotka tyypillisesti kasaantuvat hermostoon. Tautiprionit (engl. prion, proteinaceous infectious particle) aiheuttavat keskushermostossa histologisia muutoksia ja tuhoavat hermokudosta. Prionisairaudet eroavat muista proteiinien väärinlaskostumiseen liittyvistä sairauksista siten, että ne pystyvät tarttumaan muihin yksilöihin. Taudin epätavallinen tarttumismuoto perustuu proteiinien rakenteeseen. Prioniproteiinia koodaa geeni PRNP, joka esimerkiksi ihmisellä sijaitsee kromosomissa 20. Prionisairauden aiheuttaa normaalin prioniproteiinin PrP^C väärin laskostunut muoto PrP^{Sc}. Prioniproteiineilla on tärkeitä tehtäviä soluissa, mutta väärin laskostuneina ne muuttuvat hengenvaarallisiksi. (Bolton ym., 1982, Basler ym., 1986). Prionit ovat stabiileja ja lopulta valtaavat keskushermoston laukaisten spongiformaalisen degeneration ja hermosolujen hajoamisen.

2.1 Prioniproteiinit

Prioniproteiinit ovat olennainen osa solujen normaalia toimintaa ja ne ekspressoituvat erityisesti hermosoluissa. Normaalia prioniproteiinia kutsutaan lyhenteellä PrP^C (engl. cellular prion protein). PrP^C:llä on solussa useita tehtäviä, minkä perusteella se voidaan laskea mukaan monitoiminnallisten proteiinien ryhmään (Linsenmeier ym., 2017). Sigurdson (2018) kokoelma-artikkelissaan toteaa, että PrP^C on yhteydessä solun toiminnassa esimerkiksi hermoston kehitykseen, synapsien muodostamiseen, aksonien paikan määräytymiseen, hermoston suojamekanismeihin, päivärytmin säätelyyn, myeliinin tuotantoon ja

ionitasapainon säilyttämiseen. Normaali proteiini PrP^C on säilynyt lähes muuttumattomana genomissa evoluution kuluessa (Wopfner ym., 1999).

Prioniproteiini sisältää noin 250 aminohappoa (esimerkiksi ihmisellä 253), signaalipeptideitä sekä karboksyyli-ryhmän, joka ohjaa proteiinin endoplasmakalvostolle, jossa siihen liitetään GPI-ankkuri. Tämä ankkurin avulla prioni kiinnittyy solukalvolle. (Pastore & Zagari 2007). Aminohappopää on noin 100 aminohappoa pitkä ja siinä ei ole tiettyä vakiintunutta rakennetta. Proteiinin karboksyylipää on voimakkaasti kierteinen, sisältäen kolme α -heliksiä ja lyhyen antiparalellin β -levyn. (Riek ym., 1996). PrP^C on sialoglykoproteiini, eli se koostuu sekä siaalihaposta että glykoproteiinista. Sialoglykoproteiinit ovat herkkiä proteaaseille, ja niillä on μ -heliksirakenne. Sen sijaan toksinen muoto PrP^{Sc} kestää proteaasikäsittelyä, ja sillä on μ -levymäinen rakenne. (McKintosh ym., 2003).

PrP^C on syntynyt proteolyyttisen pilkkomisen seurauksena. PrP^C:n muodostamiseen vaaditaan tärkeitä pilkkoutumistapahtumia, joista yksi on α -pilkkoutuminen. A-pilkkoutuminen tapahtuu PrP^C:n keskellä ja se vapauttaa laskostumattoman proteiinifragmentin N-terminaalista jättäen sen C-terminaalisen osan vielä kiinni solukalvoon (Mangé ym., 2004). Tässä muodossa PrP^C toimii glykosylaatioproteiinina, joka on mukana proteiinien proteiinisynteesin jälkeisessä muokkauksessa (Shyng ym., 1994). A-pilkkoutumisen ja proteolyysin kautta tuotetaan myös PrP^C-fragmenteja. Vapaasti solulimassa olevilla fragmenteilla on enemmän tunnettuja toimintoja kuin solukalvoon sitoutuneella PrP^C:llä. PrP^C-fragmentit on tunnistettu ja niillä on havaittavia vaikutuksia, mutta vielä on vaikea osoittaa fragmenttien tarkkoja fysiologista tehtäviä solujen metaboliassa (Amin ym., 2016).

Kun tarvetta prioniproteiinille ei enää ole, PrP^C pilkotaan ja siirretään solukalvoon tai Golgin laitteeseen tai se siirretään endosomiin, josta sen matka jatkuu lysosomeihin hävitettäväksi (Guo ym., 2015). Vielä ei ole varmuutta siitä, mikä lopulta toimii proteaasina PrP^C:lle (Linsenmeier ym., 2017).

2.2 Prionien tautimuodon syntyminen

PrP^C:n toiminnan häiriintyessä se muuttuu prionisairautta aiheuttavaksi PrP^{Sc}:ksi (engl. scrapie isoform of the prion protein). Sc-liite tarkoittaa patogeenistä versiota

proteiinista, jota löydettiin prionisairaus skrapin tapauksessa. Huolimatta siitä, että nimitys viittaa skrapiin, termiä PrP^{Sc} käytetään selkeyden vuoksi kuvaamaan kaikkia väärinlaskostuneita muotoja PrP^C:stä, sillä niiden toiminta ja letaalisuus ovat hyvin samantapaisia kuin PrP^{Sc}:illä. (Sigurdson ym., 2019). PrP^{Sc} syntyy, kun PrP^C laskostuu väärin rakenteellisesti erilaiseksi β -versioksi. Normaali PrP^C toimii solun tehtävissä, kun se on läpikäynyt jonkinasteista pilkkoutumista, mutta PrP^C:n väärin laskostunut muoto pystyy osittain välttämään proteolyysin muuttuen PrP^{Sc}:ksi.

Perinteisesti tiedeyhteisössä on vallalla käsitys, että PrP^{Sc} muodostuu solukalvolla tai matkalla endosytoosiin. Uusimpien tutkimuksien mukaan patologisen prionin muodostus tapahtuisi pääosin solun rakkularakenteessa (engl. multivascular body, MVB) eikä solukalvolla, joten vähentynyt MVB:n määrä vaikutti vähentävästi myös PrP^{Sc}:n tuottoon (Yim ym., 2015). Caughey tutkimusryhmineen (1991) on havainnut, että normaalin PrP^C:n muutoksen myötä patogeeniselle PrP^{Sc}-proteiinille muodostuu ominaisuus muodostaa hajoamatonta proteiinimateriaalia, amyloidiplakkia. Amyloidiplakin muodostumisen mekanismit ovat samankaltaisia kuin monen muun aivoihin kertyvän proteiinisairauden, kuten esimerkiksi Alzheimerin ja Parkinsonin taudin, kohdalla.

PrP^{Sc}:lla on kyky muuntaa normaaleja prioniproteiineja tautimuotoon. Muuntumisen mekanismeja ei vielä tiedetä, mutta joitain hypoteeseja on esitetty. Erään teorian mukaan PrP^{Sc}:n lyhyet segmentit vaikuttavat PrP^C:n kanssa muodostaen ”steerisen vetoketjun” (engl. steric zipper). Tätä teoriaa tukee se, että sekvenssierot steerisen vetoketjun koodaavissa segmenteissä on osoitettu estävän prionin tarttumista lajien välillä. Steerinen vetoketju tarkoittaa mekanisme, jossa kahden β -levyn sisällä kaksi β -säiettä kulkee avaruudellisesti samaan suuntaan, ja levyt kasaantuvat vastakkain toisiinsa nähden muodostaen kestävä rakenteen. Aminohappoketjut kahdesta β -levystä integroituvat tiukasti toisiinsa ja stabiloivat säikeiden kasvun vetysidoksien avulla. (Sawaya ym., 2007). Steerinen vetoketju pystyy vastustamaan proteolyysiä. (Apostol ym., 2012).

PrP^{Sc}:n määrän lisääntyminen ja kertyminen kudoksiin ovat merkittävin osa prionisairauden syntymistä. Normaalin prioniproteiinin määrä kudoksessa vähenee voimakkaasti, kun se väärinlaskostuu. PrP^C:n vähentyminen soluissa vaikuttaa aivojen hermosoluihin, mutta sen letaaliteetistä ei ole vielä yksimielisyyttä.

Esimerkiksi Mallucci työryhmineen (2002) tutki PrP^C knock-out-hiiriä ja havaitsi, että ne eivät kuolleet hermokudoksen muutoksiin. Tutkimuksien valossa saattaa olla mahdollista, että PrP^C ei ole elintärkeä proteiini hermokudoksessa. Toisaalta vaikka prioniproteiinien merkitystä esimerkiksi hermosolujen kasvulle ei vielä tiedetä, on näyttöä siitä, että esimerkiksi myeliinitasojen ylläpitoa varten PrP^C toimii agonistina G-proteiinin reseptorille (engl. G-protein-coupled-receptor GPCR) Schwannin soluissa (Kuffer ym., 2016). Prioniproteiinien väheneminen voi siis vaikuttaa hermokudoksen myeliinipitoisuuksiin.

2.3 *Prionien leviämisen mekanismit*

Prionit leviävät keskushermostoon kahta eri reittiä pitkin riippuen prionien rakenteesta ja taudinkantajasta. Subepiteeliset neurotroopiset prionit, jotka infektoivat hermosoluja, leviävät retrogradisen aksonikuljetuksen avulla ääreishermoston kuljetusreittejä pitkin aivorunkoon (Hoffmann ym., 2007). Tämä tarkoittaa ruuansulatuskanavan tapahtuvaa tartuntaa, jossa prionit läpäisevät suolen limakalvon ja kulkeutuvat keskushermostoon. Esimerkiksi hullun lehmän taudissa prionit leviävät ruuansulatuskanavan kautta (Kaatz ym., 2012). Mekanismia on tutkinut esimerkiksi McBride tutkimusryhmineen (2001). He syöttivät hamstereille prionimateriaalia ja prioneita havaittiin enteerisistä ja autonomisista ganglioista, kuten myös kaulassa sijaitsevassa vagus-hermosta. Kirjallisuudessa on näyttöä siitä, että prionit löytävät tiensä autonomisen ääreishermoston kautta keskushermostoon vagus-hermoa pitkin selkäytimestä aivorungon obex-alueelle.

Donaldsonin ja kollegoitten (2012) hypoteesin mukaan subepiteeliset prionit siirtyvät ruuansulatuskanavan pintasolukon kautta M-soluihin (engl. microfold cells), jotka vastaavat ruuansulatuskanavan immuunipuolustuksesta ja mahdollistavat aineiden kulkeutumisen epiteelikerroksen läpi. Tätä teoriaa tukee esimerkiksi se, että M-solujen ehtyminen suoraan vähentää alttiutta saada prionitartunta ruuansulatuksen kautta. M-solut auttavat prioneita matkaamaan ruuansulatuskanavan limakalvon läpi (Donaldson ym., 2012). Suolen tulehdustilassa partikkelien liike limakalvon läpi on lisääntynyt, mikä saattaa kasvattaa herkkyyttä prionitaudeille. Esimerkiksi Sigurdson ryhmineen (2009) tutki *Salmonella*-bakteerilla aiheutetun paksusuolentulehduksen vaikutusta prioni-

infektioon hiirillä. Tuloksissa havaittiin, että tulehdustila kaksinkertaisti altistumisen määrän ja lisäsi taudin kasvua.

Toinen prionien leviämisreitti on ruuansulatuskanavasta imusolmukkeisiin, jossa ne aiheuttavat esimerkiksi imusolmukkeiden turpoamista. Nämä lymfotroopiset prionit leviävät tunneissa lymfoideihin follikelleihin (engl. Peyers patch) ja tyhjennysimusolmukkeisiin. (Heggebø ym., 2000, Fox ym., 2006). Dendriittisolujen ehtyminen estää prionien kertymistä imusolmukkeissa, joten dendriittisolujen uskotaan toimivan vektoreina, jotka kuljettavat prionit ruuansulatuskanavasta pernaan (Cordier-Dirikoc & Chabry 2008). Prionit liikkuvat skrapissa, peurojen näivetystaudissa ja vCJD:ssä imusolmukkeeseen kertyvällä mekanismilla. Lymphotropiset prionit kertyvät sisäelimiin, jotka sisältävät imukudosfollikkeleita, kuten tulehdustilassa oleviin munuaisiin tai rintarauhasiin, mikä johtaa prionien erittymiseen virtsaan (Seeger ym., 2005) tai maitoon. Esimerkiksi Ligiosin ryhmän (2011) tekemässä tutkimuksessa prioneita sisältävän maidon nauttiminen sairastutti 90 % testattavista lampaista.

Prionit onnistuvat läpäisemään kehon immuunivasteen ja pääsemään keskushermostoon hermoston ulkopuolelta. Prinzin ja kollegoiden (2003) tutkimuksessa havaittiin, että manipuloimalla sympaattisen hermoston hermotusta prionien valtaamassa pernassa, vapautui prioneita keskushermostoon. Prionien muodolla on väliä. Esimerkiksi säikeistä muodostunut prioni leviää huomattavasti aivoihin ja ei aiheuta taudinkuvan kliinisiä oireita. Sen sijaan oligomerinen tai semifibrillinen, jotka ovat fibrillistä prionia muuntuvaisempia, johtavat nopeammin kuolemaan (Betty ym., 2012). On myös näyttöä siitä, että prionit leviävät vereen muutamassa minuutissa infektion jälkeen, joten ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että prionit kulkevat aivoihin jotakin toisia reittejä, kuten veri-aivoesteiden kautta (Elder ym., 2015).

Lymfoidisessa kudoksessa PrP^{Sc} kertyy lymfoidi-follikkeleiden keskiosaan sekä solukalvolla että follikulaarissa dendriittisoluihin (engl. follicular dendrite cells, FDC). Prioneita kertyy myös magrofagiin sisään ja prionit säilyvät lymfoidisessa kudoksessa läpi koko infektion (Fox ym., 2006). McCullohin ja kollegoiden (2011) tutkimuksessa on havaittu, että FDC:ihin kertyy prioneita säilyttäen näin infektion mahdollisuuden kuukausista vuosiin

Periferaalinen vaihe prionien kertymisessä voi olla ratkaisevassa osassa taudin leviämisen kannalta ja sitä on käytetty hyödyksi, kun on kehitetty mekanismeja estämään prionien leviäminen keskushermostoon. FCD:t vaativat B-solujen (engl. B lymphocytes) signalointia ja lymfotoksiineita kehittyäkseen ja säilyttääkseen tilansa (Enders ym., 1999). Lymfotoksisten signaalien estäminen vähentää FCD:iden määrää ja hidastaa prionisairauden etenemistä (Montrasio ym., 2000). Tätä voidaan pitää yhtenä keinona hidastaa tai estää prionitauti, mutta hoidon on alettava nopeasti, sillä prionit saattavat siirtyä nopeasti keskushermostoon. Esimerkiksi Mabbot ryhmineen (2003) havaitsi tutkimuksissaan, että hiirillä todettiin PrP^{Sc}:tä aivoissa vain 14 päivän kuluttua prionitartunnasta.

Prionit muuntuvat neuroneissa ja astrozyyteissä sekä aivoissa että selkäytimessä. Astrozyytit ovat herkkiä prioni-infektioille *in vitro* ja voivat siirtää prioneja hermosoluihin (Cronier ym., 2004). Mikroglia, jotka toimivat keskushermostossa immuunipuolustuksessa, aktivoituvat prionisairauden edetessä ja osittain suojaavat hermostoa. Mikroglion väheneminen nopeuttaa sairautta *in vivo* ja lisää PrP^{Sc}:n määrää nopeasti (Zhu ym., 2016).

PrP^C ja PrP^{Sc} molemmat liikkuvat eteenpäin solusta toiseen solun ulkopuolisten kuljetusmekanismien avulla, jotka syntyvät MVB:ssä (engl. multivesicular bodies). (Fevrier ym., 2004) (Guo ym., 2016). Aivojen hermokudoksessa prionit leviävät hermostollisesti yhteydessä olevien aivoalueiden kautta vielä tuntemattomalla mekanismilla. *In vitro* prionit liikkuvat solusta toiseen eksosomien (Arellano-Anaya ym., 2015) avulla. Prionit voivat liikkua myös nanoputkien avulla, jotka ovat ohuita kalvollisia putkia, jotka yhdistävät soluja toisiinsa ja toimivat solujen kommunikaatiossa. Esimerkiksi lysosomit ja mitokondriot kuljetetaan nanoputkien avulla. Gousset työryhmineen (2009) havaitsi tutkimuksissaan PrP^{Sc}:n kulkevan nanoputkia pitkin dendriiteistä neuroneihin ja neuronista toiseen ja saastuttavan terveitä soluja. Prionien liikkumismekanismit voivat olla aiempaa tutkittua monipuolisempia. Muita mahdollisia liikkumisreittejä ovat esimerkiksi synptosomit.

2.4 Prionien patogeeninen kertyminen

Prionitautin patogeenisuus perustuu siihen, että prionit eivät hajoa kudoksessa. Häiriintynyt proteolyysi ilmenee prionisairauksissa monella tasolla. PrP^{Sc} häiritsee

proteasomeja, jotka ovat solun proteiininhajotuskomplekseja, jo aikaisessa vaiheessa johtaan siihen, että normaali proteiinin hajotusmekanismi ei toimi kunnolla. Tämä johtaa kohonneeseen PrP^{Sc}-pitoisuuteen. (McKinnon ym., 2016). On myös yhä enemmän näyttöä siitä, että lisääntynyt PrP^{Sc}:n määrä vaikuttaa autofagosytoosiin, joka hajottaa aggregoituneita proteiineja. Toisaalta osa tutkimuksista osoittaa, että autofagosytoosikoneiston muutokset ovat yhteydessä kaiken kaikkiaan kasvaneeseen proteiinipitoisuuteen, eivätkä suoranaisesti ole yhteydessä prionien aiheuttamiin muutoksiin. On näyttöä myös siitä, että laskostumattomien proteiinien vasteen loppuminen (unfolded protein response, UPR) ilmenee aikaisin sairaudessa. UPR:n on tarkoitus suojella endoplasmista kalvostoa ja mahdollistaa proteiinisynteesi.

PrP^{Sc} häiritsee normaalin prioniproteiinin translaatiota. PrP^{Sc} häiritsee endoplasmakalvoston toimintaa ja aiheuttaa ketjureaktion, joka johtaa toimimattomaan PrP^C:n kuljettamiseen ja hajotusmekanismeihin sekä translaation häiritsemiseen. Tämä tapahtumaketju heikentää neuroneja ja aiheuttaa synapsien vähentymistä ja indusoi lopulta solukuolemaa. Jos häiriintynyt proteiinitranslaatio saadaan palautettua, se suojelee hermoja. (Moreno ym., 2012).

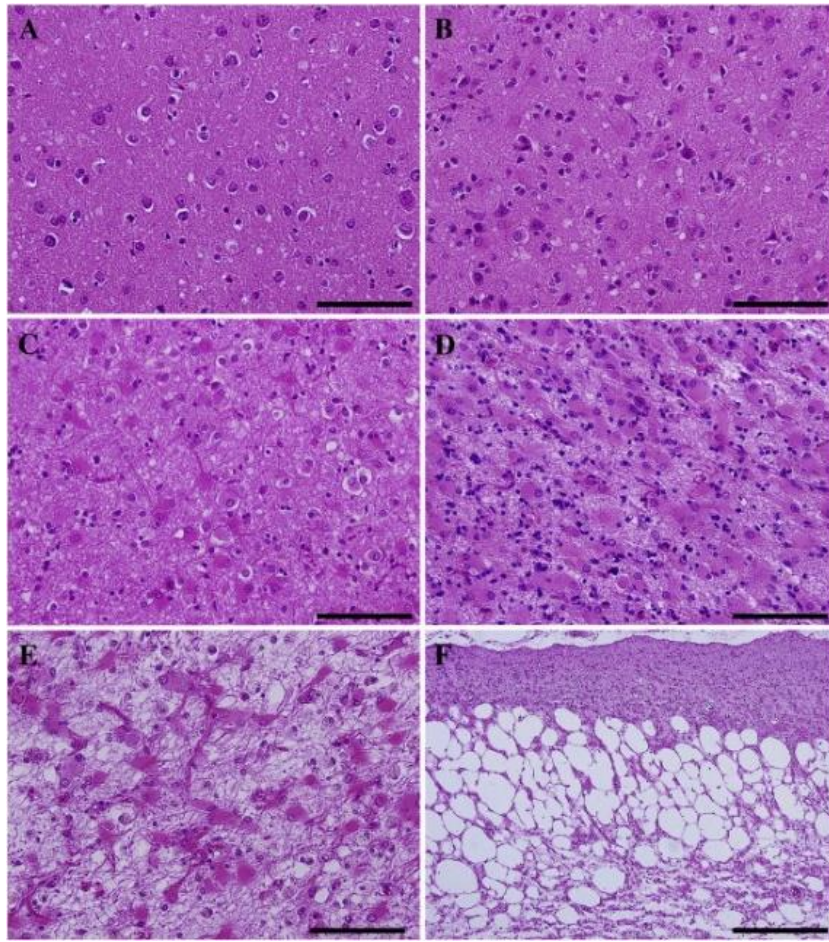
PrP^{Sc}:n patogeenistä vaikutusta hermostoon ei ole täysin vielä ymmärretty. Kaksi teoriaa on syntynyt tutkimustulosten perusteella. Chiesa (2015) ehdottaa kokoelma-artikkelissaan, että PrP^{Sc}:n kertyminen johtaa hermoston reseptoreiden häiriintymiseen ja solukalvon läpäisyyden muutoksiin. Tämä johtaisi ionien homeostasian rikkoutumiseen ja hermosolujen kuolemaan. Tästä hypoteesista on näyttöä kokeessa, jossa solukalvoon GPI-ankkuroitu PrP^C ei ole niin toksinen kuin ankkuroimaton PrP^C, mikä aiheuttaa prionisairauden (Chesebro ym., 2005).

Toisessa mallissa kalvoon sitoutunut PrP^C voi itse toimia reseptorina prionitoksisuudelle. PrP^{Sc}:llä voi olla myös vaikutusta neurotoksisiin vasteisiin, sillä sen C-terminaaliin sitoutunut osa johtaa toksisen signaalireitin syntyyn N-terminaaliin, jossa se indusoi kalpaiinin aktivaatiota ja reaktiivisten happiradikaalien syntymistä (Sonati ym., 2013). Myös Herrmann ja kollegat (2015) ovat havainneet tutkimuksissaan PrP^{Sc}:n aiheuttavan samankaltaisen toksisen aallon kalpaiinin aktivaatiota ja happiradikaalien tuotantoa. Viljellyissä hermosoluissa, jotka ilmentävät PrP^{Sc}:tä, havaitaan epänormaalia ionikanavatoimintaa. Se johtaa neuronien herkistymiselle glutamaatin indusoimalle

eksitotoksisuudelle, mikä johtaa lopulta hermosolujen kuolemaan (Biasini ym., 2013). Nämä epänormaalit tapahtumat voivat toimia taustatekijöinä ja aikaisina merkkeinä vaurioituneille soluille ja hermokudoksen muutoksille.

Prionien kertyminen aiheuttaa hermokudoksen vakuolisaatiota eli sienimäistä rappeumaa sekä hermosolujen vähentymistä. Keskushermostovaurion seurauksena kudoksessa tapahtuu gliosia, eli gliasolujen kuten astrozyttien lisääntymistä, mikä johtaa kudoksen arpeutumiseen. Spongiformisen degeneraation aste vaihtelee, mutta reaktiivisen gliosin määrä korreloi hermosolujen häviämisen kanssa (Masteres & Richardson 1978).

Iwasaki tutkimusryhmineen (2014) tutki sporadisen Creutzfeldt–Jakobin taudin histologisia näytteitä aivojen neokorteksissa ja tunnisti kuusi eri vaihetta taudinkehitykselle (kuva 1). Ensimmäisessä vaiheessa (A) kudoksessa havaittiin pienten vakuolien syntymistä ja vähäistä gliosia. Toisessa vaiheessa (B) tapahtui astrozyttien voimakasta lisääntymistä vasteena keskushermostovauriolle. Vielä tässä vaiheessa ei tapahtunut hermosolujen tuhoutumista. Kolmannessa vaiheessa (C) kudos menetti tiheyttään ja muuttui tiheydeltään väljemmäksi suurempien vakuolien syntyessä. Neljännessä vaiheessa (D) hermosoluja tuhoutui ja astrozyttien lisääntyminen kiihtyi. Kudos alkoi menettää muotoaan. Viidennessä vaiheessa (E) prionisairautta havaittiin merkittävää hermosolukatoa ja astrozyttien tuotanto väheni. Kudos muuttui voimakkaan sienimäiseksi. Kuudennessä vaiheessa (F) kudoksessa oli suuria vakuolisaation aiheuttamia onteloita ja astrozyttien määrä ei lisääntynyt. Tässä vaiheessa neuronit puuttuivat lähes kokonaan ja hermostollinen vaurio oli vakava.



Kuva 1: Prionien aiheuttamat histologiset muutokset aivoissa sporadisessa Creutzfeldt–Jakobsin taudissa. Sairauden eteneminen voidaan jakaa kuuteen vaiheeseen, joissa hermokudoksen vakuolisaatio etenee lievästä mittavaan. (Iwasaki ym., 2014).

Sairastuneilla voi olla kudoksessa eri prionityyppejä. Sporadisen Creutzfeldt–Jakobsin potilailla on löydetty useita eri prionialatyyppejä, ja näillä isomuodoilla on kyky tuottaa eri määrä PrP^{Sc}:ää *in vitro* (Puoti ym., 1999). Tutkimustulosten mukaan eri prionien kirjoa säätelee vähemmän stabiilit ja nopeasti replikoituvat muodot PrP^{Sc}:stä (Haldiman ym., 2013). Toisaalta, että erilaiset arviot PrP^{Sc}:n muotojen ilmentymisestä saattavat johtua esimerkiksi siitä, että hermokudosta ei olla tutkittu tarpeeksi. Kiistatonta kuitenkin on, että ihmisen prionisairauksissa eri prionien isomuotoja ilmenee (Sigurdson ym., 2019). Prionien eri muodot ja niiden konsentraatiot ovat hyvin dynaamisia huolimatta prionien itämisajasta ja se on

merkittävä seikka ottaa huomioon, kun kehitetään lääkkeitä tiettyjä spesifisiä prionikonformaatiota vastaan.

3 ELÄINTEN PRIONISAIRAUDET

Eläinten tarttuvat sienimäiset aivorappeumataudit (engl. transmissible spongiform encephalopathy, TSE) sisältävät BSE:n, skrapin sekä hirvieläinten näivetystaudin. Prionitaudit ovat lääketieteellisessä mielessä erityisiä, sillä tartunnan voi saada perimän, altistumisen tai sattuman kautta. Prionivälitteisiä sairauksia yhdistää niiden aiheuttama spongiforminen rappeuma ja astrosyyttinen gliosis keskushermostossa (Zlotnik & Stamp 1961). Eläinperäiset prionitaudit ovat tunnettuja ja tutkittuja, sillä varsinkin BSE:n uskotaan levittävän prionisairautta ihmisiin.

3.1 *Hullun lehmän tauti BSE*

Karjatalouteen liittyvä prionitauti klassinen BSE (engl. Bovine Spongiform Encephalopathy) havaittiin ensimmäisen kerran 1980-luvun puolessa välissä Isossa-Britanniassa. Taudin nimen etymologia liittyy aivokudoksen mikroskooppikuviin, missä kudosis näyttää sienimäiseltä (engl. spongiform). BSE:tä kutsutaan myös nimellä hullun lehmän tauti, mikä johtuu sairauden aiheuttamasta nautaeläinten epätyypillisestä käyttäytymisestä. BSE-epidemia levisi eläinten tai eläinperäisten materiaalien kautta nopeasti liki 28. maahan. Britanniassa BSE-epidemia oli huipussaan 1992, kun uusia sairastapauksia todettiin 37 000 vuodessa. Isoa-Britanniaa lukuun ottamatta Euroopassa tavattiin 6193 tapausta 30 vuoden aikajaksolla. BSE voi tarttua ihmiseen ja muistuttaa taudinkuvaltaan ihmisen variantti Creutzfeldt–Jakobin tautia (Bruce 1997).

Prionitauti levisi karjassa, kun 1970-luvulla teurastamoiden rehunkäsittelyssä tapahtui muutoksia. Tällöin BSE-tartunnan saaneita eläinperäisiä materiaaleja kuten lihaa ja luujauhoa käytettiin yleisesti hyödykkeenä. Taudin leviämisen uskotaan johtuneen teurastettujen ruhonosien tai luujauhon käytöstä eläinten rehuna

(Wilesmith ym., 1988). Prionitartuntojen noustessa luujauhoa jauhettiin yhä todennäköisemmin sairaasta ruhosta ja prioneita sisältävä raaka-aine levisi nopeasti muiden elintarvikkeiden joukkoon (Casalone & Hope 2018). Tällainen materiaali oli esimerkiksi tali, jota lisättiin vasikoiden korvikemaitoihin. Tali on märehitijöiden rasvakudoksesta murskaamalla ja sulattamalla saatavaa rasvaa, joka sisälsi suurella todennäköisyydellä prioneita BSE-epidemian aikaan. On näyttöä siitä, että vasikoiden korvikemaito aiheutti prioni-infektiot esimerkiksi Tanskassa (Willberg ym., 2011).

Epidemia saatiin hallintaan vähentämällä lihatuotteiden myymistä ja tehostamalla niiden valvontaa. Uusia tapauksia ei ole havaittu vuoden 2011 jälkeen. Vuosittain kuitenkin yli miljoona BSE-potentiaalista ruhoa päätyy ihmisen elintarvikkeisiin, ja lihankulutus tulevaisuudessa kasvaa, mikä voi johtaa mahdollisesti miljooniin sairastapauksiin tulevaisuudessa. (Angers ym., 2006).

BSE:n itämisaika on prionitaudeille tyypillisesti pitkä: viikoista kuukausiin. BSE:n oireet ilmaantuvat naudoissa keskimäärin 12 vuoden iässä ja epidemian aikana 3–5 vuodessa. (EFSA 2009). Karjan sukupuolella tai rodulla ei näytä olevan vaikutusta tartuntaan (Haase ym., 2007). Taudin puhjetessa ensioireet muistuttavat muiden karjasairauksien oireita. Kaikki eläintenhoitajat tai eläinlääkärit eivät ole tietoisia BSE:n kliinisistä oireista, mikä hidastaa diagnoosia.

Jotkin epätavalliset tilanteet, kuten verinäytteiden otto, voivat paljastaa poikkeavasti käyttäytyvät eläimet laumasta. Arvaamattomat potkut ja liioitellut reaktiot tekevät BSE-oireisista eläimistä vaikeita hoitaa. Oireelliset eläimet reagoivat kosketukseen voimakkaasti ja samankaltaisesti joka kerta, kontrastina sille, että terve nauta tottuisi kosketukseen vähitellen. Sairaantuneet eläimet esimerkiksi nykivät vartaloa, päätä tai jalkojaan. BSE-oireisiin kuuluu esimerkiksi vierailijoiden tuijotus tietynlaisella katseella (engl. the BSE look) huoneen toiselta laidalta. (APHA 2022). Eläinten pelkotilat yleistyvät (Austin ym., 1997). Nautojen seisonta-asennot muuttuvat, ja heikkous ja ataksia estävät normaalin kävelyn. Erityisesti takajalkojen koordinaatio heikkenee. Lopulta eläin halvaantuu ja kuolee. Taudin kehitysvaihe voi kestää jopa kuusi kuukautta. (Konold ym., 2004).

Monien prionisairauksien puhkeaminen johtuu prionien kulkeutumisesta ruoansulatuselimistöä pitkin hermostoon. BSE:n prionit kuuluvat subepiteelisiin

neurotroopisiin prioneihin, jotka pyrkivät ääreishermostoista kohti keskushermostoa aksonikuljetuksen avulla. Tämän vuoksi tieteellisessä tarkoituksessa BSE:tä sisältävien ruhonosien syöttämistä karjalle on tutkittu paljon. (Casalone & Hope 2018). BSE-aivokudoksen syöttäminen karjalle on aiheuttanut sairauden pitkän itämisajan (8-10:een vuotta) jälkeen. Vähäinen määrä prionipitoista materiaalia riittää sairauden tartuttamiseen. Tästä on näyttöä tutkimuksissa, joissa 1 gramma prionikudosta on syötettynä riittänyt tartunnan aiheuttamiseksi. (Wells ym., 2007, Konold ym., 2012).

BSE-infektion leviäminen naudun ruoansulatuskanavassa alkaa suolen limakalvon läpäisystä. Immunohistokemian ja fysiologisten muutosten avulla on havaittu, että prionit jakautuvat varhain ruoansulatuksen eri osiin kuten sykkyräsuolen loppuosaan (lat. ileum) ja tyhjäsuoleen (lat. jejunum). Täältä prionit leviävät autonomisen hermoston kautta keskushermostoon ruoansulatuskanavan ganglioihin, jotka ovat yhteydessä ruokatorveen. Sen jälkeen prionit matkaavat pitkin ruoansulatuskanavan hermotusta esimerkiksi vagus-hermon kautta syvemmälle sympaattisen hermoston ganglioihin. Tämä mekanismi on tuttu myös monista ihmisten prionitauksista. Prionit voivat kulkeutua suoraan keskushermostoon aivohermoihin kuuluvan vagus-hermon kautta. Myös infektio selkätimeen on mahdollista splanknisen hermon kautta (Okada ym., 2011a, 2011b) (Hoffmann ym., 2007). Osa ydinjatkeesta infektoituu kraniaalisten kaularangan ganglioiden, GCC:n (engl. the cranial cervical ganglia) vuoksi. Vagus-hermon harmaa aine ydinjatkeessa on yleensä kohta, josta näyte otetaan BSE-tartunnan varmistamiseksi (Kaatz ym., 2012). Koska prioneiden reitistö tunnetaan, voidaan kyseisistä karjan anatomisista osista muodostaa lista, joiden syömistä ei suositella.

BSE-infektioiden genetiikkaa on tutkittu samoilla mekanismeilla kuin lampaisiin kohdistuvaa skrapia. Tautien alkuperä vaikuttaa olevan lähtöisin samankaltaisesta mekanismista. Sinc-lokus, joka on löydettävissä esimerkiksi hiiriltä ja rotilta, sisältää kaksi mahdollista alleelia, s7 ja p7, joiden tiedetään vaikuttavan prionisairauden itämis aikaan skrapissa (Dickinson & Fraser 1969). Sinc-lokuksen myötä löydettiin yhteys PrP^C:tä tuottavaan lokukseen useissa eri tutkimuksissa (Goldmann ym., 1991) (Hunter ym., 1992). Tietyt PRNP-geenin lukukehyksen

muutokset saattavat olla altistava tai suojaavia tekijöitä taudille (Casalone & Hope 2018).

PRNP-geenin promoottorialueen polymorfia vaikuttaa geenien ilmentymiseen ja muuttuneen lukukehyksen myötä voi vaikuttaa klassiseen BSE:hen. Sander työryhmineen (2005) toteutti kokeen, missä tutkittiin saksalaisia vasikoita, joilla oli eri polymorfia PRNP-geenistä. Tuloksena oli, että polymorfia vaikuttaa PRNP-geenin ekspressoitumisen määrään ja täten taudin itämisaikaan. Samankaltaisiin tuloksiin ovat päätyneet myös Juling ja kollegat 2006. Vaikka nämä polymorfiat sijaitsevat PrP^C-proteiinin lukukehyksen ulkopuolella, ne voivat vaikuttaa taudin etenemiseen. Lisäksi nämä polymorfiat säilyvät geenipoolissa hyvin tehokkaasti esimerkiksi eurooppalaisella Holstein-lehmällä (Murdoch ym., 2010). BSE-epidemian aikaan havaittiin, että brittiläiset naudat omaavat pienen geneettisen diversiteetin. Tämä tekijä voi vaikuttaa siihen, miksi juuri Britanniassa BSE levisi laajalle. Toisaalta Isossa-Britanniassa prionitaudin tapauksessa DNA:sta ei ole havaittu ituradan mutaatioita, mikä tarkoittaisi alkuperäisen epidemian olevan mutaatioalkuperää (Saunders ym., 2007).

BSE:tä on perinteisesti tutkittu aivokudosnäytteistä ja etsitty vakuolisaation aiheuttamia sienimäisiä muutoksia (Kourie 2002). BSE-aivoista voi nähdä beeta-amyloidiproteiini kertymiä. Vakuolisaatiota voidaan havaita myös aivojen harmaasta aineesta (Wells ym., 1989). Esimerkiksi Suomen Ruokavirasto (2023) suosittelee näytteenottoa nautojen obeksista eli spesifistä ydinjatkeen osasta, sillä siellä näkyvät ensimmäiset histologiset muutokset, kun PrP^{Sc} alkaa kertymään keskushermostoon. Näyte voidaan ottaa käyttöön kehitetyllä lusikalla niskaukosta (lat. foramen magnum), joka on suuri aukko kallon luissa.

Sittemmin kun prionitaudin alkuperä havaittiin proteiiniperäiseksi, alettiin hyödyntämään biokemiallisia testejä, kuten Western blotting menetelmää, entsyymi-vasta-ainemääritystä ja immunohistokemiallista testausta tukena histologisille näytteille (Wells ym., 1989). Klassisen BSE:n lisäksi BSE:llä on kaksi eri alamuotoa, L- ja H-tyypit, riippuen niiden muodostamasta Western blotting -kuvasta, josta molekyylimassaa mittaamalla saadaan joko korkeampi (engl. higher) tai matalampi (engl. lower) molekyylipaino verrattuna klassiseen muotoon (Jacobs ym., 2007). Koska löydetty L-tyyppi BSE taudista (L-BSE) on havaittu omaavan taipumusta tarttua myös muihin eläimiin ja ihmisiin toimien zoonosina, sitä

voidaan pitää taipumuksiensa vuoksi potentiaalisena uuden BSE-epidemian lähtötuotteena.

Prionitauteja on vaikea havaita ennen eläimen kuolemaa, sillä varmimpaan määritykseen vaaditaan näyte aivoista. Prioneita voidaan kuitenkin havaita esimerkiksi verestä, syljestä, virtsasta ja aivo-selkäydinnesteestä. Nämä näytteet eivät kuitenkaan aina pysty antamaan luotettavaa tulosta sairastumisesta, sillä niiden mekanismit vaihtelevat. (Parveen ym., 2005). *In vitro* tekniikoita voidaan käyttää määrittämään näytteiden prioniaktiivisuutta. Tulevaisuuden biokemiallisia testejä on esimerkiksi väärinlaskostuneiden prionien syklinen amplifikaatio (engl. protein misfolding cyclic amplification, PMCA) ja RT-QulC (engl. real-time quaking-induced conversion). Esimerkiksi PMCA-tekniikan on todettu tunnistavan PrP^{Sc}-kertymät jo ennen oireiden ilmaantumista (Lacroux ym., 2014).

Prionitaudit ovat tarttuvia eläimestä ihmiseen, joten on erityisen tärkeää kiinnittää huomiota esimerkiksi sairaalainstrumenttien desinfiointiin. Ison-Britannian hallitus suosittelee höyry-autoklaavausta 136-138:ssa celsiusasteessa vähintään 18 minuutin ajan. Näiden olojen pitäisi riittää inaktivoimaan sekä klassisen BSE:n että H- ja L-tyypin BSE-prionit. On huomioitava, että autoklaavaus ei ole tehokasta, ellei klaavauksessa ole käytetty liuotinvettä. Kestävät proteiinit eivät kuivissa oloissa inaktivoidu (Fichet ym., 2004). Prionit toki tuhoutuvat myös muilla mekanismeilla, kuten kahden tunnin fenolikäsittelyllä tai natriumhydroksidikäsittelyllä yhden tunnin ajan (Tateichi ym., 1991, Fichet ym., 2004).

3.2 Skrapi

Skrapi (engl. scrapie) on TSE-tauti, joka tarttuu lampaisiin ja vuohiin. Tauti lienee prionitaudeista pisimpään tunnettu, sillä se havaittiin ensimmäisen kerran jo 1700-luvulla. Taudin ensimmäisen havainnon ajankohtaa on vaikea todeta, sillä kuten Schneider kollegoineen (2008) kokoelma-artikkelissa toteaa, osa historiallisista lähteistä osoittaa vuoteen 1732, kun taas toiset vuoteen 1750. Skarpin tiedettiin liikkuvan tietyissä lammasroduissa, kuten merinolampaissa (Detwiler & Baylis 2002). Toisen maailmansodan jälkeen lampaiden liikenne ympäri maailmaa kasvoi, mikä johti skrapiin liittyvän tutkimuksen kasvuun (Hörnlmann ym., 2006). BSE:n

epidemia ja sen aiheuttama laaja tutkimus on innoittanut tutkijoita tarkastelemaan myös skrapin alkuperää ja mekanisme. Skrapin hoitoon ja tutkimukseen on kannustanut myös se, että sen on havaittu toimivan samanlaisella kertyvällä ja terveitä proteiineja muuntavalla mekanismilla kuten Alzheimerin tai Huntingtonin sairaus (Ross & Tabrizi 2011, Condello ym., 2022).

Skrapi on maailmanlaajuinen sairaus ja Suomessa se todettiin ensimmäisen kerran 2002. Kaikki klassisen skrapin tapaukset suomessa on todettu vuohilla. Suomessa oli käytössä skrapin-valvontaohjelma vuodesta 2004 eteenpäin, ja kun vuonna 2016 todettiin että suomessa skrapin todennäköisyys on erittäin alhainen, vapaaehtoinen valvontaohjelma lakkautettiin. Ihmisiin tartumisesta ei ole havaintoa, joten tauti ei sellaisenaan ole zoonoosi kuten BSE. Skrapin aiheuttavia prionimuotoja on erilaisia, ja niiden mukaan tauti jaetaan klassiseksi tai epätyypilliseksi skrapiksi. (Ruokavirasto 2022).

Skrapin inkubaatioaika on ainakin kaksi vuotta ja keskiarvillisesti sairastuneet yksilöt ovat 2–5-vuotiaita (Ruokavirasto 2022). Itämisaikaan vaikuttavat Sip-geeni (engl. scrapie incubation period gene) lampailla ja Sinc-geeni (engl. scrapie incubation gene) koehiirillä. Hunter työryhmineen (1989) havaitsi Cheviot-rotuisilla lampailla, että Sip-geenissä on kaksi alleelia: sA ja pA, jotka määrittelevät prionisairauden puhkeamista. Alleeli sA koodaa lyhyttä inkubaatioaikaa ja pA koodaa pitkää inkubaatioaikaa. Homotsygootilla sA Cheviot-lampaalla prionisairaus puhkesi nopeammin kuin pA homotsygoottisella verrokilla.

Skrapi tarttuu yleisimmin suuontelon kautta, mutta taudinaiheuttajia on kaikki infektoituneen eläimen jäännökset sekä esimerkiksi istukka, sylki ja jätökset. Lisäksi skrapin voi tarttua maastosta yli kaksi vuotta sen jälkeen, kun se on infektoinut maaperän (Seidel ym., 2007). Tartunta voi olla sekä vertikaalista istukan ja kohdun nesteiden vuoksi että horisontaalista karitsoimisen aikaan. Tällöin koko lauma on vaarassa infektoitua. (Touzeau ym., 2006) (Schneider ym., 2015). Suomen Ruokaviraston (2022) mukaan klassinen skrapin leviää ruuansulatuskanavan kautta emolta jälkeläiselle. Tartuttavuutta on osoitettu useissa kudoksissa kuten pernassa, selkäytimessä, aivoissa, nenän limakalvoilla, haimassa, istukassa, ruuansulatuskanavassa, maksassa, keuhkoissa, silmässä ja luuytimessä. Vastasyntyneet lampaat voivat saada tartunnan varhain emoltaan tai jo sikiönä kohdussa. Skrapin tarttuu eläimestä toiseen myös terveiden ollessa kontaktissa

sairaisiin. Paras tapa suojautua skrapia vastaan on tartunnan estäminen. Lisäksi sairastunut eläin pitää lopettaa välittömästi ja eristää muista lampaista, sillä tauti herkästi on tarttuva. (Detwiler & Baylis 2002). Skrapi voidaan todeta sienimäisestä aivokudoksesta ja/tai PrP^{Sc}-proteiinin muodon havaitsemisesta aivoissa (Hörnlmann ym., 2006)

Skrapin prionit kuuluvat lymfotroopisiin prioneihin. Saapuessaan ruuansulatuselimistöön skrapi tunkeutuu nopeasti imunesteeseen ja vereen enterosyyttien ja M-solujen (engl. microfold cells) avulla (Donaldson ym., 2012). Skrapin prionit replikoituvat ensimmäisen kerran imukudoksessa, joka sijaitsee suolistossa (Andreoletti ym., 2000). Replikoitumisen jälkeen prionit kertyvät pernaan, imusolmukkeisiin ja nielurisoihin kuukausiksi ennen siirtymistä aivoihin. Sairastuneet eläimet voivat levittää prionisairautta kenenkään tietämättä kuukausia. (Race ym., 1992, Muramatsu ym., 1994).

Skrapin oireet voidaan jakaa neljään osaan. Aluksi lampaiden käyttäytymisessä voidaan havaita muutoksia, kuten hermostunut ja pelokas käytös, aggressiivisuus, liikkeiden hitaus ja jälkijättöisyys sekä alakuloisuus. Toisessa vaiheessa villassa ja ihossa tapahtuu ärsyntyä. Lampaat pyrkivät hieromaan itseään esimerkiksi aitoja vasten. Kylkiä hangataan, ja sarveikkaat eläimet käyttävät tähän jopa sarviaan. Lampaat narskuttelevat hampaitaan hieroessaan itseään sekä yrittävät rapsuttaa itseään takajaloilla. Myöhemmin villaa irtoaa lampaista ja niiden iho on ärtynyt ja vahingoittunut. Kolmas oirekuva on asennon ja liikkeiden muutokset. Lampaat saattavat tärähtää ja esittää epätavallisen korkeaa askellusta takajaloistaan. Lampaat kärsivät vakavista kordinaatiohäiriöistä ja kompastelevat. Loppuvaiheessa takajalkojen voima katoaa ja lampaat eivät pysty enää seisomaan. Neljännen vaiheen oireet ovat nopea painon putoaminen ja kuolema. (Scottish Government 2018).

Klassisen skrapin patogeenisuus riippuu kahdesta tekijästä: prioniproteiinia koodaavasta PRNP-genotyypistä ja erityisesti prionin laskostumista määrittävistä geeneistä. Prionien leviäminen erityisesti imusuonistoon vaikuttaa sen potentiaaliin levittää skrapia. (Greenlee 2018).

Lampailla on PRNP-genotyypissä kolme polymorfiaa, jotka vaikuttavat alttiuteen saada klassinen skrapi. Kodoneissa 136, 154 ja 171 tapahtuneet polymorfiat

vaikuttavat taudin saamiseen. Kodonissa 136 valiini (V) on riskitekijä, alaniini (A) on suojaava tekijä. Kodonissa 154 arginiini (R) on riskitekijä ja histidiini (H) suojaava. (Goldmann ym., 1990) (Laplanche ym., 1993) Kaikista eniten taudinkuvaan vaikuttaa kodoni 171, jonka muutokset vaikuttavat skrapiiin, esimerkiksi QQ171 (glutamiini) altistavasti ja RR171 (arginiini) suojaten (O'Rourke ym., 1997). Haplotyyppi ARR suojaa eniten skrapia vastaan.

Skrapin genetiikkaa on tutkittu paljon ja skrapiiin on liitetty useita erityyppisiä polymorfioita kuten lysiini (K)171, joka aiheuttaa pidentynyttä itämisaikaa tautiin (Greenlee ym., 2012). Altistuminen voi myös varioida riippuen siitä, mitä kautta skrapia tartutetaan koe-eläimiin. Genotyypin KK171 omaavat ovat alttiita klassiselle skrapille kallonsisäisen tartunnan kautta mutta eivät sairastu suun kautta tapahtuvasta tartuttamisesta (Cassmann ym., 2019). Tutkimusten näyttö osoittaa, että genotyyppi KK171 voi mahdollisesti estää skrapia läpäisemästä ruuansulatuskanavan limakalvoa.

Koska genotyyppi arginiini-171(171R) eli ARR-alleeli suojaa skrapielta, sitä on pyritty tietoisesti lisäämään lammaspopulaatioissa. Gonzálezin ja kollegoitten (2014) tutkimuksessa määriteltiin polymorfian vaikutusta lampaiden sairastumiseen. Tutkimuksessa valittiin lampaita, joiden valiinin (V) ja metioniinin (M) genotyypit vaihtelevat kodonissa 171 muodostaen genotyypit VRQ/VRQ, VRQ/ARQ ja ARQ/ARQ kun lammas on aina homotsygootti glutamaatin (Q) suhteen. Sairastuneilla lampaille havaittiin prionikertymiä lymforetikulaarisessa järjestelmässä ja ruuansulatuskanavan osissa. Tulos oli päinvastainen, kun heterotsygotia oli arginiinin (R) kodonissa 171 (genotyyppi VRQ/ARR), jolloin prioneita kertyi lymforetikulaariseen järjestelmään hyvin vähän ja pitkällä inkubaatioajalla. Kaikille lampaille annettiin suun kautta infektoituneen lampaan aivojen homogenaattia. Huolimatta eroista taudinkuvassa, kaikki eläimet saivat taudin, genotyyppi VRQ/VRQ nopeimmin ja genotyyppi ARQ/ARR hitaimmin. Genotyyppi ARR/ARR ei tutkimuksen aikajaksolla vielä kehittänyt sairastumisen oireita. Näillä lampaille havaittiin myös poikkeava pitoisuus prioneita lymforetikulaarisessa järjestelmässä. Sairastuneilla lampaille kertymistä todettiin lähellä aivojen verisuoniverkosta alueella, jossa aivoesteen läpäisevyys on korkeampi. Lisäksi prioneita havaittiin enteerisessä ja autonomisessa hermostossa sekä selkäytimessä, minkä vuoksi on todennäköistä, että prionit kulkeutuvat veren

kautta. ARQ/ARR lampaiden aivoissa havaittiin prionien jakautuneen laajemmalle alueelle. Tiedeyhteisössä on myös havaittu genotyypin ARQ/ARR olleen suojaava tekijä prionien kertymistä vastaan (Greenlee ym., 2016).

Skrapitutkimuksissa vaihtelee infektoivan annoksen määrä, mikä osaltaan voi vaikuttaa tuloksiin. Eläimen genotyypillä on vaikutusta lymforetikulaarisen järjestelmän prionimäärälle, mutta ei välttämättä vaikutusta taudin lopputulokseen. Lopullinen tautikuva on sekoitus sekä lampaan genotyyppiä että tartunnanlähdeä (González ym., 2014). Kuten perinteisesti harvinaisten sairauksien kohdalla, sairastuminen on monen geenin yhteisvaikutuksen tulos.

Vuohilla skrapia on tutkittu vähemmän. Maailmanlaajuisesti noin 40 aminohappovarianttia on yhdistetty skrapiaan vuohilla. PRNP-geenilokusta kohtaan on löydetty myös ainakin 16 silent-mutaatiota (Papasavva-Stylianou ym., 2011, Acín ym., 2013). Vuohilla altiota skrapiaan aiheuttaa esimerkiksi geenimuoto I142M, jossa isoleusiini on muuttunut metioniiniksi (Goldmann ym., 1996).

Skrapi jaetaan kahteen tyyppiin: klassiseen ja epätyypilliseen. Laboratoriokokeissa on havaittu yli 20 eri tekijää, jotka voivat toimia skrapissa taudinaiheuttajina (Bruce ym., 1991). Skrapi voidaan tyypitellä itämisajan sekä aivokudoksen muutoksien (engl. the lesion profile) perusteella. On merkityksellistä kuitenkin tietää, että skrapitutkimukset suoritetaan useimmiten hiirillä, joten tuloksia ei voida suoraan yleistää lampaisiin ja vuohiin (Hörnlimann ym., 2006). Houstonin ja kumppaneiden (2003) tutkimuksessa tartutettiin lampaaseen sekä skrapi että BSE, ruuansulatuskanavan kautta, jolloin havaittiin, että oirekuva oli hyvin samankaltainen molemmissa tapauksissa. On merkityksellistä tutkia samankaltaisen oirekuvan myötä, onko sairastuneessa yksilössä kyseessä BSE vai skrapi, sillä skrapi ei tartu ihmiseen toisinkuin BSE, joka ihmisessä tunnetaan Creutzfeldt–Jakobin taudin varianttina. Nykyään on olemassa keinoja selvittää, kumpi prionisairaus on kyseessä käyttämällä hiiriperusteista strain-tyypitystä esimerkiksi Western blotting -analyysin avulla (Jeffrey ym., 2001).

Klassinen skrapi ja epätyypillinen skrapi eroavat merkittävästi toisistaan. Epätyypillinen skrapi iskee yleisemmin vanhempiin lampaisiin ja vuohiin, siksi sen arvellaan liittyvän fenotyyppiin muutoksiin (Greenlee 2018). Epätyypillisessä skrapissa leviämisen reitti muistuttaa enemmän ihmistäutia sporadista Creutzfeldt–

Jakobin tautia, sillä se johtuu genomien spontaaneista muutoksista. Epätyypillinen skrapi havaittiin ensimmäisen kerran 1998 Norjassa. Tämän vuoksi sairautta kutsutaan kirjallisuudessa myös lyhenteellä Nor-98 (Ruokavirasto 2022).

Epätyypillinen skrapi eroaa klassisesta monella eri aspektilla kuten kliinisten oireiden, molekulaarisen muodon ja leviämisen kannalta. Tutkimuksissa on havaittu epätyypillisen skrapin olevan eri alkuperää kuin klassisen (Fediaevsky ym., 2008), tapahtuvan spontaanisti ja/tai infektoivan erittäin huonosti (McIntyre ym., 2008). Epätyypillinen skrapi vaikuttaa pikkuaivoihin sekä aivokuoreen ja klassinen skrapi ydinjatkeeseen (Moore ym., 2008). Infektoitumista on vaikea havainnollistaa ääreiskudoksessa tai imukudoksessa. Se voidaan kuitenkin havainnoida esimerkiksi luulihaksista (Andréoletti ym., 2011).

Epätyypillinen skrapi on todettu sekä lampailta että vuohilla. Epätyypilliseen skrapiin liittyy polymorfia kodonissa 141 ja 154. Kohonnut riski saada epätyypillinen skrapi on haplotyypillä AF141RQ (Saunders ym., 2006). Kuitenkaan genotyyppi ARR, joka suojaa klassista skrapia vastaan, ei näyttäisi suojaavan epätyypillistä skrapia vastaan (Bosschere ym., 2007).

Letaalina aivosairautena skrapia on tutkittu paljon ja myös mahdollisuutta lajienväliseen tartuttamiseen. Lajien väliset erot voivat muodostaa esteen prioniproteiinin infektoitumiselle. Esteet voivat estää tartunnan kokonaan tai pidentää itämisaikaa yli yksilön eliniän. Ihmisten potentiaalia saada eläinperäinen prionitauti on tutkittu transgeenisellä hiirellä, johon on insertoitu ihmisen PRNP. Toistaiseksi ihmisellä on leviämistä skrapiin, mutta tauti on saatu tartutettua useisiin muihin eläimiin. Esimerkiksi amerikanpeltomyyrään (*Microtus pennsylvanicus*) ja pesukarhuihin (*Procyon lotor*) on onnistuttu tartuttamaan skrapi. (Hamir ym., 2005, Carlson ym., 2015).

Osa tutkimusyhteisöstä uskoo skrapin aiheuttaneen BSE:n, koska lampaiden jäännöksiä syötettiin lehmille (Wilesmith ym., 1988). Tämä hypoteesi on kuitenkin kumottu tutkimuksissa, joissa karjalle syötetystä lampaiden prionimateriaalista ei ole puhjennut BSE (Cutlip ym., 2001). Lisäksi kallonensisäisen rokotuksen aiheuttama suora tartunta ei johda BSE:hen ja taudit voidaan erottaa prioniproteiini PrP^{Sc}:n erilaisella molekyyliprofiililla ja kerrostumisella. (Cutlip ym., 1994,

Konold ym., 2006, Bolea ym., 2017). Tartunnan mahdollisuutta ei kuitenkaan voi täysin poissulkea.

3.3 *Hirvieläinten näivetystauti*

Hirvieläinten näivetystauti (engl. chronic wasting disease, CWD) kuuluu samaan eläinten aivotautiryhmään kuin BSE ja skrapi. CWD:tä tavataan nykyisin valkohäntäkauriilla (*Odocoileus virginianus*), mustahäntäkauriilla (*Odocoileus hermionus*), tunturipeuralla (*Rangifer tarandus tarandus*), saksanhirvellä (*Cervus elaphus*), kanadanhirvellä (*Odocoileus hemionus*) ja hirvellä (*Alces alces*).

Tautia havaittiin ensimmäisen kerran Yhdysvalloissa Coloradon ja Wyomingin alueella vuonna 1967 mustahäntäkauriissa. Prionisairaus on sittemmin levinnyt laajemmalle alueelle Pohjois-Amerikassa, ja nykyisin tapauksia esiintyy myös Kanadan puolelle. CWD:tä tavataan Pohjois-Amerikassa 29 osavaltiossa ja Kanadassa kahdessa provinssissa. Tautia esiintyy Pohjois-Amerikassa sekä tarhatuilla että luonnonvaraisilla eläimillä. Tautia on todettu myös Etelä-Koreassa Amerikasta tuotujen hirvieläinten seurauksena. (CDC 2023).

Vuonna 2016 ensimmäiset eurooppalaiset tapaukset löydettiin Norjasta. Löydös tehtiin tunturipeurasta Nordfjellan alueella, ja se käynnisti CWD:n seurannan Norjassa. Tunturipeurapopulaatiosta löytyi useita CWD-yksilöitä ja koko lauma hävitettiin. Vuonna 2020 havaittiin uusi tartunta tunturipeurapopulaatiossa Hardangerviddassa, alle 100 kilometrin päässä Nordfjellasta. Tunturipeurojen lisäksi Norjassa on löydetty tartuntoja myös hirvistä ja saksanhirvistä. Koska Norjassa käynnistettiin suuret seurantakampanjat, myös Suomessa ja Ruotsissa sekä Puolassa ja Baltian maissa käynnistettiin hirvieläinten tautiseuranta. Norjan tunturipeuroissa levinnyt tautimuoto oli CWD-prioni, joka muistutti pohjoisamerikkalaista tautia. Tämä muoto erosi Norjan, Ruotsin ja Suomen hirvistä sekä Norjan saksanhirvistä löydettyistä prioneista. Suomessa ja Ruotsissa löydettiin iäkkäistä hirvistä TSE-tautia. (Ruokavirasto 2023)

Suomessa on todettu kolme TSE-tapausta. Kaikki tapaukset ovat olleet vanhoja ja huonokuntoisia naarashirviä. Hirvet löytyivät kohtalaisen välimatkan päästä toisistaan Kuhmosta, Kyyjärveltä ja Laukaalta. Pohjoismaiden eläinten sairaus poikkeaa joltain osin CWD:stä, minkä vuoksi pohjoismaisista hirvistä ei epäillä

CWD:tä, vaan muuta TSE-sairautta. (Ruokavirasto 2023). Tutkimukset ovat kuitenkin kesken ja on epäselvää, onko hirvissä ja saksanhirvessä ilmenevä TSE-tauti CWD:n epätyypillinen muoto. Suomen CWD-tapaukset eroavat Norjan tai Pohjois-Amerikan tapauksista esimerkiksi hermokudoksen tuhoutumisen ja prionien ominaisuuksien myötä (Sun ym., 2023). Tämän vuoksi voidaan olettaa, että prionitauti on kehittynyt spontaanisti eri populaatioissa ja eroaa Pohjois-Amerikan tapauksista.

CWD:stä on havaittu useimpia isomuotoja (engl. strains). Vaihtelua näiden muotojen välillä tapahtuu itämisajankohdan, kliinisten oireiden, keskushermostoon kohdistuvien solumuutoksien ja biokemiallisten ominaisuuksien perusteella. CWD:n muotoja on löytynyt esimerkiksi norjalaisista hirvistä (Pirisinu ym., 2018) sekä saksanhirvestä (Tranulis ym., 2021).

Taudin oirekuvaan liittyy sen hidas eteneminen ja mahdollisesti tästä syystä sitä ei ole tavattu alle vuoden ikäisillä vassoilla. Johnson ja kollegat (2011) tutkivat kliinistä oirekuvaavaa CWD-peurasta ja sen riippuvuutta yksilön genotyyppiin. Peurojen taudin eteneminen oli hienovaraista ja vaihtelevaa. Oireet muistuttavat mustahäntäkauriin oireita. Ensimmäiset oireet olivat normaalin pelkotilan häviäminen, ruokasuhteen muuttuminen, kaareutuva selkä, heikkous ja ataksia takajaloissa. Yleisin oire oli selän kaareutuminen. Nämä oireet olivat taudin alkuvaiheessa nopeasti ohimeneviä. Tämä vaihe sairautta kesti neljästä kuukaudesta reiluun vuoteen. Kliinisten oireiden pahentuminen aiheutti laihtumista, ruokahaluttomuutta ja varovaisuuden häviämistä. Oireet pahentuivat skrapin tyyppisesti hampaiden narskutteluun, jatkuvaan juomiseen ja nielemisvaikeuksiin. Lopulta oireisiin kuului pahentunut ataksia, pään tärinä, nielemisvaikeudet, koordinaatiokyvyn heikkeneminen, horrosmainen unenomainen tila ja närästyksen kaltainen tila, jossa takaisin ruokatorveen nousee mahalaukusta nestettä tai ruokaa. Yhdellä eläimellä tavattiin myös voimakkaampaa virtsaneritystä. Kliinisistä oireista ei havaittu muutoksia eri PRNP-genotyypeillä, mutta heterotsygoottien eläinten sairaus eteni nopeammin.

CWD-tartunta selviää hirvieläinten aivoista. Jo varhaisessa vaiheessa ydinjatkeen sienimäinen kudos kertoo prionisairaudesta. Hirvieläinten aivoihin muodostuu amyloidiplakkeja. Tauti voidaan varmuudella todentaa vain kuolleesta eläimestä. Näytteenä tarvitaan osa aivorunkoa ja pään imusolmukkeita. (Ruokavirasto 2023).

Hirvieläinten prioniproteiinien tehtävä soluissa on toistaiseksi tuntematon, mutta knockout-hiirillä ja -karjalla prioniproteiinia tuottava geeni on poistettu, ja tutkimuksissa havaittiin, että se ei ole eläimelle letaalia (Haley & Hoover 2014). CWD:n genetiikkaa tutkimalla on saatu selville vain 16 mahdollista polymorfiaa 256 aminohapon avoimen lukukehyksen PRNP-geenin kolmannessa eksonissa (Robinson ym., 2012). Kuten monissa prionisairauksissa, osa näistä polymorfioista toimii suojaavana tekijänä tautia vastaan tai sen hidastajana.

Valkohäntäkauriilta on tunnistettu neljä polymorfiaa: Q95H, G96S, A116G ja Q226K. Näistä kolme on usein edustettuina sairaisissa eläimissä: 95Q, 96G, 116A (Robinson ym., 2012). Nämä kolme polymorfiaa ovat kuitenkin erittäin harvinaisia luonnon valkohäntäkauris-populaatioilla. Mielenkiinnon kohteena on myös 96S-alleeli, joka näyttäisi pidentävän taudin itämisaikaa reilusti normaali-alleelia enemmän. Lisäksi hiiritutkimuksissa havaittiin 96S-alleelin heikentävän infektiota ja homotsygoottina estävän sen kokonaan. (Johnson ym., 2011).

Hirvellä ja kanadanhirvellä ei ole löydetty yhtä paljon CWD:lle altistavia alleleja. Kanadanhirven alleeli 225F tuottaa pitkän itämisaajan tautiin verrattuna 225S homotsygoottiin alleleihin. Lisäksi 225F on luonnonpopulaatioissa harvainen. Todennäköisyys CWD-taudille oli 225S-alleelilla 30 kertaa suurempi kuin 225F-alleelilla (Jewell ym., 2005). Metioniini homotsygotia kodonissa 132 on hirvellä altistava tekijä CWD:lle (O'Rourke ym., 2007).

CWD:n yhteys skrapiiin on kiistaton, sillä niissä on samankaltaisia piirteitä TSE-tautina. Koska esimerkiksi tartunta, itäminen ja patologiset muutokset muistuttavat toisiaan, voidaan tutkimuksien tuloksia jollain tasolla yleistää myös CWD:n ja skrapin osalta toisiinsa. CWD infektoi eläimen ruuansulatuskanavan epiteelin kautta ja kertyy nopeasti imusolmukkeisiin, jotka sijaitsevat ruuansulatusjärjestelmän läheisyydessä, kuten nielurisoihin (Sigurdson ym., 2002). Imusolmukkeiden itukesuksista lähtevät kuidut saattavat toimia prioneita keskushermostoon siirtävinä vektoreina. Vatsaonteloon asti ulottuvasta vagushermosta, jonka pää sijaitsee obeksissa ydinjatkeessa, on löydetty prioneita sekä vakuuloitunutta hermokudosta. Prioneiden kerrostuminen keskushermostoon laukaisee lopulta sairauden kliiniset oireet. (Spraker ym., 2004, Fox ym., 2006).

CWD voi levitä eläinten eritteiden ja ympäristön kautta. Tämä on todennäköinen syy myös sille, miksi sairaus on edennyt niin nopeasti ja laajasti Pohjois-Amerikassa. Hajoavat ruhonosat ja eritteet tartuttavat eläimiä, vaikka sairastuneet eläimet eivät olisi enää läsnä (Miller ym., 2004). Sylki havaittiin kaikista tartuttavammaksi, mutta myös verensiirto sairaasta eläimestä terveeseen siirsi prionitautia. (Mathiason ym., 2006, 2009). Kuten skrapikin, myös CWD voi tarttua saastuneesta maaperästä. Prionien uskotaan sitoutuvan maaperään. Smith kollegoineen (2011) kokoelma-artikkelissa tiivistää, että prionien selviämiseen maassa vaikuttaa esimerkiksi sen kulkeutuminen maankaltaisessa huokoisessa väliaineessa ja maaperän hiukkasten mukana, sen suojautuminen kemialliselta tai fyysiseltä hajoamiselta, maankäytön muutokset, eläinten kosketuspinta maahan sekä muutokset proteiinin laskostumisessa. Prionit sitoutuvat nopeasti ja jäävät maa-aineksen pinnalle, jossa ne helpommin päätyvät uuteen eläimeen. Prionit voivat säilyä maaperässä vuosia. Prionit sitoutuvat helpoiten montmorilloniittisaveen tai kvartsiin, ja on näyttöä korrelaatiosta maaperän koostumuksen ja CWD-tartuntojen kanssa (Walter ym., 2011). Prionit tarttuvat Prizkowiin ja kollegoitten (2018) tutkimuksen mukaan myös puun, kivien, muovin, lasin, ruostumattoman teräksen, alumiinin, messingin ja sementin pintaan. Nämä materiaalit sitovat, säilyttävät ja lopulta vapauttavat prionit. Myös maaperän kasvit voivat ottaa prioneita sisäänsä ja siirtää niitä esimerkiksi kasvin lehtiin, joka altistaa uudet hirvieläimet riskiin (Prizkow ym., 2015). Tauti voi siis levitä tehokkaasti ruokintapaikkojen läheisyydessä. Muiden hirvieläinten TSE-tautien leviämismekanismeja ei ole toistaiseksi tutkittu.

Suomessa hirvieläinten ja porojen TSE-tauteja on tutkittu vuodesta 2003. Seurantaohjelmassa oli vuosina 2018–2020 mukana noin 3000 hirvieläintä. Epäilyttävien tapauksien, kuten sairaiden ja itsestään kuolleiden hirvieläinten, seuranta jatkuu edelleen. Kansalaisen on edelleen velvollisuus ilmoittaa epäilyttävistä kuolleista hirvieläimistä Ruokavirastoon. Suomessa maksetaan myös metsästyseuroille vuotuisia palkkioita näytteenottoon lähetetyistä päistä. (Ruokavirasto 2023).

Ottaen huomioon taudinkuvan ja sen mahdollisen epidemiavaikutuksen on olennaista tutkia CWD:n tarttuvuutta muihin eliöihin. CWD on saatu tarttumaan esimerkiksi jyrsijöihin (Rodentia) (Heisey ym., 2010), kissoihin (*Felis catus*)

(Mathiason ym., 2013) ja kädellisiin (Primates) (Race ym., 2009). Toistaiseksi hiiritutkimuksissa on havaittu ihmisen alleelia ilmentävällä hiirellä lajienvälinen este taudinleviämiseen (Kong ym., 2005).

CWD:n ja muiden TSE-tautien tulevaisuuden tutkimus keskittyy entistä parempaan testaamiseen sekä taudin ominaisuuksien tunnistamiseen. Rokotuksen kehittäminen prioneita vastaan on haastavaa, sillä normaalit prioniproteiinit ovat merkittäviä tekijöitä solujen toiminnan kannalta ja rokotteesta syntynyt immuunireaktio voisi alkaa hyökätä normaaleja prioneita vastaan. Esimerkiksi *Salmonella*-virusta on käytetty vektorina hirvieläimiin tuottamaan immuunivaste. Tällöin lupaavasta kokeesta huolimatta eläimet sairastuivat, mutta taudin itämisaika piteni (Gonï ym., 2015). Pilonin tutkimusryhmineen (2013) suorittamassa kokeessa suun kautta annettu rokote sisälsi prioniproteiinin sekvenssejä, joiden tiedettiin hidastavan taudinkulkua. Kahdeksan viikon jälkeen rokotuksesta eläimet altistettiin PrP^{Sc} proteiineille. Kaikki eläimet sairastuivat, mutta rokotettujen eläinten taudinkehitys kesti huomattavasti pidempään. Toistaiseksi kuitenkin ympäristön siisteys ja erityisesti jätösten ja ruhojen hävittäminen maaperästä on tärkein mekanismi vähentää tartuntoja (Haley & Hoover 2015).

4 IHMISTEN PRIONISAIRAUDET

Prionitaudit ihmisillä ilmenevät sattumanvaraisesti kuten Creutzfeldt–Jakobin sairaus (Creutzfeldt–Jakob disease, CJD), perimässä kuten Gerstamann–Sträussler–Scheinkerin (GSS) syndrooma tai hankittuna kuten kuru tai erilaiset variantit Creutzfeldin–Jakobin taudista. Ihmisillä prionitaudit ovat äärimmäisen harvinaisia ja vuosittain alle 2 ihmistä sairastuu miljoonasta. Esimerkiksi Yhdysvalloissa 330 miljoonan ihmisen populaatiossa 400 ihmistä saa prionitaudin vuodessa (Maddox ym., 2015). Satunnaisessa prionitaudissa PrP^C:n konformaatio muuttuu sattuman kautta PrP^{Sc}-muodoksi. Kaikista prionitaukeista spontaanit laskostumisvirheet aiheuttavat 80–95 % tapauksista (Puoti ym., 2012). Geneettisessä sairastumisessa yksilön perimään kohdistuu mutaatioita normaalia prionia koodaavaan geenin PRNP-sekvenssiin, minkä vuoksi geeni alkaa ilmentämään letaalia muotoa proteiinista. Tällaisia tapauksia sairastuneista on 10–15 %. Harvinaisin tapausryhmä on hankittu prionisairaus, joka on alle 10 % tapauksista, jolloin yksilön hermostoon pääsee väärin laskostuneita PrP^{Sc}-prioneita, jotka alkavat häiritsemään PrP^C:n laskostumista.

4.1 Sattumanvarainen Creutzfeldt–Jakob

Sattumanvarainen eli sporadinen Creutzfeldt–Jakobin tauti (engl. sporadic Creutzfeldt–Jakob, sCJD) on tauti, joka tappaa keskimäärin kuuden kuukauden päästä tartunnan saamisesta. Vuoden kuluttua sairastuneista 85–90 % ovat kuolleet. Suurin osa sairastuneista on keskimäärin 55–75-vuotiaita. (Puoti ym., 2012).

sCJD:n oireisiin kuuluu olennaisesti histopatologiset muutokset aivoissa, joihin kuuluu hermosolujen vähentyminen, vakuolisaatio ja PrP^{Sc}:n kertymisen aiheuttamat amyloidiplakit. Prionitaudin diagnosointiin tarvitaan perinteisesti proteaasi-resistenssin PrP^{Sc}:n tunnistaminen immunohistokemian tai Western blotting -tekniikan avulla. sCJD diagnosoidaan oirekuvan ja aivoihin kohdistuvien mittauksien avulla, joihin lukeutuu esimerkiksi elektroenkefalografia (EGG) ja aivojen magneettikuvaus (MRI).

Perinteisesti sCJD oireilee nopeasti kehittyvänä dementiana, joka ilmenee käyttäytymisen häiriöinä, ataksiana eli haparoimisena, motorisina vaikeuksina ja lopulta myokloniana, tahattomana lihasnykimisenä (Brown & Mastrianni 2010, Puoti ym., 2012). Kognitiiviset oireet ovat ensimmäiset oireet, ja niitä seuraa pikkuaivojen rappeutumisen aiheuttamat oireet, kokonaisvaltaiset fyysiset oireet sekä käyttäytymisoireet. Yleisoireita ilmenee kolmanneksella sCJD:n sairastuneista. Näitä oireita on vaikea tunnistaa ja erottaa muista sairauksista juuri prionisairaudeksi. Oireet, kuten väsymys, muutokset ruokailutottumuksissa ja päänsärky, viittaavat myös moneen muuhun sairauteen. Kiinnostavaa on, että Boesenberg työryhmineen (2005) havaitsi, että jos potilas sairastuu sCJD:hen alle 50-vuotiaana, hänelle kehittyy enemmän psykiatrisia oireita kuin yli 50-vuotiaille. Käyttäytymisoireet ovat ensimmäisiä oireita viidenneksellä potilaista. sCJD tuhoaa aivojen osa-alueita, ja sen oireet muistuttavat monien muiden sairauksien oireita. Monet potilasta ovat jo toisella kolmanneksella taudinkehityksessä ennen kuin he saavat oikean diagnoosin. Osa tiedeyhteisöä kutsuu sCJD:tä suureksi esittäjäksi (engl. Great Mimicker) koska se muistuttaa niin hyvin muiden sairauksien oirekuvaa. (Brown ym., 1986, Rabinovici ym., 2006).

Prionitauti sCJD:n taudinkuva riippuu kahdesta tekijästä, joista ensimmäinen on PRNP-geenin kodonin 129 polymorfia metioniinin tai valiinin suhteen. Toinen tuntomerkki on PrP^{Sc}:n molekulaarinen paino, kun se on hajonnut osittain K-proteasin vuoksi ja ajettu Western blotting -analyysiin. Tyypin 1 prionin molekyylipaino on 21 kilodaltonia (kDa). Tyypin 2 prionien paino on 19 kDa. Nämä tekijät vaihtelevat genomissa ja mahdollistavat kuusi eri kombinaatiota geenistä (MM1, MV1, VV1, MM2, MV2 ja VV2) ja näiden kombinaatioiden ilmeneminen vaihtelee. Kliinisten ja neuropatologisten ominaisuuksien vuoksi nämä muodot ilmaistaan usein seuraavasti: MM1/MV1, VV1, VV2, MV2, MM2-kortikaalinen ja MM2-talaminen. MM1/MV1 ovat ominaisuuksiltaan lähes samanlaisia ja yleisin muoto sairaudesta kattaen lähes 40 % tapauksista. Tämä muoto aiheuttaa nopeasti kehittyvän dementian ja myokoloniksen. VV2 on toiseksi yleisin muoto noin 15 %:lla kaikista tapauksista, ja se tuottaa nopeasti ataksian. MV2 on kolmanneksi yleisin ja kehittyy reilussa vuodessa eli hitaammin kuin muut muodot. MM2-talaminen aiheuttaa joskus niin kutsutun sporadin fataalin insomnian, koska se on samantyyppinen oirekuvaltaan kuin perinnöllinen fataali insomnia. Joillakin potilailla on usean tyyppisiä prioneita samanaikaisesti kehossa,

mutta lääketieteellinen luokittelun soveltaminen on vielä epäselvää, sillä diagnoosin tueksi tarvitaan aina aivokudosta. (Puoti ym., 2012).

4.2 *Perinnölliset tautimuodot*

Perinnölliset prionisairaudet jaetaan perinteisesti kolmeen sairauteen patologisten ominaisuuksien mukaan: perinnölliseen Creutzfeldt–Jakobin tautiin, Gerstmann–Sträussler–Scheinkerin syndroomaan ja fataaliin insomniaan. Tämä jako tapahtui kuitenkin ennen prionigeenin PRNP:n tunnistamista. Lloydin ja kollegoitten (2013) mukaan suurin osa mutaatioista, jotka aiheuttavat prionitaudin, ovat missense-mutaatioita. Pienempi osa on oktapeptiditoistojaksojen insertio-mutaatioita ja viisi spesifiä stop-kodoni –mutaatioita. Mutaatioalkuperä-teoriaa tukee myös se, että yli 60 %:lla geneettisen prionitaudin omaavista ihmisistä ei ole suvussa prionisairauksia. Toisaalta prionitautisuvuista löytyy muita neurologisia sairauksia (Kovács ym., 2005). Perinnölliset prionitaudit ovat vaikeita diagnosoida, sillä potilaiden monipuolisuus ja erilaiset elämäntilanteet vaikeuttavat oikean diagnoosin antamista. Lisäksi monet muut sairaudet, kuten Alzheimerin tauti, Huntingtonin tauti ja psyykkiset sairaudet, muistuttavat oirekvaltaan selvästi prionivälitteisiä perinnöllisiä sairauksia (Brown ym. 2010, Llood ym. 2013).

4.2.1 Perinnöllinen Creutzfeld–Jakobin tauti ja Gerstmann–Sträussler–Scheinkernin syndrooma

Yleisin geneettinen prionisairaus on perinnöllinen Creutzfeldt–Jakobin tauti (engl. familiar Creutzfeldt–Jakob disease, fCJD). Tämän sairauden aiheuttaa yli 20 erilaista PRNP-mutaatiota. Nopeasti etenevä dementia ja motoriset vaikeudet ovat yleisiä fCJD:n oireita (Brown & Mastrianni 2010). Potilaiden oireet eivät merkittävästi poikkea sCJD:n oirekuvasta.

Perimässä oleva Gerstmann–Sträussler–Scheinkern syndrooma (GSS) kehittyy prionisairaudelle tyypillisesti hitaasti aiheuttaen Parkinsonin taudin kaltaisia oireita. 12 PRNP-geenin mutaatiota aiheuttaa GSS:n. Tavallisesti tauti itää pitkään hermostossa, mutta toisaalta on ollut myös tapauksia, missä sairaus on edennyt hyvin nopeasti. Nuorin GSS:n sairastunut oli 13-vuotias, jolloin sairaus eteni kahdessa vuodessa kuolemaan. Rogaeva työryhmineen (2006) tutki kyseisen potilaan oireita, joihin kuului esimerkiksi ahdistus ja paranoia sekä puhevaikeudet,

joita hän kompensoi käyttämällä silmäripsiään kommunikointiin. Hänen aivoistaan löydettiin poikkeavan paljon valkoista materiaa magneettikuvissa. Usein sairaus puhkeaa 50-vuoden iässä, mutta mahdollisuus sen puhkeamiseen on kahdestakymmenestä seitsemäänkymmeneen vuoteen. GSS muistuttaa Creutzfeldt–Jakobin tautia, minkä vuoksi se helposti diagnosoidaan väärin.

4.2.2 Fataali perinnöllinen insomnia

Fataali familiaalinen insomnia (engl. Fatal Familial Insomnia, FFI) on hyvin harvinainen perimässä oleva prionitauti, joka johtuu yhdestä PRNP-pistemutaatiosta, jossa happo on vaihtunut asparagiiniksi kodonissa 178 prioniproteiinin geeniä (D178N). Sama mutaatio havaitaan myös fCJD:ssä (Gambetti ym., 1995). Sairauksia erottavat kuitenkin erilaiset genotyypit metiooni-valiini polymorfiassa kodonissa 129 (joko 129M tai 129V). Metioniini kodonissa 129 aiheuttaa FFI:n, kun taas valiini aiheuttaa fCJD:n (Gambetti ym., 1995). Sukupuissa voi esiintyä yhtäaikaaisesti sekä FFI:tä että fCJD:tä (McLean ym., 1997). Potilaat voivat olla polymorfioiden suhteen homotsygootteja tai heterotsygootteja, ja se vaikuttaa sairauden etenemisnopeuteen vaikuttamalla nopeuteen, jolla normaali PrP^C muuttuu PrP^{Sc}:ksi (McLean ym., 1997).

Sairastuminen tapahtuu perinteisesti lähellä keski-ikää, ja oirekuvaan kuuluu aluksi vaikea insomnia eli unettomuus useiden kuukausien ajan. Potilailla voi esiintyä myös dysautonomiaa, kuten kontrolloimatonta hikoilua, takykardiaa eli sydämen tiheälyöntisyyttä ja vaikeita kuumetiloja. Motoriset ja kognitiiviset ongelmat, kuten tasapainon menetys ja muistiongelmat, alkavat sairauden myöhemmissä vaiheissa. Prionitaudin edetessä potilaissa ilmenee vakavia neurologia oireita (engl. pyramidal signs), kuten halvaustiloja ja refleksien katoamista, jotka implikoivat kortikospinaaliradan eli liikehermoradan vahingoittumista. (Krasnianski ym., 2008). Keskimäärin sairauteen menehtyy 8–72 kuukaudessa pitkäaikaisen unettomuuden vuoksi (Montagna 2005).

Neuropatologisesti FFI aiheuttaa talamuksessa hermosolujen vähentymistä ja kehon omien korjausmekanismien toimimattomuutta. Talamuksen neuronitiheyden lasku vaikeuttaa nukkumista sillä talamus estää tarpeettomia aistiärsykeitä aktivoimasta aivokuorta unen aikana. Vakuolisaatiota ei tapahdu samalla mittakaavalla kuin muissa prionisairauksissa. Proteaasiresistenssi PrP^{Sc} kertyy eri

tavalla eri aivoalueilla. Neokorteksissa, joka vastaa aistitietojen ja motoristen viestien yhteensovittamisesta, ja oppimisesta ja muistamisesta vastaavassa häntätumakkeessa sekä limbisissä lohkoissa huomataan prioniproteiinien määrän kasvua sairauden edetessä. Sen sijaan muistamisessa vaadittavassa talamuksessa ja aivorungossa prioneiden määrä pysyy samalla tasolla huolimatta potilaiden sairauden kestosta tai genotyypistä. (Parchi ym., 1995).

4.3 *Hankitut tautimuodot*

Erittäin harvinaisten prionitautien harvinaisin muoto on hankittu tartunta. Prionit ovat levinneet ravinnon ja sairaalavälineistön kautta. Papua-Uusi-Guineassa alkuperäisväestössä leviävä kuru eli naurutauti oli ensimmäisiä esimerkkejä hankituista tartunnoista. Alkuperäiskansojen perimää tutkimalla on löydetty kurulta suojaava polymorfia kodonissa 127. Hiiritutkimuksista on näyttöä polymorfian suojaavan prionitartunnalta. Tämän polymorfian tutkiminen saattaisi tarjota ratkaisuja hankittujen prionitautien hoitoihin. (Asante ym., 2015).

4.3.1 Creutzfeldt–Jakobin taudin variantti

Creutzfeldt–Jakobin sairauden variantti on ihmismuunnos BSE:stä. Sairaus leviää, kun BSE-pitoisista ruhonosista valmistetaan elintarvikkeita kuluttajien ravinnoksi. Ihmisten aivoissa prionit aiheuttavat BSE:tä vastaavan sairauden eli Creutzfeldt–Jakobin taudin variantin (engl. variant Creutzfeldt–Jakob disease, vCJD). Vuosien kuluessa vCJD tapaukset ovat vähentyneet, ja vuonna 2015 raportoitiin 229 tapausta maailmanlaajuisesti (Brown ym., 2010). Iso-Britannia on ollut sairauden kannalta merkittävästi esillä, koska suurin osa tapauksista esiintyy siellä tai on linkittynyt maahan jotenkin muuten. Isossa-Britanniassa vCJD-tapauksia on todettu 180 (Suomen Punainen Risti 2023).

vCJD tarttuu veri- tai suuyhteyden kautta ja vaikuttaa ihmiseen sekä keskushermostossa että imusuonistossa. Tämän vuoksi esimerkiksi nielurisoja tutkimalla voidaan saada tietoa sairastumisesta (Hill ym., 1999). Clewleyn ryhmä (2009) havaitsi nielurisanäytteitä tutkimalla, että Britanniassa yhdellä 2000 ihmisestä on vCJD itämässä imusuonistossa. Tauti ei välttämättä koskaan kuitenkaan kehity loppuun asti. Tämän vuoksi Yhdysvalloissa kiellettiin verituotteiden luovutus, jos henkilö oli oleskellut prioniepidemian aikaan

epidemian maissa. Käytännössä tämä koski siis eniten Ison-Britannian kansalaisia. Tämä asetus kuitenkin poistui vuonna 2020, sillä nähtiin että todennäköisyys saada vCJD brittiläisestä verestä oli erittäin vähäinen (CHM 2021, DHHS 2022). Sen sijaan Suomessa ei vielääkään saa luovuttaa verta, jos on asunut yli kuusi kuukautta Isossa-Britanniassa vuosina 1980–1996 (Suomen Punainen Risti 2023).

Oirekuvaus sairaudessa etenee, kuten muissakin prionisairauksissa, aiheuttaen kuuden kuukauden jälkeen sairastumisesta potilaalle neurologisia oireita, kuten kognitiivisen kyvyn häiriöitä. Sairaus voi itää vuosikausia, keskimäärin 11–17 vuotta. (Maheshwari ym., 2015). Toisin kuin sCJD:n kohdalla vCJD-potilaat ovat huomattavasti nuorempia. On myös mahdollista, että vCJD tarttuu myös lapsiin, sillä nuorin vuonna 1994 sairastunut oli vasta 16-vuotias (Will ym., 1996). Yhden henkilön tiedetään selvinneen variantin tarttumisesta (Heath ym., 2011). vCJD tuottaa enemmän psykiatrisia muutoksia, kuten apatiaa ja masennusta. sekä kivuliaita hermosto-oireita kuin sCJD.

4.3.2 Iatrogeeninen Creutzfeldt–Jakobin tauti

Iatrogeeninen tauti tarkoittaa hoitohenkilökunnan tai hoitotoimenpiteiden aiheuttamaa sairautta. Iatrogeeninen Creutzfeldt–Jakobin tauti (engl. iatrogenic Creutzfeldt–Jakob disease, iCJD) on prionitauti, joka yleisimmin leviää hoitohenkilökunnan kuten lääkäreiden tai hoitajien tartuttamana. Ihmisestä toiseen iatrogeenisesti siirtyvän prionitaudin tiedetään levinneen luovutettujen sarveiskalvojen ja aivosähkökäyrän eli EEG mittaamiseen tarvittavien kallonsisäisten syväelektrodien (engl. depth electrodes) kautta. iCJD on levinnyt myös kovakalvosiirteiden sekä kasvuhormonien avulla. (Kim ym., 2011, Brown ym., 2012). Ensimmäinen tapaus iCJD:tä havaittiin 1974, jolloin potilas oli saanut sarveiskalvosiirteiden sCJD:hen kuolleelta potilaalta. Toinen tapaus sattui 30 vuotta ensimmäisen jälkeen vuonna 1997, tuolloin sekä luovuttaja että potilas kuolivat CJD:hen. (Duffy ym., 1974, Heckmann ym., 1997).

Syväelektrodit ovat aivokudoksen sisälle asetettavia pieniä elektrodeja, jotka mittaavat yleensä viikon verran aivojen sähkökäyrää. Syväelektrodit asennetaan aivoihin leikkauksessa pienten pora-aukkojen läpi. Syväelektrodeja käytetään epilepsiapotilaiden tutkimuksissa. (Karppinen ym., 2013). Kaksi tapausta erityisesti liitetään CJD:n kehittymiseen syväelektrodien käytön myötä. Kaksi potilasta olivat

tutkimuksissa epilepsian vuoksi, ja heihin käytettiin samoja elektrodeja kuin potilaaseen, jonka hallitsematonta lihasnykimistä tutkittiin. Lihasnykimisestä kärsivän tutkimuksen jälkeen elektrodit oli desinfioitu käytön 70-prosenttisella alkoholilla ja formaldehydillä. Nämä toimenpiteet tuhoisivat suurimman osan tunnetuista taudinaiheuttajista mutta eivät kuitenkaan prionien aiheuttamaa CJD:tä. Epilepsiapotilaat sairastuivat, ja heidän käyttämiään syväelektrodeja tutkittiin lähemmin. Tutkimuksissa havaittiin, että yksi näistä elektrodeista tuotti simpanssille BSE:n 18 kuukauden jälkeen asentamisesta. Molempien potilaiden aivonesteille altistuminen sairastutti myös muut koe-eläimet 15–25 kuukauden jälkeen tartunnasta. Prionit pysyivät siis erittäin infektiivina syväelektrodeissa. (Brown ym., 1992).

Aivojen kovakalvosiirteiden kautta leviävä iCJD korostuu etenkin Japanissa, missä on tapahtunut 88 kaikista 136 tapauksesta. Japaniin tuotiin Saksasta Lyodura-nimisen brändin kovakalvosiirteitä. Lyodura-kovakalvoja kerättiin kuolleiden ihmisten ruuminavausten aikana. Kovakalvot steriloidtiin kuumassa kattilassa ja jäädytettiin. On mahdotonta selvittää, miten hyvin CJD levisi näissä kattiloissa, joissa oli huomattava kontaminaation vaara kalvojen välillä. Nykyään uskotaan, että lähes kaikissa Lyodura -tuotteissa oli käsittelyn jälkeen CJD-potentiaali. (Brooke ym., 2004). Lyoduraa käytettiin useissa eri maissa aivoleikkauksissa ja esimerkiksi hammaslääketieteessä.

Lyoduran uskottiin olevan tartuntojen taustalla kaikissa kovakalvosiirteissä lukuun ottamatta yhtä tapausta. Edelleen uusia CJD-tapauksia ilmestyy Japanissa, ja ne ovat todennäköisesti Lyoduran aiheuttamia (CDC 1997). Suurin riski sairastua on niillä, jotka saivat Lyoduran vuosina 1981–1987 Japanissa. Suurin osa prioneita sisältävistä kovakalvosiirteistä aiheuttaa samankaltaiset oireet kuin sCJD, osalla potilaista oireet ovat lievempiä (Will 2003).

Eniten iCJD:tä on aiheuttaneet kasvuhormoniohjelmat USA:ssa ja yksityisillä klinikoilla. Näihin lähteisiin on liitetty 226 tapausta. (Appleby ym., 2013). Kasvuhormonihoidolla hoidettiin lasten tavallista lyhyempää kasvua aina vuoteen 1985 asti. Noin 30 000 lasta sai tällöin hoitoa. Tässäkin tapauksessa taudinkulku on erittäin pitkä, keskimäärin/keskimääräinen itämisaika on viidestä vuodesta 25 vuoteen. On vaikea arvioida hormonihoidoihin liittyvän inkubaation ajanjaksoa, sillä infektion tarkka ajankohta ei ole tiedossa (Will 2003, Appleby ym., 2013).

Aivokuvantamisen tulokset muistuttivat sCJD:tä ja myös oireet olivat vastaavanlaisia. Toisaalta inkubaatioaika ja neuropatologiset muutokset muistuttavat enemmän BSE:tä ja vCJD:tä kuin sporadista muotoa (Scott ym., 1999). Hormonihoitojen kautta tarttunut iCJD oirekuvassa pikkuaivojen toiminta tai dementia kehittyi vasta hyvin myöhäisessä vaiheessa. Sen vuoksi pidetään mahdollisena, että se, mitä kautta iCJD on kehoon tullut, vaikuttaa siihen minkälaiset oireet se aiheuttaa (Will 2003).

Tulevaisuuden kannalta suurimmat uhat iantrogeenisen CJD:n leviämiseen ovat taudin myöhäinen diagnoosi, aivoihin kohdistuvat leikkaukset ja toimenpiteet sekä huonosti toteutettu leikkaussalihygieniä (Geschwind 2015). Koska taudin itämisaika on pitkä, saatetaan sen esiintyvyydessä havaita yllättäviä nousuja tulevaisuudessa, sillä lääketiede saattaa tehdä nykypäivänä jotakin vastaavaa, mikä vasta myöhemmin paljastuu virheeksi.

4.3.3 Kuru

Hankittu prionisairaus kuru Papua-Uusi-Guinean Okapassa on dokumentoitu yli 2700 kertaa vuodesta 1957 eteenpäin. Kuru levisi 36 000 asukkaan Fore-kansassa. Kuru tulee fore-heimon kielestä ja tarkoittaa hytisemistä kuumeen tai kylmän vuoksi (Hoskin ym., 1969, Lindenbaum 2001). Kurua kutsutaan myös naurutaudiksi, sillä sen oirekuvaan kuuluu tahattomat naurunpyrskähdykset.

Kurua ja sen mekanismeja tutki alkuperäisväestössä tutkija Carleton Gajdusek. Gajdusek edisti merkittävästi prionitautien tutkimusta ja sai lääketieteen Nobelin palkinnon vuonna 1976. Gajdusek tutki skrapin kaltaisen taudin leviävän alkuperäisväestössä. Kurun havaittiin olevan tarttuva hermostosairaus, joten alettiin epäillä prionialkuperää. Gajdusek kuvasi 1957, miten fore-kansan ihmiset kertoivat kurun olleen läsnä pitkän aikaa heimon historiassa, mutta miten lähiaikoina ongelma on lisääntynyt paljon (Gajdusek & Zigas 1957).

Kuru aiheutui heimon harjoittamasta rituaalista syödä kuolleet sukulaiset. Ihmisestä syötiin kaikki lukuun ottamatta kitkerää sappirakkoa. Liha, sisäelimet ja aivot syötiin. Luuydin imettiin hajonneista luista ja luujauhoa syötiin yhdessä vihannesten kanssa. (Liberiski 2019). Endokannibalismi lopetettiin, eikä sen jälkeen ei ole havaittu uusia tapauksia. (Lindenbaum 2001). Toisaalta kannibalismin puolesta ja sitä vastaan on esitetty useita argumentteja. Esimerkiksi

tutkija Gadjusek vältti korostamasta kannibalismin merkitystä kurun leviämisessä (Steadman ym., 1982).

Naiset ja lapset ovat yliedustettuina kurutilastoissa, sillä he usein valmistivat ja söivät vainajan aivot (Liberiski ym., 2012). Kuru tartutti sukupuolittuneesti tappaen enemmän naisia. Fore-heimossa oli keskimäärin kolme miestä yhtä naista kohden. sCJD:hen verrattuna kurussa ei korostunut dementia vaan suuret muutokset tunne-elämässä, kuten euforian tunne ja naurukohtaukset. Tämän vuoksi tauti sai toimittajilta nimityksen naurava kuolema. Menehtyminen tapahtui keskimäärin vuodessa, vaihdellen 3:sta 23 kuukauteen. Taudin inkubaatio voi kestää jopa 50 vuotta (Collinge ym., 2006, Collinge ym., 2008).

Kurun tuhoamaa aivokudosta tutkittiin neurologisesti ensimmäisen kerran 1959. Klatzo ja Gadjusek (1959) tutkivat aivokudosnäytteitä ja kuvasivat hermosolujen näyttävän koin syömiltä (engl. moth-eaten). Sekä aivojuoviossa (lat. striatum), Purkinjen soluissa, että pikkuaivoissa neuronit olivat vakuolisoituneet ja menettäneet muotonsa. Kuru vaikuttaa pikkuaivojen lisäksi aivokuoreen, tyvitumakkeeseen ja talamukseen.

Zigas ja Gadjusek (1959) kuvasivat kurun oireita asteittaisiksi. Aluksi tauti etenee päänsäryn ja lihaskivun kautta flunssan tyypilliseen kolotukseen. Taudin keskivaiheissa potilas ei pystynyt liikkumaan ilman apua. Potilaat kuvailivat kokevansa ataksiaa eli haparointia ja astasiaa eli kyvyttömyyttä seisoa. Tämä viittaa vaurioihin keskiaivoissa, talamuksessa ja otsalohkossa. Potilaat alkoivat väristä ja suorittaa epänormaaleja liikkeitä, kuten jalkojen ja varpaiden kipristelyä. Jotkin refleksit toimivat epänormaalisti. Taudin kulkuun kuului useita kognitiivisia ja käyttäytymisen muutoksia. Kolmannessa vaiheessa potilaat eivät pystyneet enää ollenkaan seisomaan. Heidän silmänliikkeensä saattoivat olla liioiteltuja. Lihakset kuihtuivat ja dementian oireet yleistyivät. Tarttumarefleksi oli voimakas. Potilaat kuolevat nälkiintymiseen, sillä eivät pystyneet enää nauttimaan ruokaa lihasjäykkyyden vuoksi. Jossain tapauksessa kuvailtiin, että potilas yritti tilastaan huolimatta muodostaa hymyä, eli mahdollinen tietoisuus oli vielä kognitiivisista vaikeuksista huolimatta olemassa.

Kuru suosii metioniinin tai valiinin homotsygotiaa kodonissa 129 (129 Met/Met tai 129 Val/Val). Terveillä naisilla korostui heterotsygotia, mikä viittaisi siihen, että

kaikki homotsygoottiset naiset ovat kuolleet kuruun. Tällöin heterotsygotia (129 Met/Val) antaisi resistenssiä tautia vastaan, koska sen itämisaika on niin pitkä. Koska sairaus ei heterotsygotisena ehdi edetä klinisiin oireisiin saakka, se ei vaikuta yksilön lisääntymiseen, joten se on populaatiossa yleistynyt ominaisuus (Mead ym., 2003, 2008). Vanhimmat kuruun kuolleet potilaat olivat yli 60-vuotiaita ja saaneet tartunnan ajalta, jolloin endokannibalismia vielä harjoitettiin, joten taudin inkubaatio aika oli yli 40 vuotta (Collinge ym., 2006). glg

5 YHTEENVETO

Prionitaudit ovat harvinaisia hermostoon kohdistuvia sairauksia, jotka johtuvat elimistön normaalisti tuottavan prioniproteiinien laskostumisvirheestä. Monitehtävinen PrP^C-prioniproteiini muovautuu mutaation tai tartunnan seurauksena patogeeniseksi PrP^{Sc}-muodoksi. Tässä muodossa solun normaalit hajotusmekanismit eivät pysty hajottamaan prionia. PrP^{Sc} pystyy solussa muuttamaan terveen PrP^C:n konformaatiota patogeeniseen muotoon. PrP^{Sc} hakeutuu keskushermostoon ja muodostaa aivoihin Alzheimerin sairauden kanssa tyypillisiä amyloidiplakkeja, jotka ovat liukenematonta proteiinimateriaalia. Prionitauteihin ei ole hoitokeinoa. Prionit leviävät elimistössä joko lymfoidisen järjestelmän tai ruuansulatusjärjestelmän hermotuksen kautta. Prionitaudille on tyypillistä erittäin pitkä itämisaika kuukausista vuosiin.

Prionisairaudet tunnistettiin ensimmäisen kerran eläimillä. Lampaiden skrapi on tiedetty 1700-luvulta saakka. BSE eli hullun lehmän tauti aiheutti etenkin Britanniassa sairauden aallon, sillä silloin PrP^{Sc} levisi ihmisiin naudanlihatuotteiden välityksellä. Tuorein prionisairaus eläimillä on hirvieläinten näivetystauti, joka leviää luonnonvaraisissa ja tarhatuissa eläimissä. Eläimillä taudinkuvaan liittyy sekavaa ja odottamatonta käyttäytymistä, tärinää ja kordinaatiohäiriöitä erityisesti takajaloissa.

BSE tarttui ihmiseen ravinnon kautta ja tautia kutsutaan nimellä Creutzfeldt–Jakob. Tautimuodot jaetaan sen mukaan, mikä niiden infektiomekanismi on. Sattumanvarainen tautimuoto ihmisellä on sporadinen Creutzfeldt–Jakobin tauti. Hankittuja prionisairauksia ovat variantti Creutzfeldt–Jakobin tauti, iatrogeeninen

Creutzfeldt–Jakob ja kuru. Geneettisiä sairauksia ovat perinnöllinen Creutzfeldt–Jakobin tauti, Gerstmann-Sträussler-Scheinkern syndrooma sekä familiarinen fataali insomnia. Ihmisellä taudinkuvaan liittyy muistin heikkenemistä, koordinaatiohäiriöitä, kivuliaita hermosto-oireita ja psyykkisiä oireita kuten apatiaa.

Prionien väärinlaskostumisen voi aiheuttaa spontaani tapahtuma solussa, geneettinen virhe tai tartunta ulkomaailmasta. Prioniproteiinit ovat ympäristössä erittäin kestäviä kertyen esimerkiksi maaperään. Prionit eivät hajoa elimistön normaalin hajotustoiminnan kautta ja niihin on vaikea vaikuttaa hermostosairauksina aivoissa olevan veri-aivoesteen vuoksi. Prioneihin on havaittu olevan lajienvälisiä leviämiseiteitä. Ottaen huomioon tautiryhmän vähäiset hoitokeinot, tarttumismahdollisuudet ja tehokkuuden levitä elimistössä, saattavat prionitaudit levitä tehokkaasti sekä eläimissä että ihmisissä.

LÄHTEET

- Acín C, Martin-Burriel I, Monleon E, Lyahyai, J. Pitarrech, J. Serrano, C. Monzón, M. Zaragoza, P. Badiola, J. 2013. Prion protein gene variability in Spanish goats: inference through susceptibility to classical scrapie strains and pathogenic distribution of peripheral PrP^{Sc}. *PLoS One*, 8.
- Amin L, Nguyen XT, Rolle IG, D'Este E, Giachin G, Tran TH, Šerbec V, Cojoc D, Legname G. 2016. Characterization of prion protein function by focal neurite stimulation. *J. Cell Sci.* 129, 3878–3891
- Andréoletti O, Berthon P, Marc D, Sarradin P, Grosclaude J, van Keulen L, Schelcher F, Elsen JM, Lantier F. 2000. Early accumulation of PrP(Sc) in gut-associated lymphoid and nervous tissues of susceptible sheep from a Romanov flock with natural scrapie. *J Gen Virol* 81, 3115-3126.
- Andréoletti O, Orge L, Benestad SL, Beringue V, Litaise C, Simon S, Le Dur A, Laude H, Simmons H, Lugan S, Corbière F, Costes P, Morel N, Schelcher F, Lacroux C. 2011. Atypical/Nor98 scrapie infectivity in sheep peripheral tissues. *PLoS Pathog* 10, 7.
- Angers RC, Browning SR, Seward TS, Sigurdson CJ, Miller MW, Hoover EA, Telling GC. 2006. Prions in skeletal muscles of deer with chronic wasting disease. *Science* 311, 1117.
- Angers RC, Kang HE, Napier D, Browning S, Seward T, Mathiason C, Balachandran A, McKenzie D, Castilla J, Soto C, Jewell J, Graham C, Hoover EA, Telling GC. 2010. Prion strain mutation determined by prion protein conformational compatibility and primary structure. *Science* 328,1154-1158.
- APHA, Animal & Plant Health Agency. 2022. Clinical signs of bovine spongiform encephalopathy in cattle. Viitattu 7.11.2023.
<https://science.vla.gov.uk/tseglobalnet/documents/clinical-signs-bse-cattle-stills.pdf>
- Apostol, M. Wiltzius, J.W. Sawaya, M.R. Cascio, D. Eisenberg, D. 2012. Atomic structures suggest determinants of transmission barriers in mammalian prion disease *Biochemistry* 50, 2456-2463.
- Appleby BS, Lu M, Bizzi A, Phillips MD, Berri SM, Harbison MD, Schonberger LB. 2013. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease from commercial cadaveric human growth hormone. *Emerg. Infect. Dis.* 19, 682-684.
- Arellano-Anaya ZE, Huor A, Leblanc P, Lehmann S, Provansal M, Raposo G, Andréoletti O, Vilette D. 2015. Prion strains are differentially released through the exosomal pathway. *Cell Mol. Life Sci.* 72, 1185-96.

Asante EA, Smidak M, Grimshaw A, Houghton R, Tomlinson A, Jeelani A, Jakubcova T, Hamdan S, Richard-Londt A, Linehan JM, Brandner S, Alpers M, Whitfield J, Mead S, Wadsworth JD, Collinge J. 2015. A naturally occurring variant of the human prion protein completely prevents prion disease. *Nature*. 522, 478-81.

Austin AR, Simmons MM, Wells GAH. 1997 Pathological Temperament Changes in Bovine Animals Central Veterinary Laboratory *The Bovine Practitioner* 31, 99-103.

Basler K, Oesch B, Scott M, Westaway D, Wälchli M, Groth DF, McKinley MP, Prusiner SB, Weissmann C. 1986. Scrapie and cellular PrP isoforms are encoded by the same chromosomal gene. *Cell* 46, 417-28.

Bett C, Joshi-Barr S, Lucero M, Trejo M, Liberski P, Kelly JW, Masliah E, Sigurdson CJ. 2012. Biochemical properties of highly neuroinvasive prion strains. *PLoS Patholog* 8.

Biasini E, Unterberger U, Solomon IH, Massignan T, Senatore A, Bian H, Voigtlaender T, Bowman FP, Bonetto V, Chiesa R, Luebke J, Toselli P, Harris DA. 2013. A mutant prion protein sensitizes neurons to glutamate-induced excitotoxicity. *J Neurosci*. 33, 2408-2418.

Boesenberg C, Schulz-Schaeffer WJ, Meissner B, Kallenberg K, Bartl M, Heinemann U, Krasnianski A, Stoeck K, Vargas D, Windl O, Kretzschmar H, Zerr I. 2005. Clinical course in young patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Annals of Neurology* 58, 533-543.

Bolea R, Hedman C, López-Pérez Ó, Marín B, Vidal E, Pumarola M, Corbière F, Romero A, Moreno B, Martín-Burriel I, Andréoletti O, Badiola JJ. 2017. Experimental transmission to a calf of an isolate of Spanish classical scrapie. *Journal of General Virology* 98, 2628-2643.

Bolton DC, McKinley MP, Prusiner SB. 1982. Identification of a protein that purifies with the scrapie prion. *Science* 218, 1309-1311.

Brooke J, Boyd A, Klug G, Masteres C, Collind S. 2004 Lyodura use and the risk of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease in Australia. *Public Health* 180, 177-181.

Brown K, Mastrianni JA. 2010. The prion diseases. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 23, 277-298.

Brown P, Brandel JP, Sato T, Nakamura Y, MacKenzie J, Will RG, Ladogana A, Pocchiari M, Leschek EW, Schonberger LB. 2012. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg Infect Dis*. 18, 901-907.

Brown P, Cathala F, Castaigne P, Gajdusek C. 1986. Creutzfeldt-Jakob disease: clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol* 20, 597-602.

Brown P, Preece MA, Will R. 1992. "Friendly fire" in medicine: hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jakob disease. *The Lancet Review Article* 340, 24-27.

Bruce ME, McConnell I, Fraser H, Dickinson AG. 1991. The disease characteristics of different strains of scrapie in Sinc congenic mouse lines: implications for the nature of the agent and host control of pathogenesis. *J Gen Virol.* 72, 595-603.

Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A, McCardle L, Chree A, Hope J, Birkett C, Cousens S, Fraser H, Bostock CJ. 1998. Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 389, 498-501.

Carlson CM, Schneider JR, Pedersen JA, Heisey DM, Johnson CJ. 2015. Experimental infection of meadow voles (*Microtus pennsylvanicus*) with sheep scrapie. *Can J Vet Res* 79, 68-73.

Casalone C, Hope, J. 2018. Kappale 7 - Atypical and classic bovine spongiform encephalopathy. *Handbook of Clinical Neurology, Elsevier* 153, 121-134.

Cassmann ED, Moore SJ, Smith JD, Greenlee JJ. 2019. Sheep with the homozygous Lysine-171 prion protein genotype are resistant to classical scrapie after experimental oronasal inoculation. *Vet Pathol* 56, 409-417.

Caughey BW, Dong A, Bhat KS, Ernst D, Hayes SF, Caughey WS. 1991. Secondary structure analysis of the scrapie-associated protein PrP 27-30 in water by infrared spectroscopy. *Biochemistry* 30, 7672-7680.

CDC Centers for Disease Control and Prevention. 2023. Chronic wasting disease occurrence. Viitattu 17.11.2023. <https://www.cdc.gov/prions/cwd/occurrence.html>

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2003. Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts – Japan 1997—2003. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 46, 1066–1069.

Chesebro B, Trifilo M, Race R, Meade-White K, Teng C, LaCasse R, Raymond L, Favara C, Baron G, Priola S, Caughey B, Masliah E, Oldstone M. 2005. Anchorless prion protein results in infectious amyloid disease without clinical scrapie. *Science* 308,1435-9.

Chiesa R. 2015. The elusive role of the prion protein and the mechanisms of toxicity in prion disease. *PLoS Patholgy* 11.

CHM, Commission on Human Medicines. 2021. Critical risk assessment report: use of UK plasma for the manufacture of immunoglobulins and vCJD risk Medicine and Healthcare products Regulatory Agency. Viitattu 29.11.2023. <https://www.gov.uk/government/publications/critical-risk-assessment-report-use-of-uk-plasma-for-the-manufacture-of-immunoglobulins-and-vcjd-risk>

Clewley JP, Kelly CM, Andrews N, Vogliqi K, Mallinson G, Kaiser M, Hilton DA, Ironside JW, Edwards P, McCardle LM, Ritchie DL, Dabaghian R, Ambrose HE, Gill

- ON. 2009. Prevalence of disease related prion protein in anonymous tonsil specimens in Britain: cross sectional opportunistic survey. *BMJ*. 338.
- Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, Beck J, Mead S, Thomas D, Alpers M. 2006. Kuru in the 21st century—an acquired human prion disease with very long incubation periods. *Lancet* 367, 2068–2074.
- Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, Frosh A, Mead S, Hill A, Brandner S, Thomas D, Alpers M. 2008. A clinical study of kuru patients with long incubation periods at the end of the epidemic in Papua New Guinea. 2008. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363, 3725-3739.
- Condello C, Merz G, Ayoag, A, DeGrando W, Pruisiner, S. 2023. Aβ and Tau Prions Causing Alzheimer’s Disease. *Methods. Mol. Biol.* 2561, 293-337.
- Cordier-Dirikoc S, Chabry J. 2008. Temporary depletion of CD11c+ dendritic cells delays lymphoinvasion after intraperitoneal scrapie infection. *J. Virol.* 82, 8933-8936.
- Cronier S, Laude H, Peyrin JM. 2004. Prions can infect primary cultured neurons and astrocytes and promote neuronal cell death. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 101, 12271-12276.
- Cutlip RC, Miller JM, Hamir AN, Peters J, Robinson MM, Jenny AL, Lehmkuhl HD, Taylor WD, Bisplinghoff FD. 2001. Resistance of cattle to scrapie by the oral route. *Can. J. Vet. Res.* 65, 131-132.
- Cutlip RC, Miller JM, Race RE, Jenny AL, Katz JB, Lehmkuhl HD, DeBey BM, Robinson MM. 1994. Intracerebral transmission of scrapie to cattle. *J. Infect. Dis.* 169, 814-820.
- De Bosschere H, Roels S, Dechamps P, Vanopdenbosch E. 2007. TSE detected in a Belgian ARR-homozygous sheep via active surveillance. *Vet. J.* 173, 449-451.
- Detwiler L, Baylis, M. 2003. The epidemiology of scrapie. *Rev. Sci. Tech.* 22, 121-143.
- DHHS, Department of Health and Human Services. 2022. Center of Biologics Evaluation and Research Recommendations to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease by Blood and Blood Components Guidance for Industry. Viitattu 30.11. 2023. [chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/https://www.fda.gov/media/124156/download](https://www.fda.gov/media/124156/download)
- Dickinson A, Fraser H. 1969. Modification of the pathogenesis of scrapie in mice by treatment of the agent. *Nature* 222, 892–893.
- Donaldson DS, Kobayashi A, Ohno H, Yagita H, Williams IR, Mabbott NA. 2012. M cell-depletion blocks oral prion disease pathogenesis. *Mucosal Immunol.* 5, 216-225.

- Donaldson DS, Kobayashi A, Ohno H, Yagita H, Williams IR, Mabbott NA. 2012. M cell-depletion blocks oral prion disease pathogenesis. *Mucosal Immunol* 5: 216–225.
- Duffy P, Wolf J, Collins G, DeVoe AG, Streeten B, Cowen D. 1974. Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N. Eng. J. Med.* 290, 692-693.
- EFSA, European food safety authority. 2008. Scientific opinion of the panel on biological hazards on a request from the EC on the updated risk for human and animal health related to the revision of the BSE monitoring regime in some member states. *Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards The EFSA journal* 762, 1-47.
- Elder AM, Henderson DM, Nalls AV, Hoover EA, Kincaid AE, Bartz JC, Mathiason CK. 2015. Immediate and Ongoing Detection of Prions in the Blood of Hamsters and Deer following Oral, Nasal, or Blood Inoculations. *J. Virol.* 89, 7421-7424.
- Endres R, Alimzhanov MB, Plitz T, Fütterer A, Kosco-Vilbois MH, Nedospasov SA, Rajewsky K, Pfeffer K. 1999. Mature follicular dendritic cell networks depend on expression of lymphotoxin beta receptor by radioresistant stromal cells and of lymphotoxin beta and tumor necrosis factor by B cells. *J. Exp. Med.* 189, 159-68.
- Fediaevsky A, Tongue SC, Nöremark M, Calavas D, Ru G, Hopp P. 2008. A descriptive study of the prevalence of atypical and classical scrapie in sheep in 20 European countries. *BMC Vet Res.* 4,19.
- Fevrier B, Vilette D, Archer F, Loew D, Faigle W, Vidal M, Laude H, Raposo G. 2004. Cells release prions in association with exosomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 101, 9683-8.
- Fox KA, Jewell JE, Williams ES, Miller MW. 2006. Patterns of PrPCWD accumulation during the course of chronic wasting disease infection in orally inoculated mule deer (*Odocoileus hemionus*). *J. Gen. Virol.* 87, 3451–3461.
- GAJDUSEK DC, ZIGAS V. 1957. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea; the endemic occurrence of kuru in the native population. *N. Engl. J. Med.* 257, 974-8.
- Gambetti P, Parchi P, Petersen RB, Chen SG, Lugaresi E. 1995. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: clinical, pathological and molecular features. *Brain Pathol.* 5, 43-51.
- Geschwind, M. 2016. Prion Diseases. *Continuum* 21, 1612-1638.
- Goldmann W, Hunter N, Benson G, Foster JD, Hope J. 1991. Different scrapie-associated fibril proteins (PrP) are encoded by lines of sheep selected for different alleles of the Sip gene. *J. Gen. Virol.* 72, 2411-2417.
- Goldmann W, Hunter N, Foster JD, Salbaum JM, Beyreuther K, Hope J. 1990. Two alleles of a neural protein gene linked to scrapie in sheep. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 2476-2480.

Goldmann W, Martin T, Foster J, Hughes S, Smith G, Hughes K, Dawson M, Hunter N. 1996. Novel polymorphisms in the caprine PrP gene: a codon 142 mutation associated with scrapie incubation period. *J. Gen. Virol.* 77 2885-2891.

Goñi F, Mathiason CK, Yim L, Wong K, Hayes-Klug J, Nalls A, Peyser D, Estevez V, Denkers N, Xu J, Osborn DA, Miller KV, Warren RJ, Brown DR, Chabalgoity JA, Hoover EA, Wisniewski T. 2014. Mucosal immunization with an attenuated Salmonella vaccine partially protects white-tailed deer from chronic wasting disease. *Vaccine* 33, 726-33.

González L, Pitarch JL, Martin S, Thurston L, Simmons H, Acín C, Jeffrey M. 2014. Influence of Polymorphisms in the Prion Protein Gene on the Pathogenesis and Neuropathological Phenotype of Sheep Scrapie after Oral Infection. *Journal of Comparative Pathology* 150, 57-70.

Gousset K, Schiff E, Langevin C, Marijanovic Z, Caputo A, Browman DT, Chenouard N, de Chaumont F, Martino A, Enninga J, Olivo-Marin JC, Männel D, Zurzolo C. 2009. Prions hijack tunnelling nanotubes for intercellular spread. *Nat. Cell Biol.* 11, 328-36.

Greenlee JJ, Smith JD, Hamir AN. 2016. Oral inoculation of neonatal Suffolk sheep with the agent of classical scrapie results in PrP(Sc) accumulation in sheep with the PRNP ARQ/ARQ but not the ARQ/ARR genotype. *Res. Vet Sci.* 105, 188-191

Greenlee JJ, Zhang X, Nicholson EM, Kunkle RA, Hamir AN. 2012. Prolonged incubation time in sheep with prion protein containing lysine at position 171. *J. Vet Diagn Invest.* 24, 554-558.

Greenlee JJ. 2018. Review: Update on Classical and Atypical Scrapie in Sheep and Goats. *Veterinary Pathology.* 56, 6-16.

Guo BB, Bellingham SA, Hill AF. 2015. The neutral sphingomyelinase pathway regulates packaging of the prion protein into exosomes. *J. Biol Chem.* 290, 3455-67.

Guo BB, Bellingham SA, Hill AF. 2016. Stimulating the Release of Exosomes Increases the Intercellular Transfer of Prions. *J. Biol Chem* 291, 5128-37.

H. Hörnlimann, B. (editor) Riesner, D. Kretschmar, 2006. Prions in Humans and Animals. *Ensimmäinen painos*, De Gruyter.

Haase B, Doherr MG, Seuberlich T, Drögemüller C, Dolf G, Nicken P, Schiebel K, Ziegler U, Groschup MH, Zurbriggen A, Leeb T. 2007. PRNP promoter polymorphisms are associated with BSE susceptibility in Swiss and German cattle. *BMC Genet.* 8,15.

Haldiman T, Kim C, Cohen Y, Chen W, Blevins J, Qing L, Cohen ML, Langeveld J, Telling GC, Kong Q, Safar JG. 2013. Co-existence of distinct prion types enables conformational evolution of human PrP^{Sc} by competitive selection. *J. Biol Chem.* 288, 29846-29861.

Haley NJ, Hoover, EA. 2014. Chronic wasting disease of cervids: current knowledge and future perspectives. *Annual Review of Animal Bioscience* 3, 305-325.

Hamir AN, Kunkle RA, Miller JM, Richt JA. 2005. Second passage of sheep scrapie and transmissible mink encephalopathy (TME) agents in raccoons (*Procyon lotor*). *Vet Pathol.* 42, 844-851.

Heath CA, Cooper SA, Murray K, Lowman A, Henry C, MacLeod MA, Stewart G, Zeidler M, McKenzie JM, Knight RS, Will RG. 2010. Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease: a retrospective analysis of the first 150 cases in the UK. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 82, 646-51..

Heckmann JG, Lang CJG, Petruch F, Druschky A, Erb C, Brown P, Neundörfer B. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease via a corneal transplant. *J. Neuronal Neurosurg. Psychiatry.* 63, 388-390.

Heggebø R, Press CM, Gunnes G, Inge Lie K, Tranulis MA, Ulvund M, Groschup MH, Landsverk T. 2000. Distribution of prion protein in the ileal Peyer's patch of scrapie-free lambs and lambs naturally and experimentally exposed to the scrapie agent. *J. Gen Virol.* 81, 2327-2337.

Heisey DM, Mickelsen NA, Schneider JR, Johnson CJ, Johnson CJ, Langenberg JA, Bochsler PN, Keane DP, Barr DJ. 2010. Chronic wasting disease (CWD) susceptibility of several North American rodents that are sympatric with cervid CWD epidemics. *J. Virol.* 84, 210-215

Herrmann US, Sonati T, Falsig J, Reimann RR, Dametto P, O'Connor T, Li B, Lau A, Hornemann S, Sorce S, Wagner U, Sanoudou D, Aguzzi A. 2015. Prion infections and anti-PrP antibodies trigger converging neurotoxic pathways. *PLoS Pathog.* 11.

Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, Jackson G, Rossor MN, Thomas DJ, Frosh A, Tolley N, Bell JE, Spencer M, King A, Al-Sarraj S, Ironside JW, Lantos PL, Collinge J. 1999. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet.* 353, 183-189.

Hoffmann C, Ziegler U, Buschmann A, Weber A, Kupfer L, Oelschlegel A, Hammerschmidt B, Groschup M. 2007 Prions spread via the autonomic nervous system from the gut to the central nervous system in cattle incubating bovine spongiform encephalopathy. *Journal of General Virology* 88, 1048-1055.

Hoffmann C, Ziegler U, Buschmann A, Weber A, Kupfer L, Oelschlegel A, Hammerschmidt B, Groschup MH. 2007. Prions spread via the autonomic nervous system from the gut to the central nervous system in cattle incubating bovine spongiform encephalopathy. *J Gen Virol* 88: 1048–1055.

Hoskin JO, Kiloh LG, Cawte JE. 1967. Epilepsy and Guria: the shaking syndromes of New Guinea. *Soc. Sci. Med.* 3, 39-48.

Houston EF, Gravenor MB. 2003. Clinical signs in sheep experimentally infected with scrapie and BSE. *Vet Rec.* 152, 333-334.

Hunter N, Dann JC, Bennett AD, Somerville RA, McConnell I, Hope J. 1992. Are Sinc and the PrP gene congruent? Evidence from PrP gene analysis in Sinc congenic mice. *J. Gen. Virol.* 73, 2751-5.

Hunter N, Foster JD, Dickinson AG, Hope J. 1989. Linkage of the gene for the scrapie-associated fibril protein (PrP) to the Sip gene in Cheviot sheep. *Vet Rec.* 124, 364-366.

Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, Kitamoto T, Hashizume Y, Yoshida M. (2014) Relation between clinical findings and progression of cerebral cortical pathology in MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Proposed staging of cerebral cortical pathology. *Journal of Neurological Sciences* 314, 97-104.

Jacobs JG, Langeveld JP, Biacabe AG, Acutis PL, Polak MP, Gavier-Widen D, Buschmann A, Caramelli M, Casalone C, Mazza M, Groschup M, Erkens JH, Davidse A, van Zijderveld FG, Baron T. 2007. Molecular discrimination of atypical bovine spongiform encephalopathy strains from a geographical region spanning a wide area in Europe. *J. Clin Microbiol.* 45, 1821-1829

Jeffrey M, Martin S, González L, Ryder SJ, Bellworthy SJ, Jackman R. 2001. Differential diagnosis of infections with the bovine spongiform encephalopathy (BSE) and scrapie agents in sheep. *J. Comp. Pathol.* 125, 271-84.

Jewell JE, Conner MM, Wolfe LL, Miller MW, Williams ES. 2005. Low frequency of PrP genotype 225SF among free-ranging mule deer (*Odocoileus hemionus*) with chronic wasting disease. *J. Gen. Virol.* 86, 127-2134.

Johnson CJ, Herbst A, Duque-Velasquez C, Vanderloo JP, Bochsler P, Chappell R, McKenzie D. 2011. Prion protein polymorphisms affect chronic wasting disease progression. *PLoS One.* 6.

Juling K, Schwarzenbacher H, Williams JL, Fries R. 2006. A major genetic component of BSE susceptibility. *BMC Biol* 4, 33

Kaatz M, Fast C, Ziegler U, Balkema-Buschmann A, Hammerschmidt B, Keller M, Oelschlegel A, McIntyre L, Groschup MH. 2012. Spread of classic BSE prions from the gut via the peripheral nervous system to the brain. *Am. J. Pathol.* 181, 515-524.

Karppinen Atte, Laakso Aki, Blomstedt Göran, Peltola Maria, Lauronen Leena, Metsähonkala Liisa, Gaily Eija. 2013. EEG pintaa syvemmältä. *Lääketieteellinen sanakirja Duodecim* 129, 1242-50.

Kim HL, Do JY, Cho HJ, Jeon YC, Park SJ, Ma HI, Song JH, Lee Y, Choi H, Choi KC, Kim YS, Zerr I, Kallenberg K, Kim YJ. 2011. Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: the first case in Korea. *J. Korean Med Sci.* 26, 1515-7.

Klatzo I, Gajusek DC. 1959. Pathology of kuru. *Lab. Investig.* 8, 799-847.

Kong Q, Huang S, Zou W, Vanegas D, Wang M, Wu D, Yuan J, Zheng M, Bai H, Deng H, Chen K, Jenny AL, O'Rourke K, Belay ED, Schonberger LB, Petersen RB, Sy MS,

- Chen SG, Gambetti P. 2005. Chronic wasting disease of elk: transmissibility to humans examined by transgenic mouse models. *J. Neurosci.* 25, 7944-7949.
- Konold T, Arnold M, Austin A, Cawthraw S, Hawkins S, Stack M, Simmons M, Sayers R, Dawson M, Wilesmith J, Wells G. 2012. Bovine spongiform encephalopathy: The effect of oral exposure dose on attack rate and incubation period in cattle – An update. *BMC Research Notes* 5.
- Konold T, Bone G, Ryder S, Hawkins SAC, Berthelin-Baker C, Courtin F. 2004. Clinical findings in 78 suspected cases of bovine spongiform encephalopathy in Great Britain. *Veterinary Record* 155, 659-666.
- Konold T, Lee YH, Stack MJ, Horrocks C, Green RB, Chaplin M, Simmons MM, Hawkins SA, Lockey R, Spiropoulos J, Wilesmith JW, Wells GA. 2006. Different prion disease phenotypes result from inoculation of cattle with two temporally separated sources of sheep scrapie from Great Britain. *BMC Vet Res.* 2.
- Kourie JJ. 2002. Prion channel proteins and their role in vacuolation and neurodegenerative diseases. *Eur Biophys J.* 31, 409–416.
- Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, Collins A, Boyd A, Giulivi A, Coulthart M, Delasnerie-Laupretre N, Brandel J, Zerr I, Kretzschmar H, Pedro-Cuesta J, Calero-Lara M, Glatzel M, Aguzzi A, Bishop M, Knight R, Belay G, Will R, Mitrova E. 2005. Genetic prion disease: the EURO-CJD experience. *Hum Genet* 118, 166–174.
- Krasnianski A, Bartl M, Sanchez Juan PJ, Heinemann U, Meissner B, Vargas D, Schulze-Sturm U, Kretzschmar HA, Schulz-Schaeffer WJ, Zerr I. 2008. Fatal familial insomnia: Clinical features and early identification. *Ann. Neurol.* 63, 658-661.
- Kuffer A, Lakkaraju AK, Mogha A, Petersen SC, Airich K, Doucerain C, Marpakwar R, Bakirci P, Senatore A, Monnard A, Schiavi C, Nuvolone M, Grosshans B, Hornemann S, Bassilana F, Monk KR, Aguzzi A. 2016. The prion protein is an agonistic ligand of the G protein-coupled receptor Adgr6. *Nature* 536: 464–468.
- Lacroux C, Comoy E, Moudjou M, Perret-Liaudet A, Lugan S, Litaise C, Simmons H, Jas-Duval C, Lantier I, Béringue V, Groschup M, Fichet G, Costes P, Streichenberger N, Lantier F, Deslys JP, Vilette D, Andréoletti O. 2014. Preclinical detection of variant CJD and BSE prions in blood. *PLoS Pathog.* 10.
- Laplanche JL, Chatelain J, Westaway D, Thomas S, Dussaucy M, Brugere-Picoux J, Launay JM. 1993. PrP polymorphisms associated with natural scrapie discovered by denaturing gradient gel electrophoresis. *Genomics.* 15, 30-37.
- Liberski P, Gajos A, Sikorska B, Lindenbaum S. 2019. Kuru, the First Human Prion Disease Viruses 11, 232.

- Liberski PP, Sikorska B, Lindenbaum S, Goldfarb L, McLean C, Hainfellner J, Brown, P. 2012. Kuru: genes, cannibals and neuropathology. *J. Neuropathol Exp Neurol* 71, 92-103.
- Ligios C, Cancedda MG, Carta A, Santucci C, Maestrale C, Demontis F, Saba M, Patta C, DeMartini JC, Aguzzi A, Sigurdson CJ. 2011. Sheep with scrapie and mastitis transmit infectious prions through the milk. *J. Virol.* 85, 1136-1139.
- Lindenbaum S. (2001) Kuru, prions and human affairs: Thinking about epidemics. *Annual Review of Anthropology* 30, 363-385.
- Linsenmeier L, Altmepfenner HC, Wetzel S, Mohammadi B, Saftig P, Glatzel M. 2017. Diverse functions of the prion protein - Does proteolytic processing hold the key? *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 1864, 2128-2137.
- Lloyd SE, Mead S, Collinge J. 2013. Genetics of prion diseases. *Current Opinion Genetics & Development* 23, 345-351.
- Mabbott NA, Young J, McConnell I, Bruce ME. 2003. Follicular dendritic cell dedifferentiation by treatment with an inhibitor of the lymphotoxin pathway dramatically reduces scrapie susceptibility. *J. Virol.* 2003 77, 6845-6854.
- Maddox RA, Person M, Minino A, Blevins J, Schonberger L, Belay, E. 2015. Improving Creutzfeldt-Jakob disease incidence estimates by incorporating results of neuropathological analyses, United States, 2003–2011. *Prion.* 9, S55-S56.
- Maheshwari A, Fischer M, Gambetti P, Parker A, Ram A, Soto C, Concha-Marambio L, Cohen Y, Belay ED, Maddox RA, Mead S, Goodman C, Kass JS, Schonberger LB, Hussein HM. 2015. Recent US Case of Variant Creutzfeldt-Jakob Disease-Global Implications. *Emerg Infect Dis.* 21, 750-759.
- Mangé A, Béranger F, Peoc'h K, Onodera T, Frobert Y, Lehmann S. 2004. Alpha- and beta- cleavages of the amino-terminus of the cellular prion protein. *Biol Cell.* 96, 125-132.
- Masters CL, Richardson EP. 1978. Subacute spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease): The nature and progression of spongiform change. *Brain* 101, 333–344.
- Mathiason CK, Hays SA, Powers J, Hayes-Klug J, Langenberg J, Dahmes SJ, Osborn DA, Miller KV, Warren RJ, Mason GL, Hoover EA. 2009. Infectious prions in pre-clinical deer and transmission of chronic wasting disease solely by environmental exposure. *PLoS One.* 4.
- Mathiason CK, Nalls AV, Seeling DM, Kraft SL, Carnes K, Anderson KR, Hayes-Klug J, Hoover EA. 2013 Susceptibility of Domestic Cats to Chronic Wasting Disease. *Journal of Virology* 87, 1947-1956.

- Mathiason CK, Powers JG, Dahmes SJ, Osborn DA, Miller KV, Warren RJ, Mason GL, Hays SA, Hayes-Klug J, Seelig DM, Wild MA, Wolfe LL, Spraker TR, Miller MW, Sigurdson CJ, Telling GC, Hoover EA. 2006. Infectious prions in the saliva and blood of deer with chronic wasting disease. *Science*. 2006 314, 133-136.
- McBride PA, Schulz-Schaeffer WJ, Donaldson M, Bruce M, Diringer H, Kretzschmar HA, Beekes M. 2001. Early spread of scrapie from the gastrointestinal tract to the central nervous system involves autonomic fibers of the splanchnic and vagus nerves. *J. Virol.* 75, 9320-9327.
- McCulloch L, Brown KL, Bradford BM, Hopkins J, Bailey M, Rajewsky K, Manson JC, Mabbott NA. 2011. Follicular dendritic cell-specific prion protein (PrP) expression alone is sufficient to sustain prion infection in the spleen. *PLoS Pathog.* 7.
- McIntyre KM, del Rio Vilas VJ, Gubbins S. 2008. No temporal trends in the prevalence of atypical scrapie in British sheep, 2002-2006. *BMC Vet Res.* 4.
- McKinnon C, Goold R, Andre R, Devoy A, Ortega Z, Moonga J, Linehan JM, Brandner S, Lucas JJ, Collinge J, Tabrizi SJ. 2016. Prion-mediated neurodegeneration is associated with early impairment of the ubiquitin-proteasome system. *Acta Neuropathol.* 131, 411-425.
- McKintosh E, Tabrizi SJ, Collinge J. 2003. Prion diseases. *Journal of NeuroVirology* 9, 183-193.
- McLean CA, Storey E, Gardner RJ, Tannenberg AE, Cervenáková L, Brown P. 1997. The D178N (cis-129M) "fatal familial insomnia" mutation associated with diverse clinicopathologic phenotypes in an Australian kindred. *Neurology.* 49, 552-558.
- Mead S, Stumpf MP, Whitfield J, Beck JA, Poulter M, Campbell T, Uphill JB, Goldstein D, Alpers M, Fisher EM, Collinge J. 2003. Balancing selection at the prion protein gene consistent with prehistoric kurulike epidemics. *Science.* 300, 640-643.
- Mead S, Whitfield J, Poulter M, Shah P, Uphill J, Beck J, Campbell T, Al-Dujaily H, Hummerich H, Alpers MP, Collinge J. 2008. Genetic susceptibility, evolution and the kuru epidemic. *Philos. Trans. R. Soc. Lond B. Biol Sci.* 363, 3741-3746.
- Miller MW, Williams ES, Hobbs NT, Wolfe LL. 2004. Environmental sources of prion transmission in mule deer. *Emerg Infect Dis.* 10, 1003-1006.
- Montagna P. 2005. Fatal familial insomnia: a model disease in sleep physiopathology. *Sleep Med Rev.* 9, 339-353.
- Montrasio F, Frigg R, Glatzel M, Klein MA, Mackay F, Aguzzi A, Weissmann C. 2000. Impaired prion replication in spleens of mice lacking functional follicular dendritic cells. *Science* 288, 1257-1259.

- Moore SJ, Simmons M, Chaplin M, Spiropoulos J. 2008. Neuroanatomical distribution of abnormal prion protein in naturally occurring atypical scrapie cases in Great Britain. *Acta Neuropathol.* 116, 547-559.
- Moreno JA, Radford H, Peretti D, Steinert JR, Verity N, Martin MG, Halliday M, Morgan J, Dinsdale D, Ortori CA, Barrett DA, Tsaytler P, Bertolotti A, Willis AE, Bushell M, Mallucci GR. 2014. Sustained translational repression by eIF2 α -P mediates prion neurodegeneration. *Nature* 485, 507-511.
- Muramatsu Y, Onodera A, Horiuchi M, Ishiguro N, Shinagawa M. 1994. Detection of PrPSc in sheep at the preclinical stage of scrapie and its significance for diagnosis of insidious infection. *Arch Virol.* 134, 427-432.
- Murdoch B, Clawson M, Yue S, Basu U, McKay S, Settles M, Capoferri R, Laegreid W, Williams J, Moore S. 2010. PRNP Haplotype Associated with Classical BSE Incidence in European Holstein Cattle *PLOS ONE* 5.
- Okada H, Iwamaru Y, Imamura M, Masujin K, Matsuura Y, Shimizu Y, Kasai K, Takata M, Fukuda S, Nikaido S, Fujii K, Onoe S, Mohri S, Yokoyama T. 2011. Neuroanatomical distribution of disease-associated prion protein in cases of bovine spongiform encephalopathy detected by fallen stock surveillance in Japan. *J. Vet Med Sci.* 73, 1465-1471.
- Okada H, Iwamaru Y, Imamura M, Masujin K, Matsuura Y, Shimizu Y, Kasai K, Mohri S, Yokoyama T, Czzub S. 2011. Experimental H-type bovine spongiform encephalopathy characterized by plaques and glial- and stellate-type prion protein deposits. *Vet Res.* 42, 79.
- O'Rourke KI, Holyoak GR, Clark WW, Mickelson JR, Wang S, Melco RP, Besser TE, Foote WC. 1997. PrP genotypes and experimental scrapie in orally inoculated Suffolk sheep in the United States. *J. Gen Virol.* 78, 975-978.
- O'Rourke KI, Spraker TR, Zhuang D, Greenlee JJ, Gidlewski TE, Hamir AN. 2007. Elk with a long incubation prion disease phenotype have a unique PrPd profile. *Neuroreport.* 18, 1935-1938.
- Papasavva-Stylianou P, Windl O, Saunders G, Mavrikiou P, Toumazos P, Kakoyiannis, C. 2011. PrP gene polymorphisms in Cyprus goats and their association with resistance or susceptibility to natural scrapie. *Vet J.* 187, 245-250.
- Parchi P, Castellani R, Cortelli P, Montagna P, Chen SG, Petersen RB, Manetto V, Vnencak-Jones CL, McLean MJ, Sheller JR, Lugaresi E, Autilio-Gambetti L, Gambetti P. 1995. Regional distribution of protease-resistant prion protein in fatal familial insomnia. *Ann Neurol.* 38, 21-29.
- Parveen I, Moorby J, Allison G, Jackman R. 2005. The use of non-prion biomarkers for the diagnosis of Transmissible Spongiform Encephalopathies in the live animal. *Vet Res.* 36, 665-683.

- Pastore A, Zagari, A. 2007. A Structural Overview of the Vertebrate Prion Proteins. *Prion* 1, 185-197.
- Pilon JL, Rhyan JC, Wolfe LL, Davis TR, McCollum MP, O'Rourke KI, Spraker TR, VerCauteren KC, Miller MW, Gidlewski T, Nichols TA, Miller LA, Nol P. 2013. Immunization with a synthetic peptide vaccine fails to protect mule deer (*Odocoileus hemionus*) from chronic wasting disease. *J. Wildl. Dis.* 49, 694-698.
- Pirisinu L, Tran L, Chiappini B, Vanni I, Di Bari MA, Vaccari G, Vikøren T, Madslie KI, Våge J, Spraker T, Mitchell G, Balachandran A, Baron T, Casalone C, Rolandsen CM, Røed KH, Agrimi U, Nonno R, Benestad SL. 2018. Novel Type of Chronic Wasting Disease Detected in Moose (*Alces alces*). *Norway. Emerg. Infect. Dis.* 24, 2210-2218.
- Prinz M, Heikenwalder M, Junt T, Schwarz P, Glatzel M, Heppner FL, Fu YX, Lipp M, Aguzzi A. 2003. Positioning of follicular dendritic cells within the spleen controls prion neuroinvasion. *Nature* 425, 957-962.
- Pritzkow S, Morales R, Lyon A, Concha-Marambio L, Urayama A, Soto C. 2018. Efficient prion disease transmission through common environmental materials. *J. Biol Chem.* 293, 3363-3373.
- Pritzkow S, Morales R, Moda F, Khan U, Telling GC, Hoover E, Soto C. 2015. Grass plants bind, retain, uptake, and transport infectious prions. *Cell Rep.* 11, 1168-1175.
- Prusiner, SB. 1998. Prions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 95, 13363-13383.
- Puoti G, Bizzi A, Forloni G, Safar J, Tagliavini F, Gambetti P. 2012. Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol.* 11, 618-628.
- Puoti G, Giaccone G, Rossi G, Canciani B, Bugiani O, Tagliavini F. 1999. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: co-occurrence of different types of PrP(Sc) in the same brain. *Neurology.* 53, 2173-2176.
- Rabinovici GD, Wang PN, Levin J, Cook L, Pravdin M, Davis S, DeArmond SJ, Barbaro NM, Martindale J, Miller BL, Geschwind MD. 2006. First symptom in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 66, 286-287.
- Race B, Meade-White KD, Miller MW, Barbian KD, Rubenstein R, LaFauci G, Cervenakova L, Favara C, Gardner D, Long D, Parnell M, Striebel J, Priola SA, Ward A, Williams ES, Race R, Chesebro B. 2009. Susceptibilities of nonhuman primates to chronic wasting disease. *Emerg Infect Dis.* 15, 1366-1376.
- Race R, Ernst D, Jenny A, Taylor W, Sutton D, Caughey B. 1992. Diagnostic implications of detection of proteinase K-resistant protein in spleen, lymph nodes, and brain of sheep. *Am J. Vet Res.* 53, 883-889.
- Riek R, Hornemann S, Wider G, Billeter M, Glockshuber R, Wüthrich K. 1996. NMR structure of the mouse prion protein domain PrP(121-231). *Nature* 382, 180-182.

- Robinson SJ, Samuel MD, O'Rourke KI, Johnson CJ. 2012. The role of genetics in chronic wasting disease of North American cervids. *Prion* 6, 153-162.
- Rogaeva E, Zadikoff C, Ponesse J, Schmitt-Ulms G, Kawarai T, Sato C, Salehi-Rad S, St George-Hyslop P, Lang AE. 2006. Childhood onset in familial prion disease with a novel mutation in the PRNP gene. *Arch Neurol.* 63, 1016-1021.
- Ross C, Tabrizi S. 2011. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *The Lancet Neurology* 10, 83-98.
- Ruokavirasto. 2022. Scrapie (viitattu 6.11.2023)
<https://www.ruokavirasto.fi/elaimet/elainten-terveys-ja-elaintaudit/elaintaudit/lampaat-ja-vuohet/scrapie/>
- Ruokavirasto. 2023a. BSE näytteenotto-ohjeet. (viitattu 25.11.2023)
<https://www.ruokavirasto.fi/laboratoriopalvelut/elaintautitutkimukset/naytteenotto-ohjeet/nauta/bse/>
- Ruokavirasto. 2023b. CWD-hirvieläinten näivetystauti ja muut TSE-taudit hirvieläimillä. (viitattu 13.11.2023) <https://www.ruokavirasto.fi/elaimet/elainten-terveys-ja-elaintaudit/elaintaudit/luonnonvaraiset-elaimet/hirvielainten-naivetystauti-cwd/>
- Sander P, Hamann H, Drögemüller C, Kashkevich K, Schiebel K, Leeb T. 2005. Bovine prion protein gene (PRNP) promoter polymorphisms modulate PRNP expression and may be responsible for differences in bovine spongiform encephalopathy susceptibility. *J. Biol Chem.* 280, 37408-37414.
- Saunders G, Griffiths P, Cawthraw S, Tout A, Wiener P, Woolliams J, Williams L, Windl O. 2007. Polymorphisms of the prion protein gene coding region in born-after-the-reinforced-ban (BARB) bovine spongiform encephalopathy cattle in Great Britain. *Journal of General Virology* 88, 1374-1378.
- Saunders GC, Cawthraw S, Mountjoy SJ, Hope J, Windl O. 2006. PrP genotypes of atypical scrapie cases in Great Britain. *J. Gen. Virol.* 87, 3141-3149.
- Sawaya MR, Sambashivan S, Nelson R, Ivanova MI, Sievers SA, Apostol MI, Thompson MJ, Balbirnie M, Wiltzius JJ, McFarlane HT, Madsen AØ, Riek C, Eisenberg D. 2007. Atomic structures of amyloid cross-beta spines reveal varied steric zippers. *Nature* 447, 453-457.
- Schneider DA, Madsen-Bouterse SA, Zhuang D, Truscott TC, Dassanayake RP, O'Rourke KI. 2015. The placenta shed from goats with classical scrapie is infectious to goat kids and lambs. *J. Gen. Virol.* 96, 2464-2469.
- Schneider K, Fangerau H, Michaelsen B, Raab W. 2008. The early history of the transmissible spongiform encephalopathies exemplified by scrapie. *Brain Research Bulletin* 77, 343-355.

- Scott MR, Will RG, Ironside J, Nguyen HO, Tremblay P, DeArmond SJ, Prusiner SB. 1999. Compelling transgenic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy prions to humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 15137-115142.
- Scottish Government. 2018. Scrapie: how to spot and report the disease Agriculture and Rural Economy Directorate, Farming and rural. Viitattu 13.11.2023. <https://www.gov.scot/publications/scrapie/>
- Seeger H, Heikenwalder M, Zeller N, Kranich J, Schwarz P, Gaspert A, Seifert B, Miele G, Aguzzi A. 2005. Coincident scrapie infection and nephritis lead to urinary prion excretion. *Science* 310, 324-326.
- Seidel B, Thomzig A, Buschmann A, Groschup MH, Peters R, Beekes M, Terytze K. 2007. Scrapie Agent (Strain 263K) can transmit disease via the oral route after persistence in soil over years. *PLoS One.* 2
- Shyng SL, Heuser JE, Harris DA. 1994. A glycolipid-anchored prion protein is endocytosed via clathrin-coated pits. *J. Cell Biol.* 125, 1239-1250.
- Sigurdson C.J, Bartz JC, Glatzel M. 2018. Cellular and Molecular Mechanisms of Prion Disease. *Annual Review of pathology: Mechanisms of Disease* 14,479-516.
- Sigurdson CJ, Barillas-Mury C, Miller MW, Oesch B, van Keulen LJM, Langeveld JPM, Hoover EA. 2002. PrP(CWD) lymphoid cell targets in early and advanced chronic wasting disease of mule deer. *J. Gen. Virol.* 83, 2617-2628.
- Sigurdson CJ, Heikenwalder M, Manco G, Barthel M, Schwarz P, Stecher B, Krautler NJ, Hardt WD, Seifert B, MacPherson AJ, Corthesy I, Aguzzi A. 2009. Bacterial colitis increases susceptibility to oral prion disease. *J. Infect.* 199, 243-252.
- Sigurdsson B. 1954. *Br Vet J* 110, 341–354.
- Smith CB, Booth CJ, Pedersen JA. 2011. Fate of prions in soil: a review. *J. Environ. Qual.* 40, 449-461.
- Sonati T, Reimann RR, Falsig J, Baral PK, O'Connor T, Hornemann S, Yaganoglu S, Li B, Herrmann US, Wieland B, Swayampakula M, Rahman MH, Das D, Kav N, Riek R, Liberski PP, James MN, Aguzzi A. 2013. The toxicity of anti-prion antibodies is mediated by the flexible tail of the prion protein. *Nature* 501, 102-106.
- Spraker TR, Balachandran A, Zhuang D, O'Rourke KI. 2004. Variable patterns of distribution of PrP(CWD) in the obex and cranial lymphoid tissues of Rocky Mountain elk (*Cervus elaphus nelsoni*) with subclinical chronic wasting disease. *Vet. Rec.* 155, 295-302.
- Steadman, LB, Merbs CF. 1982. Review: Kuru and Cannibalism? *American Anthropologist* 84, 611–627.

Sun JL, Kim S, Crowell J, Webster BK, Raisley EK, Lowe DC, Bian J, Korpenfelt SL, Benestad SL, Telling GC. 2023. Novel Prion Strain as Cause of Chronic Wasting Disease in a Moose, Finland. *Emerg. Infect. Dis.* 29, 323-332.

Suomen Punainen Risti. 2023. Britanniaassa asuminen vuosina 1980-1996) Viitattu 27.11.2023. <https://www.veripalvelu.fi/ukk/britanniassa-asuminen-vuosina-1980-1996/>

Tateishi J, Tashima T, Kitamoto T. 1991. Practical methods for chemical inactivation of Creutzfeldt-Jakob disease pathogen. *Microbiol. Immunol.* 35, 163–166.

Touzeau S, Chase-Topping ME, Matthews L, Lajous D, Eychenne F, Hunter N, Foster JD, Simm G, Elsen JM, Woolhouse ME. 2006. Modelling the spread of scrapie in a sheep flock: evidence for increased transmission during lambing seasons. *Arch. Virol.* 151, 735-751.

Tranulis MA, Gavier-Widén D, Våge J, Nöremark M, Korpenfelt SL, Hautaniemi M, Pirisinu L, Nonno R, Benestad SL. 2021. Chronic wasting disease in Europe: new strains on the horizon. *Acta. Vet. Scand.* 63, 48.

Walter DW, Walsh DP, Farnsworth ML, Winkelman DL, Miller MW. 2011. Soil clay content underlies prion infection odds. *Nature Communications* 2, 200.

Wells G, Konold T, Arnold ME, Austin AR, Hawkins SAC, Stac M, Simmons MM, Lee YH, Gavier-Widén D, Dawson M, Wilesmoth JW. 2007. Bovine spongiform encephalopathy: The effect of oral exposure dose on attack rate and incubation period in cattle. *Journal of General Virology* 88, 1363-1373.

Wells GA, Hancock RD, Cooley WA, Richards MS, Higgins RJ, David GP. 1989. Bovine spongiform encephalopathy: diagnostic significance of vacuolar changes in selected nuclei of the medulla oblongata. *The veterinary record* 125, 521-524.

Wikipedia Commons 2008. Viitattu 13.12.2023.
https://en.m.wikipedia.org/wiki/File:Variant_Creutzfeldt-Jakob_disease_%28vCJD%29,_H%26E.jpg

Wilesmith JW, Wells GA, Cranwell MP, Ryan JB. 1988. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies. *Vet Rec.* 123, 638-644.

Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Estibeiro K, Cousens SN, Smith PG, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A. 1996. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *The Lancet* 347, 921-925,

Will RG. 2003. Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *British Medical Bulletin* 66, 255–265.

Will, R. Ironside, J. 2017. Sporadic and Infectious Human Prion Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med* 7.

Willeberg P, Paisley LG, Lind P. 2011. Epidemiological models to support animal disease surveillance activities. *Rev. Sci. Tech.* 30, 603-614.

Wopfner F, Weidenhöfer G, Schneider R, von Brunn A, Gilch S, Schwarz TF, Werner T, Schätzl HM. 1999. Analysis of 27 mammalian and 9 avian PrPs reveals high conservation of flexible regions of the prion protein. *J. Mol. Biol.* 289, 1163-1178.

Yim YI, Park BC, Yadavalli R, Zhao X, Eisenberg E, Greene LE. 2015. The multivesicular body is the major internal site of prion conversion. *J. Cell Sci.* 128, 1434-1443.

Zhu C, Herrmann US, Falsig J, Abakumova I, Nuvolone M, Schwarz P, Frauenknecht K, Rushing EJ, Aguzzi A. 2016. A neuroprotective role for microglia in prion diseases. *J. Exp. Med.* 213, 1047-1059.

Zigas V, Gajdusek DC. 1959. Kuru. Clinical, pathological and epidemiological study of a recently discovered acute progressive degenerative disease of the central nervous system reaching "epidemic" proportions among natives of the Eastern Highlands of New Guinea. *Papua New Guinea Med. J.* 3, 1-31.

Zlotnik I, Stamp JT. 1961. Scrapie disease of sheep. *World Neurology* 2, 895-907.