



Artículo de revisión

Enfermedades priónicas y enfermedades similares a priones

Prion diseases and prion-like diseases

Juan Carlos Castillo-Juárez,* Stuardo Sebastián Batres-Godoy,* Mónica José Calderón,†
Rosaelena Solís-Aguilar,‡ Ana Eugenia Palencia,¶ Gabriel Silva-Arévalo||

* Médico con Cierre de Pensum de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.

† Médico interno de pregrado de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.

‡ Pediatra y Catedrática de Microbiología clínica de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.

¶ Maestría en salud pública, Catedrática de salud pública de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala

|| Pediatra y Genetista Clínico, Coordinador de la Clínica de genética y metabólica del Hospital Obras Sociales del Santo Hermano Pedro.

Citar como: Castillo-Juárez JC, Batres-Godoy SS, Calderón MJ, Solís-Aguilar R, Palencia AE, Silva-Arévalo G. Enfermedades priónicas y enfermedades similares a priones. *Neurol Neurocir Psiquiatr.* 2022; 50 (3): 94-105. <https://dx.doi.org/10.35366/108765>

RESUMEN

Las enfermedades priónicas son un grupo de enfermedades neurodegenerativas, con una incidencia global de uno a dos casos por millón y que en muchas ocasiones pasan desapercibidas por el personal sanitario, lo que retrasa su diagnóstico. Si bien estas enfermedades afectan principalmente al sistema nervioso central, se han encontrado alteraciones en diversos sistemas del organismo. Por otro lado, se ha evidenciado que patologías neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer poseen en su fisiopatología mecanismos moleculares similares a los encontrados en las enfermedades priónicas. El objetivo de esta revisión es aportar información al conocimiento y comprensión de la epidemiología, etiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y estado actual de las investigaciones para posibles tratamientos de las enfermedades priónicas, además de brindar una descripción de las patologías similares a priones. Esto se realizó por medio de la búsqueda de información en PubMed, Science Direct, Europe PMC, Google Scholar, Scielo y Redalyc. Se identificó que el *Real-time quaking-induced conversion* es una de las tecnologías más prometedoras para el diagnóstico de enfermedades priónicas, que existen investigaciones en etapas iniciales para el tratamiento de enfermedades priónicas y que el conocimiento de los mecanismos similares a priones en enfermedades degenerativas puede contribuir a una mejor comprensión de éstas.

Palabras clave: enfermedades por prión, proteínas PRP, trastorno neurológico, demencias transmisibles.

ABSTRACT

Prion diseases are a group of neurodegenerative diseases with a global impact of 1 to 2 cases per million, mostly ignored by the physician. Even though these diseases affect primarily the central nervous system, recently, alterations in diverse systems of the organism have been found. On the other hand, it has been shown that neuro-degenerative diseases like Parkinson and Alzheimer disease, possess similar mechanisms in their physiopathology to those found in prion disease. The objective of this review is to contribute knowledge and comprehension about epidemiology, etiology, clinical manifestations, diagnosis and the current state of researches for possible treatments on prion disease. This was done through researching information from PubMed, Science Direct, Europe PMC, Google Scholar, Scielo y Redalyc. It was pinpointed that amongst the most promising technologies for the diagnosis of prion disease is the Real-Time Quaking-Induced Conversion; there are research for the treatment of prion disease that are in initial stages; and that the knowledge of the similar mechanisms to prions on chronic-degenerative disease can contribute to a better understanding of them.

Keywords: prion diseases, PRP proteins, neurologic disorders, transmissible dementia.

Recibido: 11/06/2022. Aceptado: 24/06/2022.

Correspondencia: Juan Carlos Castillo-Juárez

E-mail: jccj98@outlook.com

juancarloscastillojuarez.jccj@gmail.com



INTRODUCCIÓN

Las enfermedades priónicas o encefalopatías espongiformes transmisibles (TSEs, por sus siglas en inglés) son un grupo de enfermedades neurodegenerativas, presentes en animales y humanos, con desenlace letal.¹ Estas son causadas por el mal plegamiento y agregación de la proteína priónica celular scrapie (PrP^{Sc}, por sus siglas en inglés), lo cual tiene efectos tóxicos en las neuronas.¹⁻³ Actualmente, gracias al avance tecnológico, han surgido métodos más eficientes para el diagnóstico de las TSEs, como el uso de *Real-time quaking-induced conversion* (RT-QuIC, por sus siglas en inglés) en líquido cefalorraquídeo;⁴ además, se cuenta con investigaciones para futuros tratamientos.⁵ Por otro lado, datos recientes apuntan a la existencia de un mal plegamiento y agregación de proteínas en enfermedades como Parkinson y Alzheimer, similar al que sucede en enfermedades priónicas (*Prion-like disease*, en inglés), lo cual podría ser relevante en la comprensión de la fisiopatología y la búsqueda de tratamientos para éstas.^{2,6}

A pesar de que en los últimos años ha aumentado la cantidad de literatura disponible sobre este tema, persiste el desconocimiento sobre el mismo en médicos clínicos e investigadores de la salud. Por este motivo, el objetivo de esta revisión es aportar información al conocimiento de la epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y posibles tratamientos de las enfermedades priónicas, así como dar a conocer las características y mecanismos involucrados en las enfermedades similares a priones.

PROTEÍNAS PRIÓNICAS

La proteína priónica celular (PrP^C, por sus siglas en inglés) es una proteína del tipo glicosilfosfatidilinositol, que se encuentra en gran parte de los mamíferos.^{2,7} Está codificada por el gen de la proteína priónica (PRNP), ubicado en el cromosoma 20 en humanos y en el cromosoma 2 en ratones.³ Entre las funciones de la PrP^C se encuentran la regulación de la apoptosis, la diferenciación celular en el sistema nervioso central (SNC), la contribución a la integridad en la vaina de mielina y la intervención en el metabolismo de diferentes iones metálicos, así como su participación en el desarrollo del sistema inmunológico, el ciclo circadiano, la homeostasis mitocondrial y en la adhesión celular intestinal.^{2,3,7}

La PrP^C está involucrada en el desarrollo de diversas enfermedades neurodegenerativas, como consecuencia de una conversión anómala que ocurre postraducción. Esto conlleva una reducción estructural de las hélices alfa y un aumento de las láminas Beta, lo cual genera como resultado la proteína priónica scrapie (PrP^{Sc}),^{2,3} que está involucrada en la generación de las encefalopatías espongiformes transmisibles, que en humanos se presentan como la enfermedad de

Creutzfeldt-Jakob (CJD, por sus siglas en inglés) esporádica (sCJD), variante (vCJD), iatrogénica (iCJD) y familiar (fCJD), así como la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSSD, por sus siglas en inglés), Kuru, insomnio familiar fatal (IFF) y *Variably protease-sensitive prionopathy* (VPSPr).^{1,6}

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel global se registra una incidencia de enfermedades priónicas de uno a dos casos por millón, mientras que en los Estados Unidos de América (EEUU) la incidencia por año fue de uno a 1.4 por millón durante el periodo de 2003 a 2015.^{8,9}

En relación a CJD, se tiene una incidencia de 0.25 a dos casos por millón a nivel mundial cada año, mientras que en Canadá y EEUU se reportan 1.05 casos y un caso por millón, respectivamente.¹⁰⁻¹² En Latinoamérica, los únicos países que reportan una incidencia anual son Uruguay con 0.7 casos por millón,¹ Argentina con 0.85 casos por millón hasta el año 2008¹³ y Chile, cuyos datos fueron obtenidos por vigilancia epidemiológica del ministerio de salud nacional, registra 3.5 casos por millón para 2005, lo que es superior a la media global.^{14,15}

En México, como en el resto de los países de la región, la incidencia anual no es conocida; sin embargo, se estima que existen 110 casos por año.¹⁶ No obstante, en la búsqueda bibliográfica solamente se encontró un estudio retrospectivo realizado por González-Duarte y colaboradores, en el cual se reportaron 26 casos de CJD entre 1999 y 2011.¹⁰ En Colombia, al respecto de CJD, Escandón-Vargas y su equipo reportaron 29 casos conocidos hasta 2016.¹⁷ En Venezuela, un reporte de casos de Hernández y colegas identificó 19 casos definitivos hasta 2017.¹⁸

En Ecuador, en 2016 Alemán-Iñiguez y su grupo mencionan un total de siete casos confirmados, mientras que en 2018 Torres Herrán y colaboradores presentaron un caso confirmado nuevo y cinco probables, hubo entonces un total de ocho casos confirmados hasta 2018.^{19,20} En Perú, según Torres-Ramírez y su equipo, se reporta un total de seis casos confirmados y cinco casos probables entre 1998 y 2013;²¹ mientras que, en Brasil, un reporte de Cardosa y colegas, presentó 132 casos de CDJ de 2005 a 2010.²²

En cuanto a GSSD, tanto Argentina como Brasil reportan dos casos en 2008 y 2017, respectivamente.^{13,23} Asimismo, Brasil es el único país en el continente que reporta un caso de Kuru,²³ lo que resulta particular, debido a su relación con el canibalismo en Papúa Nueva Guinea y el hecho de que se considera erradicado.⁸

Por último, en el caso de VPSPr hasta 2018 había 37 casos reportados a nivel mundial.⁶ En la búsqueda realizada por los autores no se encontró ningún caso en Latinoamérica. Tampoco se encontraron casos reportados de IFF en la región.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la TSEs, como indica su nombre, son principalmente neurológicas; sin embargo, éstas suelen variar según el tipo y subtipo de TSEs que el paciente presenta. Estos tipos y su subclasificación se presentan en la *Tabla 1*.^{6,24-32}

PRIONES Y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Neuropatología

En estudios neuropatológicos iniciales en pacientes con CJD se evidenció que existían cambios espongiiformes en el neurópilo, proliferación de astrocitos hipertróficos, atrofia

Tabla 1: Clasificación, etiología y manifestaciones clínicas de enfermedades priónicas en humanos.

Nombre	Etiología	Manifestaciones clínicas
CJD		
Esporádica	Mutación PRNP; codón 129	Demencia rápidamente progresiva, ataxia cerebelosa, problemas de memoria, alteración de la conducta, disfagia, mioclonías, signos piramidales y extra piramidales, alucinaciones visuales y alteraciones del sueño
Iatrogénica	Material quirúrgico contaminado, pruebas con electrodos intracraneales, trasplante córnea, transfusión con glóbulos rojos, injertos de duramadre, tratamiento con hormona del crecimiento humana y gonadotropina	Alteraciones cerebelosas, visuales y psiquiátricas sensoriales
Variante	Ingesta de alimentos contaminados	A diferencia de sCDJ, la demencia no es frecuente y sólo se da en etapas tardías
Genético/familiar GGSD	Mutaciones en PRNP; la más común es E200K Hereditaria, aunque en algunos casos no hay antecedentes familiares; herencia autosómica dominante; la mutación más común es P102L	Depresión, cambios de personalidad, ansiedad, desorden neuropsiquiátrico progresivo, síntomas sensoriales dolorosos persistentes, ataxia (después de los 6 meses), deterioro cognitivo. Distonía, corea y mioclonos
IFF		
Hereditaria	Herencia autosómico dominante. Mutación en el codón 178 de PRNP	Similar a la esporádica
Esporádica*	Negativo para mutación en PRNP, variación en la cadena priónica del homocigoto 129.	Ataxia cerebelosa, disartria, demencia, deterioro cognitivo gradual, mioclonía, disfagia, disestesia, síndrome cerebeloso, alteraciones de los reflejos, alteraciones psiquiátricas, parestesia, convulsiones e incontinencia urinaria
Kuru	Canibalismo	Insomnio resistente a fármacos ansiolíticos, fragmentación del sueño, movimientos involuntarios, disnea relacionada al sueño, estridor laríngeo, demencia rápidamente progresiva, síntomas psiquiátricos (que pueden incluir pérdida de concentración, ansiedad, irritabilidad, labilidad emocional y alucinaciones) amnesia, ataxia, signos piramidales y extra piramidales, parkinsonismo; hipertensión, sudoración y otros síntomas relacionados al sistema simpático, así como visión doble con estrabismo no paralítico
VPSPr	Mutación de PRNP del codón 129, genotipos MM, MV y VV	Similar a la hereditaria
		Inicialmente dolor articular y de cabeza. Seguidamente se da astasia, ataxia, incoordinación muscular, temblor, dismetría, disartria, parálisis facial, nistagmo, estrabismo convergente horizontal. Esto evoluciona hasta que el paciente no puede sentarse sin ayuda. También se ve acompañado de expresiones sentimentales confusas como euforia, risa compulsiva, aprehensión y depresión
		Anomalías psiquiátricas, parkinsonismo, deterioro del lenguaje, deterioro cognitivo, ataxia, afasia, mioclonía, marcha espástica y parálisis de la mirada

CJD = Creutzfeldt-Jakob, por sus siglas en inglés. PRNP = Proteína priónica. sCJD = Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica. GGSD = Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, por sus siglas en inglés. IFF = Insomnio familiar fatal. VPSPr = *Variably protease-sensitive prionopathy*. MM, MV y VV = denominaciones de subtipos del codón 129.

* Únicamente se han reportado 32 casos en el mundo, por lo que no se cuenta con suficiente información respecto a las manifestaciones clínicas, fisiopatológicas y genéticas específicas del subtipo, por lo tanto son hipotéticas hasta el momento.^{6,24-32,65}

cortical, así como alteraciones del mesencéfalo y el puente.³³ Además de esto, en estudios posteriores se evidenció la participación de los núcleos del putamen, caudado y estriado, junto con el tálamo y cerebelo.¹⁵ Las alteraciones pueden variar dependiendo del subtipo clínico de CJD;¹⁵ por ejemplo, en vCJD se han evidenciado cambios sustanciales en el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo³⁴ que podrían ayudar a diferenciarlos de sCJD.

En GSSD se ha identificado afección a nivel de la corteza cerebral y cerebelar, con cambios como placas amiloides, depósitos de PrP y degeneración neurofibrilar.^{35,36} Esto también se ha evidenciado en los ganglios basales, así como presencia de nudos de neurofibrilla tau positiva.³⁵ Cabe resaltar que las placas amiloides tienen asociación con cambios espongiiformes, pérdida neuronal y astrogliosis.^{35,36}

En IFF, Baldelli y Provini reportan pérdida neuronal y astrogliosis, mayoritariamente en los núcleos mediodorsal y anteroventral del tálamo, lo cual confirman Llorens y colegas, además de evidenciar alteraciones en la corteza entorrinal y niveles de proteína tau disminuidos, así como pérdida de las células de Purkinje y astrogliosis sin características espongiiformes en el cerebelo.^{37,38} Es importante mencionar que, en estadios tempranos de IFF, se aprecia degeneración espongiiforme en la corteza orbitofrontal y en la región anterior de la circunvolución cingular, que se va generalizando con la evolución de la enfermedad.³⁷

En el caso de Kuru muchas de las alteraciones neuropatológicas encontradas son inespecíficas, aunque se puede mencionar la aparición de las denominadas "placas de Kuru", con ciertas similitudes a las encontradas en CJD y GSSD, en la capa de células granulares del cerebelo, los ganglios basales, el tálamo y la corteza cerebral.^{32,39}

En VPSP se encuentra degeneración espongiiforme en la corteza cerebral, corteza entorrinal, ganglios basales, tálamo y en menor grado el cerebelo; la característica distintiva es la aparición de pequeñas placas de priones en el cerebelo y, en raras ocasiones, en el hipocampo.⁶

En estudios con modelos animales se ha observado que diferentes subespecies de PrPSc afectan a distintas partes del encéfalo, por lo que existe la posibilidad de que las diferencias entre la neuropatología de las enfermedades priónicas se deban a estos cambios fenotípicos en la PrPSc, pero se necesita hacer más investigaciones al respecto.⁴⁰

Priones a nivel celular

Se han evidenciado funciones neuroprotectoras atribuidas a PrPc, dentro de las cuales se encuentra su participación en la señalización de superficie celular, así como efectos antioxidantes y antiapoptóticos; estos efectos se han observado en su rol respecto a la mielinización, regularización autofágica y tráfico de iones metálicos, lo cual provoca que al mutar PrPc a PrPSc puedan perderse dichas funciones.⁴¹ Sin

embargo, esto se debe contrastar con estudios en modelos animales que han evidenciado un desarrollo embrionario normal ante la supresión de la expresión de PrPc.⁴¹

Se han señalado diversos efectos tóxicos relacionados a proteínas priónicas anormales, entre los que se encuentran retracción de espinas dendríticas, autofagia y apoptosis neuronal, excitotoxicidad, alteraciones en la ubiquitinación, reducción de la cantidad de NAD, entre otros.^{41,42} Es importante aclarar que algunos estudios señalan que los efectos tóxicos se deben a PrPSc, mientras que otros señalan que son provocados por intermediarios entre PrPc y PrPSc.⁴¹

Investigaciones recientes han señalado que las células gliales podrían ser un punto de superposición entre las enfermedades priónicas y enfermedades similares a priones.⁴³ También se menciona que GSSD y Kuru presentan alteraciones gliales, aunque en el caso de fCJD y en IFF no se ha observado alteración.⁴⁴ Aun así, su papel en la fisiopatología de las enfermedades priónicas aún es bastante confuso; en el caso de los astrocitos, algunos datos sugieren que podría contribuir a la producción y transmisión de PrPSc, mientras que otros sugieren que podrían tener una función fagocítica, así como un efecto protector ante la evolución de las patologías priónicas.^{45,46} En el caso de microglia los estudios también son contradictorios, mientras que algunos señalan un efecto protector, otros afirman que contribuye a la neuroinflamación y progresión de prionopatías.^{40,44,47}

En relación a los oligodendrocitos, se creía que poseían resistencia a PrPSc, pero datos recientes podrían indicar la alteración de éstos en las enfermedades priónicas; se ha evidenciado alteración de la mielinización en humanos y animales con enfermedades priónicas. Experimentos en cerebros de ratones han encontrado reducción de los niveles de ARNm de los genes GALC y SLC2A1, así como en la proteína MCT1.⁴⁸ En el caso de las células de Schwann únicamente se conoce que interactúa con PrPc, posiblemente a través de un receptor acoplado a proteína G, pero no hay investigaciones sobre su alteración en enfermedades priónicas.⁴⁹ Debido a la escasa información existente, es necesario hacer más investigaciones sobre la participación de estas células en las prionopatías.

En relación al sistema nervioso periférico, Baiardi y colaboradores examinaron los expedientes de 117 casos de sCJD de tipo atáxico, 65 de tipo placa Kuru y 121 de tipo mioclónico, en los cuales se reportó la existencia de alteraciones en el sistema nervioso periférico en un porcentaje de 39.3, 44.6 y 9.1%, respectivamente.⁵⁰ Rudge y su equipo evaluaron muestras de médula espinal de cinco pacientes con enfermedades priónicas, en las que se observó abundantes depósitos de priones en las vías espinotalámicas, mientras que en las vías de las raíces nerviosas posteriores y la vía del lemnisco de la columna medial posterior los depósitos fueron ocasionales.⁵¹ Sin embargo, es un tema poco estudiado.

ÓRGANOS PERIFÉRICOS

Satoh y su grupo, en su evaluación a pacientes con enfermedades priónicas, determinaron que en algunos tejidos del sistema digestivo, sobre todo apéndice y esófago, había una actividad priónica muy cercana a la que se presenta en el sistema nervioso central.⁵² Debido a que la PrPSc no puede ser digerida por su estructura abundante en láminas Beta, ésta pasa al intestino donde puede iniciar procesos de propagación en el caso de Kuru y vCJD; por este motivo se han descrito dos modelos por los que la PrPSc puede invadir el epitelio intestinal, por medio de: 1) una ruta mediada por transcitosis a través de las vellosidades intestinales de las células M hacia las placas de Peyer, y 2) la secreción desde las células intestinales de exosoma relacionados a la proteína A33.⁵³ La microbiota intestinal también está involucrada en esto debido a su participación en el desarrollo de folículos linfoides aislados, en los que se puede encontrar PrPSc, así como el desarrollo de amiloide microbiano, el cual puede generar alteraciones en el sistema inmunitario que podría afectar a los astrocitos y la microglia, ambos partícipes en la fisiopatología de las enfermedades priónicas.⁵⁴

La distribución de priones a otras áreas del organismo se ha atribuido a las células sanguíneas, aunque no se pueden descartar la participación del sistema linforreticular y la transmisión desde el sistema nervioso entérico hasta el sistema nervioso central.^{53,55}

Herbst y su equipo, en sus estudios con animales, notaron que los miotubos C2C12 pueden replicar priones, debido a que, en los diferentes análisis efectuados, la PrPSc que había sido inyectada en las células no persistió, pero surgieron nuevas colonias de priones ante la inoculación.⁵⁶ Así bien, Neumann y colegas mencionan que la PrPSc puede empezar a acumularse desde la etapa preclínica en músculos, y que en modelos de animales puede ser facilitada por una miositis que se relaciona a la llegada de PrPc a través de células del sistema linforreticular.⁵⁷ Esto se suma a los reportes de depósitos de PrPSc en músculos de pacientes humanos con CJD variante, iatrogénica y esporádica, así como en la enfermedad crónica degenerativa en cérvidos.⁵⁸ En conjunto estos datos pueden indicar la acumulación de PrPSc en los músculos de animales y humanos que padecen enfermedades priónicas, pero es necesario hacer investigaciones sobre el tema.

También se ha reportado la presencia de PrPSc en tejidos como nódulos linfáticos, bazo y glándulas adrenales, dependiendo del tipo de enfermedad priónica.⁵⁸

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

En 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció criterios diagnósticos sobre sCJD que incluyen síntomas de la enfermedad y la prueba de la proteína 14-

3-3 en líquido cefalorraquídeo (LCR).⁵⁹ Esto fue modificado en 2017 por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Reino Unido en Gran Bretaña (UK) que, debido a los avances tecnológicos de los últimos años, agrega como criterios diagnósticos la resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) cerebral típica de la enfermedad y *Real-time quaking-induced conversion* (RT-QuIC, por sus siglas en inglés) en LCR (Tabla 2).⁶⁰

En el caso de vCJD la sintomatología varía un poco del resto de subtipos de CJD, con síntomas que incluyen demencia, sensación de dolor persistente y un electroencefalograma (EEG) específico respecto a lo esperado en sCJD.⁶⁰⁻⁶² Tanto en sCJD como en vCJD es recomendable hacer examen neuropatológico.⁶⁰ Por otro lado, en CJD familiar es necesario tomar en cuenta los antecedentes familiares y el análisis genético de PRNP; en CJD esporádica también se puede considerar el realizar este último.^{60,63} En relación a CJD iatrogénica es necesario hacer un interrogatorio exhaustivo respecto a los antecedentes médicos del paciente.⁶⁰

En el EEG de sCJD, además de lo descrito en la Tabla 3, puede haber una distribución lateralizada que suele aparecer en la etapa prodrómica de la enfermedad, que posteriormente progresa a los hallazgos bifrontales más globales a medida que la enfermedad acelere.⁶³ Hay un retraso de 3.7 meses desde el inicio de la enfermedad hasta la manifestación de los hallazgos en el EEG.⁶³ En etapas iniciales o terminales pueden encontrarse EEG sin alteraciones típicas de la enfermedad.⁶¹

Tabla 2: Criterios diagnósticos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica según Centro de Control de Enfermedades.

I	Demencia rápidamente progresiva
II	<ul style="list-style-type: none"> • Mioclonos • Signos visuales o cerebelares • Signos piramidales o extrapiramidales • Mutismo acinético
III	Electroencefalograma típico de la enfermedad
IV	Señal hiperintensa en el caudado/putamen en resonancia magnética
Caso definitivo: síndrome neurológico rápidamente progresivo más evidencia neuropatológica, inmunohistoquímica o bioquímica confirmatoria	
Probable:	
I+ 2 signos II+ EEG típico	
I+ 2 signos II+ resonancia magnética cerebral típica	
I+ 2 signos II+ 14-3-3 positivo	
Síndrome neurológicamente progresivo + RT-QuIC en líquido cefalorraquídeo o en otros tejidos	
Posible:	
I+ 2 signos II + duración menor de dos años	

sCJD = Enfermedad de esporádica. EEG = Electroencefalograma. RT-QuIC = *Real-time quaking-induced conversion*, por sus siglas en inglés.

Fuentes: Number FR et al.⁶⁰

Tabla 3: Comparación de criterios diagnósticos presentados en electroencefalograma y resonancia magnética en pacientes con Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, insomnio familiar fatal y *variably protease-sensitive prionopathy*.

Estudio	GSSD	CJD	IFF	VPSR
EEG	<ol style="list-style-type: none"> sCJD: complejo trifásico de onda aguda periódico (PSWC) de un segundo. Morfológicamente, el PSWC típico consiste en ondas simples y agudas (incluidas ondas bifásicas y trifásicas) o complejos con picos mixtos y ondas más lentas con una duración típica de 100 a 600 ms, que se repiten cada 0.5 a 2 s vCJD: la falta de presencia de PSWC es un criterio diagnóstico; puede haber actividad inespecífica de onda lenta fCJD: similar a sCJD, aunque no siempre está presente iCJD: similar a sCJD; PSWC con una distribución de voltaje lateralizada, bilateral, o con patrones de EEG inespecíficos 	Inespecífico. En algunos casos se pueden visualizar ondas agudas periódicas (PSWC)	Generalmente muestra un exceso de las frecuencias theta (θ) y delta (δ) difusivo. Pacientes con una larga duración de la enfermedad pueden mostrar transitoriamente actividades de EEG periódicas en las últimas etapas	Generalmente normal o con desaceleración generalizada. La presencia de PSWC es rara En casos VM:PSWC en 25% En casos: MM:PSWC en 50% VV: ningún caso ha demostrado presencia de PSWC
MRI	<ol style="list-style-type: none"> sCJD DWI o FLAIR hiperintenso en corteza cerebral, ganglio caudado y putamen Hipointensidad de ADC subcortical vCDJ: Signo pulvinar Signo de palo de hockey fCJD: Similar a sCJD iCJD: Similar a sCJD 	Señales hiperintensas corticobilaterales, en el caudado derecho y en el putamen anterior derecho. Se evidencia atrofia cortical y cerebelar DWI o FLAIR hiperintensidades en el sistema límbico	Señales DWI hiperintensas en ganglios basales y algunas áreas de materia gris Aumento del ADC en el tálamo	Atrofia cortical difusa, en algunos casos se da un predominio de atrofia de los lóbulos frontales y parietales, así como cerebelares Hipoperfusión en SPECT

CJD = Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. GSSD = Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker. IFF = Insomnio familiar fatal. VPSR = *Variably protease-sensitive prionopathy*. EEG = Electroencefalograma. sCJD = Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica. PSWC = Complejo trifásico de onda aguda periódica. vCJD = Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante. Variante VV = denominación de subtipo de codón 129. fCJD = Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar. iCJD = Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica. DWI = imagen potenciada en difusión. FLAIR = Placa de recuperación de inversión atenuada de fluido. ADC = Coeficiente de difusión aparente. SPECT = Tomografía por emisión de fotón único. MRI = Criterios diagnósticos de la resonancia magnética.

*En el caso de Kuru sus características en MRI y electroencefalograma no están definidas.

Fuentes: Alibhai JD et al.⁶ Kang MJ et al.²⁹ Gregor H et al.⁶¹ Fragoso DC et al.⁶² Gaudino S et al.⁶⁴ Wu L-Y et al.⁶⁵ Wang J et al.⁶⁷

Las manifestaciones radiológicas de las TSEs son muy variables y su interpretación depende de la habilidad clínica del operador, mientras que la resonancia magnética cerebral es el método más específico para el estudio de las prionopatías.⁶²

En CJD se han descrito criterios diagnósticos por MRI, los cuales dependiendo de su presencia pueden dar un diagnóstico definitivo o probable.⁶⁴ Dentro de los criterios modificados de Vidal, se describe que un diagnóstico probable incluye la presencia unilateral de cuerpo estriado o corteza menor o igual a tres giros corticales, así como un cuerpo estriado bilateral o posterior al mesenterio del tálamo;

también habrá una mayor hiperintensidad en la placa de recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR, por sus siglas en inglés) de la MRI en relación a la imagen potenciada en difusión (DWI, por sus siglas en inglés); sin embargo, un diagnóstico definitivo para CDJ se describe como aquel en el que se presenta una hiperintensidad mayor en DWI sobre FLAIR en el cuerpo estriado, el giro cingular, en el giro neocortical o más de tres en el giro cortical.⁶⁴ Específicamente para sCJD se describe hiperintensidades en DWI o FLAIR en la corteza cerebral, el ganglio caudado y el putamen, estos cambios se presentarán sobre todo bilateralmente y asimétricos en los ganglios basales y cortical.^{62,64}

Por otro lado, vCJD presentará signos clásicos, los cuales son: 1. Signo de pulvinar, definido como la hiperintensidad bilateral simétrica de los núcleos pulvinares en DWI, FLAIR y T2; 2. Signo de palo de hockey, el cual es una hiperintensidad tanto en los núcleos pulvinares como dorsomediales del tálamo, los cuales serán simétricos, a diferencia de sCJD.^{62,64} Para iCJD como fCJD los cambios evidenciados en MRI son similares a los encontrados en sCJD.⁶²

En el caso de sospecha de IFF se pueden realizar MRI (Tabla 3), EEG, polisomnografía, revisión de antecedentes familiares y análisis genético, así como tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía por emisión de fotón único (SPECT); el estudio neuropatológico y el examen de 14-3-3 es menos específico.⁶⁵ En MRI se describen hallazgos poco específicos en T-1 y T-2, que corresponden a atrofia cortical y ventrículos elongados.^{62,65} No obstante, se describen señales hiperintensas en DWI en los ganglios basales y áreas difusas de la materia gris y aumento del coeficiente de difusión aparente (ADC) en el tálamo.^{62,65} Mientras la variante esporádica del insomnio fatal aparece positiva en 20% de casos en LCR y hasta 20% de alteraciones no especificadas en EEG, sin embargo, generalmente no muestra una alteración en MRI.⁶²

En el caso de GSSD, en la búsqueda realizada no fue posible encontrar protocolos diagnósticos, aunque algunos autores señalan que es importante tomar en cuenta los antecedentes familiares (si bien puede haber casos de *novo*), así como el examen genético de PRNP;²⁹ el examen neuropatológico también puede ser de utilidad,⁶⁶ los signos del MRI suelen aparecer sólo en una parte de los pacientes,²⁹ además de que las características del EEG son poco definidas.⁶⁷ En GSSD se describen hallazgos en más de 50% de los casos en la MRI como hiperintensidades en el sistema límbico, sobre todo en DWI y FLAIR.⁶⁵ Ju Kang en un estudio de 63 pacientes con MRI cerebral, describe que 42.9% tuvo solamente una atrofia cortical o cerebelar, mientras que 20.6% presentó hiperintensidades en la corteza, núcleo caudado y el putamen sobre todo en T-1.²⁹

En el caso de Kuru tampoco se cuentan con protocolos diagnósticos, pero hay que tomar en cuenta los antecedentes de canibalismo y habitar en Nueva Guinea, así como las manifestaciones clínicas y la neuropatología.^{32,62}

Debido al reciente descubrimiento de VPSPr en 2008 no se cuenta con un protocolo diagnóstico; no obstante, algunos autores describen ciertos criterios clínicos para su diagnóstico, dentro de los que se encuentran el impedimento cognitivo, síntomas psiquiátricos, presencia de Parkinson, o bien afasia, ataxia o mioclonía. Todos los criterios anteriores deben tener una duración menor a ocho años; y debe existir una falta de etiología alternativa que justifique estos síntomas. En las pruebas de imagen la MRI muestra una atrofia cortical difusa, así como en algunos casos puede

predominar la atrofia tanto de los lóbulos frontal y parietal como del cerebelo; al usar SPECT algunas han demostrado hipoperfusión.⁶ Las pruebas genéticas, la neuropatología y la RT-QuIC también podrían ser de utilidad.^{4,6}

Recientemente, RT-QuIC ha sido propuesto como una de las pruebas más prometedoras para el diagnóstico de sCJD. Franceschini y colaboradores reportan un estudio de 116 pacientes con sCJD en el que obtuvieron una sensibilidad del 90-100% y una especificidad del 100% con estas pruebas,⁴ mientras que Hermann P y su equipo reportan, en su estudio de 65 pacientes, una sensibilidad del 97% y una especificidad del 99%.⁶⁸ En estos reportes se describe que la prueba de segunda generación es más sensible y rápida que la de primera.^{4,68} En el caso de fCJD, hay 87% de sensibilidad en la variante E200K y 100% en la variante V203I sin conocer las especificidades de ninguna de las dos; en cuanto a iCJD se conoce que, de los casos causados por administración de hormona del crecimiento cadavérica, sólo 67% son positivos, y se desconoce la sensibilidad y especificidad; no se pudo encontrar información sobre su uso en iCJD provocado por otras causas.^{69,70} En el caso de vCJD esta prueba no es positiva, aunque se puede usar una alternativa llamada en inglés *Protein misfolding cyclic amplification* (PMCA).⁷⁰

En un estudio de 20 pacientes con GSSD y 12 de IFF se obtuvo una sensibilidad de 78 y 100%, respectivamente, se desconoce la especificidad de ambos.⁶⁹ Mientras que de tres casos de VPsPr se obtuvo una sensibilidad del 100%, también se desconoce su especificidad.⁴ En esta revisión no se encontraron pacientes con Kuru a quienes se les haya realizado esta prueba, probablemente debido al déficit de casos en la actualidad (Tabla 3).

TRATAMIENTO

En la actualidad, las enfermedades priónicas no tienen cura,⁴² no obstante, hay en investigación algunas estrategias terapéuticas para humanos. Por un lado, existen estudios sobre los fármacos flupirtina, quinacrina, doxiciclina y pentosano polisulfato, así como de los compuestos compB, Anle138b y compuesto 5 (MC).^{5,71-73} En relación con la inmunoterapia, se encuentran estudios enfocados en vacunas que incluyen la utilización de anticuerpos, cuyo principal objetivo son los epítomos específicos que sólo se expresan en PrPSc; así como el uso de células dendríticas, que han mostrado la habilidad de traspasar inmunotolerancia de la enfermedad; y la transferencia adoptiva de linfocitos CD4+, que puede tener efectos duraderos en la respuesta inmunitaria de las enfermedades priónicas.⁷¹ Por otro lado, algunos autores creen que el uso de oligonucleótidos antisentido (ASO, por sus siglas en inglés) podría servir para el tratamiento de enfermedades priónicas.⁵ Cabe aclarar que el nivel de evidencia en todas estas estrategias es bajo,

por lo que es recomendable realizar más investigaciones al respecto.

Es importante destacar que los familiares de pacientes con enfermedades priónicas heredables (fCJD, GSSD, IFF) deben recibir asesoramiento genético, y se les debe recomendar tratamiento psicológico, debido a las secuelas que puede generar tanto el diagnóstico del paciente como la posibilidad de padecer la enfermedad en el futuro.⁷⁴ En la presente revisión no fue posible encontrar guías o investigaciones sobre intervenciones para cuidados paliativos en pacientes con este tipo de patologías.

AMILOIDOSIS SISTÉMICA POR PRP

Mead y Reilly reportaron una nueva enfermedad priónica caracterizada por depósitos amiloides de PrP en nervios periféricos y ramas dorsales, así como una marcada pérdida de mielina en las fibras de la columna dorsal, acompañado de lesiones autonómicas que se traducen en síntomas como incontinencia urinaria, diarreas crónicas, dolor neuropático e hipotensión postural, de un inicio más temprano que el de otras enfermedades priónicas (25-65 años), con un largo periodo de evolución y que culmina con demencia.⁷⁵ De momento se cree que es hereditaria, ya que se ha visto una relación familiar en cada uno de los casos descritos, así como mutaciones similares en el codón 129 del PRNP.⁷⁵ Debido a su reciente descubrimiento, se desconocen muchas de las características clínicas, anatomopatológicas y diagnósticas de ésta, la cual se puede confundir con la polineuropatía amiloide familiar (FAP).⁷⁵

POSIBLES NUEVAS FORMAS DE CONTAGIO

Brandel y colegas documentaron el caso de una mujer que laboraba en un laboratorio especializado en priones en Francia, quien, al manipular tejido cerebral de un ratón transgénico con enfermedad priónica, tuvo un accidente con un objeto punzocortante, en el que hubo sangrado a pesar del uso de equipo de protección; años después del incidente inició con síntomas neurológicos y se evidenciaron en MRI todos los signos característicos de vCJD, así como con la prueba de PMCA positiva. En el estudio *postmortem* se determinó que la paciente poseía características neuropatológicas de vCJD, cuyo origen más probable fue el accidente laboral, que tuvo un tiempo de desarrollo de la enfermedad aproximado de 7.5 años.⁷⁶ Esto resalta la necesidad de mejorar los protocolos de seguridad del personal que labora en entornos donde se manejan tejidos de pacientes con priones.⁷⁶

Aunque no hay casos descritos, Satoh y su equipo, debido a la abundante siembra de PrPSc en esófago, recomiendan evaluar la seguridad de las endoscopias en pacientes con sospecha o diagnóstico de enfermedades priónicas.⁵²

¿PUEDEN LOS PRIONES SER UTILIZADOS COMO ARMAS BIOLÓGICAS?

Desde inicios del siglo XX múltiples países han invertido en el desarrollo de nuevas armas, como el uso de gases venenosos durante la Primera Guerra Mundial.⁷⁷ Ante esto, y debido a los avances en conocimiento sobre la biotecnología, existe la posibilidad de que las proteínas priónicas puedan ser utilizadas como arma biológica, debido a que poseen características especiales como ser resistentes a las condiciones del medio ambiente, y producen enfermedades de difícil diagnóstico, sin tratamientos efectivos y con efectos severos a largo plazo; además de que, en modelos experimentales, los priones pueden ser infecciosos por medio de aerosoles y está ampliamente documentada la transmisión de la vCJD y el Kuru por medio de la ingestión de tejidos.^{32,34,77} Si esto llegara a suceder, también podrían ser utilizados como arma biológica de grupos terroristas, lo cual podría generar caos en la población.⁷⁷

PRION-LIKE DISEASE

Existen algunas patologías en cuya fisiopatología se ven implicadas proteínas similares a priones (*prion-like*), en relación con un plegamiento anormal y su transmisibilidad hacia otras neuronas.^{6,78}

En el caso de Alzheimer la proteína implicada es el péptido B-amiloide (AB), que se acumula en el cerebro y causa alteraciones en la transmisión sináptica;^{79,80} recientemente se ha observado que la AB utiliza a la PrP como receptor de membrana, lo cual tiene un efecto importante en la plasticidad sináptica e implica efectos de toxicidad celular.⁷⁹ Por otro lado, Zamponi y su grupo mencionan una alteración de la actividad fosfotransferasa que regula las funciones de la cinesina y dineína, y que también podría estar implicada en las alteraciones de la transmisión sináptica.⁸⁰ Además se ha evidenciado que la hiperfosforilación de la proteína tau está relacionada con el aumento en su unión hacia los nudos neurofibrilares, lo que causa una afectación directa en las neuronas y las células gliales.⁶

En la enfermedad de Parkinson la proteína que se ve afectada es la alfa-sinucleína (a-syn) que, al tener una unión anormal de amiloides a los genes HEK293 y SH-SY5Y, induce una mutación sin sentido, por lo que sus funciones normales, como la regularización del tamaño del poro sináptico para la entrada de vesículas celulares, la liberación de neurotransmisores y la contribución a la función mitocondrial normal, se ven alteradas; lo que conduce a una pérdida de función, ganancia de toxicidad y formación de los cuerpos de Lewy.^{6,78,81}

En el caso de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), Mukherjee y Sotos describen en una revisión que la agregación del polipéptido amiloide insular (IAPP, por sus siglas

en inglés) mal plegado podría ser una de las causas del daño pancreático en la enfermedad.⁸² Arunagiri y colaboradores plantean que otro factor es un mal plegamiento de la proinsulina, en un proceso que sucede en el retículo endoplasmático de las células beta.⁸³

Patologías como esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, degeneración lobar frontotemporal y, aproximadamente, 20 trastornos más incluyen en su fisiopatología el plegamiento incorrecto de proteínas.^{82,84-87}

Iglesias V y colegas, mediante un modelo computacional, detectaron en el proteoma humano 242 proteínas por cuya estructura podrían tener comportamiento similar a los priones, las cuales tendrán que ser evaluadas en futuras investigaciones.⁸⁸

CÁNCER Y PRPC

Se ha relacionado la sobreexpresión de PrPc con cáncer de mama, gástrico, colorrectal, pancreático, de próstata, melanoma, osteosarcoma y gliomas;^{2,89-91} en algunos casos se ha visto implicada en la metástasis, como en el cáncer de mama donde la expresión de PrPc tiene una estrecha interacción con distintas proteasas, que son claves en el daño a la matriz extracelular, un factor importante para la diseminación de las células tumorales.⁹¹ También se ha demostrado que PrPc tiene un papel en la diseminación del cáncer gástrico y colorrectal.^{2,90} Por otro lado, se ha evidenciado que la sobreexpresión de PrPc está relacionada con la resistencia de la doxorubicina en el cáncer de mama y gástrico, y a otros quimioterapéuticos en los gliomas.^{2,90}

En relación a las interacciones de PrPc con vías oncogénicas, se menciona que PrPc en el cáncer de mama está involucrada con la vía de la muerte celular mediada por el factor de necrosis tumoral (TNF), al bloquear la adecuada activación de Bax, el cual induce la desregularización de Bcl-2.⁹² Por otro lado, en el cáncer gástrico la PrPc, por medio de los elementos de choque térmico (HSE, por sus siglas en inglés), interactúa con los factores de fosforilación en ERK1/2 y tiene participación en la vía PI3K/Akt, ambas podrían promover supervivencia de las células tumorales.⁹² También hay evidencia de la interacción de PrPc con las vías STI-1 y Notch con el glioblastoma, esta última también se ve involucrada en el cáncer pancreático, además de en la vía Wnt que se ha visto relacionada con el glioma y el cáncer intestinal.⁹⁰ En el caso de cáncer colorrectal, PrPc está ligada a una distribución anormal de proteínas como Desmogleina 2 y Placofilina 2a, entre otras.⁸⁹ Con base en lo descrito anteriormente, algunos autores mencionan que la PrPc podría utilizarse para contribuir en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer, lo que tendrá que ser verificado en futuras investigaciones.^{89,90}

Se ha evidenciado que algunas mutaciones en el p53 pueden desencadenar errores de plegamiento, lo que

provoca pérdida de su función, así como la adquisición de características similares a priones, como lo evidencia su aglomeración con los supresores tumorales p63 y p73.^{93,94} La agregación de amiloides y oligómeros a p53 da paso a toxicidad celular, sin embargo, las células tumorales sobreviven de mejor forma a ésta que las células normales.⁹³ Actualmente, estos aglomerados están siendo estudiados como blancos farmacológicos de los medicamentos PRIMA-1 y resveratrol, que podrían ser evaluados para un futuro tratamiento del cáncer.⁹⁵

PRIONES Y LEVADURAS

Existe evidencia de proteínas *Prion-like* en diversas especies de levaduras, en las que, si bien algunas de éstas pueden ser patológicas, también existe cierta evidencia de funciones fisiológicas de otras que podrían aportar ventajas en entornos cambiantes, predominantemente, mediante la regulación de la transcripción, traducción o procesamiento de ARN.^{88,96} Wickner describe que existen alrededor de nueve diferentes tipos de priones en levaduras, entre los que destacan [URE3], [PSI+] y [SWI+], todos patológicos, aunque existen otros de los que no se conoce su función.⁹⁶

Por otro lado, se ha evidenciado que las levaduras han desarrollado diversos sistemas antipriones que les permiten suprimir priones patológicos, lo que brinda oportunidades para la investigación de tratamientos contra enfermedades priónicas y *prion-like*.⁹⁶ Un ejemplo de esto es la existencia de moléculas que antagonizan con el prión de levaduras [PSI+], al inhibir la acumulación de estos en las líneas celulares de las mismas.⁹⁷ También se han reportado, en modelos experimentales, indicios de compuestos Anti-[SWI+] que pueden ser efectivos para antagonizar con [PSI+] [URE3] [MOT3+], pero es necesario realizar más estudios para corroborarlo.⁹⁷

CONCLUSIONES

1. Pocos países del continente americano tienen datos sobre la incidencia en sus territorios para CJD, algunos de estos son Canadá con 1.05, EEUU con 1.0, Uruguay con 0.7, Argentina con 0.85 y Chile con 3.5 casos por millón, respectivamente, esta última es la más alta de la región. No hay incidencia de ninguna de las otras enfermedades priónicas descritas en ningún país de América.
2. Las únicas enfermedades priónicas con protocolos diagnósticos son CJD e IFF; así bien, una de las tecnologías más prometedoras para el diagnóstico de estas enfermedades es el RT-QuIC en LCR.
3. Si bien no existen tratamientos efectivos para las TSEs, hay diferentes investigaciones para el uso de medicamentos o terapia inmunológica, y que se en-

cuentran en diferentes fases de estudio, algunas de las cuales podrían ser útiles en el futuro.

- El conocimiento de la relación existente entre el efecto *Prion-Like* y enfermedades crónico-degenerativas puede contribuir a un nuevo enfoque para el diagnóstico, tratamiento y prevención de estas enfermedades. Curiosamente, estos mecanismos se han observado en patologías no neurológicas, como diabetes mellitus tipo 2 y algunos tipos de cáncer.

REFERENCIAS

- Lewin S, Perna A, Salamano R, Ketzoian C, Salinas D, Rodríguez MM, et al. Enfermedades priónicas en el ser humano en Uruguay: registro de los últimos 25 años. *Rev Médica del Uruguay*. 2012; 28 (1): 35-42.
- Atkinson CJ, Zhang K, Munn AL, Wiegman A. Prion protein scrapie and the normal cellular prion protein. *Prion*. 2016; 10: 63-82. doi: 10.1080/19336896.2015.1110293.
- Castle AR, Gill AC. Physiological functions of the cellular prion protein. *Front Mol Biosci*. 2017; 4: 19. doi: 10.3389/fmolb.2017.00019.
- Franceschini A, Baiardi S, Hughson AG, McKenzie N, Moda F, Rossi M et al. High diagnostic value of second generation CSF RT-QuIC across the wide spectrum of CJD prions. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 10655. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28878311>
- Vallabh SM, Minikel EV, Schreiber SL, Lander ES. Personal view towards a treatment for genetic prion disease: trials and biomarkers. *Lancet Neurol*. 2020; 19 (4): 361-368. Available in: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30403-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30403-X)
- Alibhai JD, Casalone C, Andreoletti O, Cashman NR, Appleby BS, Castl AR et al. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. 3rd ed. Pocchiarri M, Manson J, editors. Elsevier; 2018. 2-498 p. Available in: <https://www.sciencedirect.com/handbook/handbook-of-clinical-neurology/vol/153/suppl/C>
- Sarnataro D, Pepe A, Zurzolo C. Cell Biology of Prion Protein. In: Legname G, Vanni S, editors. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* [Internet]. [cited 2020 Apr 1] Academic Press; 2017, pp. 57-82; 182-196. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.06.018.
- Chen C, Dong XP. Epidemiological characteristics of human prion diseases. *Infect Dis Poverty*. 2016; 5 (1): 1-10. doi: 10.1186/s40249-016-0143-8.
- Maddox RA, Person MK, Blevins JE, Abrams JY, Appleby BS, Schonberger LB, et al. Prion disease incidence in the United States: 2003-2015. *Neurology*. 2020; 94 (2): e153-157. doi: 10.1212/WNL.0000000000008680.
- González-Duarte A, Medina Z, Balaguer RR, Calleja JH.. Can prion disease suspicion be supported earlier? Clinical, radiological and laboratory findings in a series of cases. *Prion*. 2011; 5 (3): 201-207. doi: <https://doi.org/10.4161/pri.5.3.16187>.
- Prasad KN, Bondy SC. Oxidative and inflammatory events in prion diseases: can they be therapeutic targets? *Curr Aging Sci*. 2018; 11 (4): 216-225. doi: 10.2174/187460981266619011110020.
- Uttley L, Carroll C, Wong R, Hilton DA, Stevenson M. Review Creutzfeldt-Jakob disease : a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (1): e2-10. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30615-2.
- Begué C, Martinetto H, Schultz M, Rojas E, Romero C, D'Giano C et al. Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Argentina, 1997-2008. *Neuroepidemiology*. 2011; 37 (3-4): 193-202. doi: 10.1159/000331907.
- Ramírez M, Gallardo A, Vidal A, Cornejo S, Ramírez D, Medinas D et al. Desafíos en el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: caso clínico. *Rev Med Chil*. 2016; 144 (6): 796-806. doi: 10.4067/S0034-98872016000600016.
- Cartier LR, Quiroz GZ, Leiva MH, Vergara CR. Identificación clínica y patológica de las diversas formas de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob en Chile. *Rev Med Chil*. 2012; 140 (2): 161-168. doi: 10.4067/S0034-98872012000200003.
- Mercado FM, Taboada BJ, González PM, Flores RJ. Hallazgos por resonancia magnética en demencia rápidamente progresiva, probable enfermedad de priones tipo Creutzfeldt-Jakob forma esporádica. *An Radiol México*. 2015; 14 (3): 292-298. Available in <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmx/arm-2015/arm153g.pdf>
- Escandón-Vargas K, Zorrilla-Vaca A, Corral-Prado RH. Positive 14-3-3 and tau proteins in a sporadic Creutzfeldt-Jakob disease case and a brief perspective of prion diseases in Colombia. *Biomedica*. 2016; 36: 29-36. doi: 10.7705/biomedica.v36i3.2729.
- Hernández A, Céspedes G, Guerrero A. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob Esporádica en Venezuela: A propósito de un nuevo caso. *VITAE*. 2017; 69: 1-12. Disponible en: https://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_5460.pdf
- Alem JM, Jos P, Guill F. Rapidly progressive dementia in sporadic prion disease: report of unprecedented event in Ecuador and update. *Acta Neurol Colomb*. 2016; 32 (2): 169-178.
- Herrán GET, Heredia ADO, Burbano BM, Serrano-Dueñas M, Yeppez MAO, Madera RAB et al. Correction to: case series of Creutzfeldt-Jakob disease in a third-level hospital in Quito. *BMC Neurol*. 2018; 18 (1): 84. doi: 10.1186/s12883-018-1088-2.
- Torres-Ramírez L, Ramírez-Quiñones J, Cosentino-Esquerre C, Vélez-Rojas M, Flores-Mendoza M, Rivas-Franchini D et al. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el Perú: reporte de once casos. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014; 31 (2): 364-369. doi: 10.17843/rpmesp.2014.312.60.
- Cardoso CA de O, Navarro MBM de A, Correa Soares BE, Cardoso TA de O. Avaliação epidemiológica dos óbitos por doenças priónicas no Brasil sob o enfoque da biossegurança. *Cad Saúde Coletiva*. 2015; 23 (1): 2-10. doi: 10.1590/1414-462X201500010002.
- Smid J, Studart Neto A, Landemberger MC, Machado CF, Nóbrega PR, Canedo NHS, et al. High phenotypic variability in Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017; 75 (6): 331-338. doi: 10.1590/0004-282x20170049.
- Mead S, Rudge P. CJD mimics and chameleons. *Pract Neurol*. 2017; 17 (2): 113-121. doi: 10.1136/practneurol-2017-001629.
- Ritchie DL, Ironside JW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Curated Ref Collect Neurosci Biobehav Psychol*. 2016: 25-32. doi: 10.1016/B978-0-12-809324-5.01941-6.
- Qi C, Zhang JT, Zhao W, Xing XW, Yu SY. Sporadic creutzfeldt-jakob disease: a retrospective analysis of 104 cases. *Eur Neurol*. 2020; 83 (1): 65-72. DOI: 10.1159/000507189.
- Geschwind MD. Prion diseases. *Continuum (Minneapolis)*. 2015; 21 (6 Neuroinfectious Disease):1612-1638. doi: 10.1212/CON.0000000000000251.
- Brown P, Brandel J-P, Sato T, Nakamura Y, MacKenzie J, Will RG, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg Infect Dis*. 2012; 18 (6): 901-907. doi: 10.3201/eid1806.120116.
- Kang MJ, Suh J, An SS, Kim S, Park YH. Pearls & Oy-sters: Challenging diagnosis of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease Clinical and imaging findings. *Neurology [Internet]*. 2019; 92 (2): 101-103. doi: 10.1212/WNL.0000000000006730.
- Llorens F, Zarranz J, Fischer A, Zerr I, Ferrer I. Fatal familial insomnia: clinical aspects and molecular alterations. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017; 17 (30): 1-7. doi: 10.1007/s11910-017-0743-0.
- Shi Q, Xiao K, Zhou W, Wang J, Chen C, Gao C et al. Fatal familial insomnia: insight of the most common genetic prion disease in china based on the analysis of 40 patients. *Neuropsychiatry (London)*. 2018; 8 (6): 1806-1814. doi: 10.4172/Neuropsychiatry.1000522.

32. Liberski PP, Gajos A, Sikorska B, Lindenbaum S. Kuru, the first human prion disease. *Viruses*. 2019; 11 (3): 232. doi: 10.3390/v11030232.
33. Shintaku M, Yutani C, Doh-ura K. Brain stem lesions in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a histopathological and immunohistochemical study. *Neuropathology*. 2006; 26 (1): 43-49. doi: 10.1111/j.1440-1789.2006.00654.x.
34. Ironside JW, Mccardle L, Horsburgh A, Lim Z, Head MW. Pathological diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *APMIS*. 2002; 110: 79-87. doi: 10.1034/j.1600-0463.2002.100110.x.
35. Ishizawa K, Mitsufoji T, Shioda K, Kobayashi A, Komori T, Nakazato Y, et al. An autopsy report of three kindred in a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease P105L family with a special reference to prion protein, tau, and beta-amyloid. *Brain Behav*. 2018; 8 (10): 1-14. doi: 10.1002/brb3.1117.
36. Simpson M, Johanssen V, Boyd A, Klug G, Masters CL, Li Q-X, et al. Unusual Clinical and Molecular-Pathological Profile of Gerstmann-Straussler-Scheinker Disease Associated With a Novel PRNP Mutation (V176G). *JAMA Neurol*. 2013; 70 (9): 1180-1185. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.165.
37. Baldelli L, Provini F. Autonomic neuroscience: basic and clinical fatal familial insomnia and *Agrypnia excitata*: autonomic dysfunctions and pathophysiological implications. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2019; 218: 68-86. doi: 10.1016/j.autneu.2019.02.007.
38. Llorens F, Thüne K, Schmitz M, Ansoleaga B, Frau-Méndez MA, Cramm M et al. Identification of new molecular alterations in fatal familial insomnia. *Hum Mol Genet*. 2016; 25 (12): 2417-2436. doi: 10.1093/hmg/ddw108.
39. Liberski PP, Sikorska B, Lindenbaum S, Goldfarb LG, McLean C, Hainfellner JA et al. Kuru: genes, cannibals and neuropathology. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012; 71 (2): 92-103. doi: 10.1097/NEN.0b013e3182444efd.
40. Carroll JA, Chesebro B. Neuroinflammation, microglia, and cell-association during prion disease. *Viruses*. 2019; 11 (1): 1-20. doi: 10.3390/v11010065.
41. Saá P, Harris DA, Cervenakova L. Mechanisms of prion-induced neurodegeneration. *Expert Rev Mol Med*. 2020; 18 (5): 1-18. doi: 10.1017/erm.2016.8.
42. Fang C, Imberdis T, Garza MC, Wille H, Harris DA. A neuronal culture system to detect prion synaptotoxicity. *PLoS Pathog*. 2016; 12 (5): 1-17. doi: 10.1371/journal.ppat.1005623.
43. Garcés M, Guijarro MI, Vargas A, Badiola JJ, Monzón M. Neuroglial patterns are shared by cerebella from prion and prion-like disorder affected patients. *Mech Ageing Dev*. 2019; 184: 111176. doi: 10.1016/j.mad.2019.111176.
44. Aguzzi A, Zhu C. Microglia in prion diseases. *J Clin Invest*. 2017; 127 (9): 3230-3239. doi: 10.1172/JCI90605.
45. Victoria GS, Arkhipenko A, Zhu S, Syan S, Zurzolo C. Astrocyte-to-neuron intercellular prion transfer is mediated by cell-cell contact. *Sci Rep*. 2016; 6: 25-28. doi: 10.1038/srep20762.
46. Hartmann K, Sepulveda-Falla D, Rose IVL, Madore C, Muth C, Matschke J et al. Complement 3+ astrocytes are highly abundant in prion diseases, but their abolishment led to an accelerated disease course and early dysregulation of microglia. *Acta Neuropathol Commun*. 2019; 7 (1): 83. doi: 10.1186/s40478-019-0735-1.
47. Carroll JA, Race B, Williams K, Striebel J, Chesebro B. Microglia are critical in host defense against prion disease. *J Virol*. 2018; 92 (15): 1-17. doi: 10.1128/jvi.00549-18.
48. Ferrer I. Oligodendroglial pathology in neurodegenerative diseases with abnormal protein aggregates: The forgotten partner. *Prog Neurobiol*. 2018; 169: 24-54. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.07.004.
49. Küffer A, Lakkaraju AK, Mogha A, Petersen SC, Airich K, Douceain C et al. The prion protein is an agonistic ligand of the G protein-coupled receptor Adgrg6. *Nature*. 2016; 536: 464-468. doi: 10.1038/nature19312.
50. Baiardi S, Redaelli V, Ripellino P, Rossi M, Franceschini A, Moggio M et al. Prion-related peripheral neuropathy in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 90: 1-4. doi: 10.1136/jnnp-2018-319221.
51. Rudge P, Jaunmuktane Z, Hyare H, Ellis M, Koltzenburg M, Collinge J et al. Early neurophysiological biomarkers and spinal cord pathology in inherited prion disease. *Brain*. 2019; 142 (3): 760-770. doi: 10.1093/brain/awy358.
52. Satoh K, Fuse T, Nonaka T, Dong T, Takao M. *Postmortem* quantitative analysis of prion seeding. *Molecules*. 2019; 24 (24): 1-7. doi: 10.3390/molecules24244601.
53. Ano Y, Sakudo A, Uraki R, Kono J, Yukawa M, Onodera T. Intestinal transmission of prions and role of exosomes in enterocytes. *Food Saf*. 2013; 1 (1): 43-48. doi: 10.14252/foodsafetyfscj.2013005.
54. D'Argenio V, Sarnataro D. Microbiome influence in the pathogenesis of prion and Alzheimer's diseases. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (19): 4604-4620. doi: 10.3390/ijms20194704.
55. Urayama A, Concha-Marambio L, Khan U, Bravo-Alegria J, Kharat V, Soto C. Prions efficiently cross the intestinal barrier after oral administration: study of the bioavailability, and cellular and tissue distribution *in vivo*. *Sci Rep*. 2016; 6: 1-12. doi: 10.1038/srep32338.
56. Herbst A, Banser P, Velasquez CD, Mays CE, Sim VL, Westaway D et al. Infectious prions accumulate to high levels in non proliferative C2C12 myotubes. *PLoS Pathog*. 2013; 9 (11): 1-11. doi: 10.1371/journal.ppat.1003755.
57. Neumann M, Krasemann S, Schrock K, Steinbach K, Glatzel M. Myositis facilitates preclinical accumulation of pathological prion protein in muscle. *Acta Neuropathol Commun*. 2013; 1 (78): 1-13. doi: 10.1186/2051-5960-1-78.
58. Joshi-Barr S, Bett C, Chiang W-C, Trejo M, Goebel HH, Sikorska B et al. *De novo* prion aggregates trigger autophagy in skeletal muscle. *J Virol*. 2014; 88 (4): 2071-2082. doi: 10.1128/JVI.02279-13.
59. World Health Organization. Global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies: report of a WHO Consultation [Internet]. [Cited Oct 13 2020] Geneva, Suiza; 1998. Available in: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65516/WHO EMC_ZDI_98.9.pdf?sequence=1&isAllowed=y
60. Number FR, Government S, Unit S, Building BM, Hospital WG, Road C. Surveillance of CJD in the UK [Internet] [cited Oct 13 2020]. 2017. p. 1-85. Available in: <https://www.cdc.gov/prions/cjd/diagnostic-criteria.html>
61. Gregor H, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol*. 2006; 117: 935-951. doi: 10.1016/j.clinph.2005.12.007.
62. Fragoso DC, Goncalves Filho AL da M, Pacheco FT, Barros BR, Aguiar Littig I, Nunes RH et al. Imaging of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging patterns and their differential diagnosis. *Radiographics*. 2017; 37 (1): 234-257. doi: 10.1148/rg.2017160075.
63. Manix M, Kalakoti P, Henry M, Thakur J, Menger R, Guthikonda B et al. Creutzfeldt-Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. *Neurosurg Focus*. 2015; 39: 1-11. doi: 10.3171/2015.8.FOCUS15328.
64. Gaudino S, Gangemi E, Colantonio R, Botto A, Ruberto E, Calandrelli R et al. Neuroradiology of human prion diseases, diagnosis and differential diagnosis. *Radiol Medica*. 2017; 122 (5): 369-385. doi: 10.1007/s11547-017-0725-y.
65. Wu L-Y, Zhan S-Q, Huang Z-Y, Zhang B, Wang T, Liu C-F et al. Expert consensus on clinical diagnostic criteria for fatal familial insomnia. *Chin Med J (Engl)*. 2018; 131(13):1613-7. doi: 10.4103/0366-6999.235115.
66. Jiang AA, Longardner K, Dickson D, Sell R. Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome misdiagnosed as conversion disorder. *BMJ Case Rep*. 2019; 1: 12-15. doi: 10.1136/bcr-2019-229729.
67. Wang J, Xiao K, Zhou W, Shi Q, Dong X-P. Analysis of 12 chinese patients with proline-to-leucine mutation at codon 102-associated

- gerstmann-straussler-scheinker disease. *J Clin Neurol.* 2019; 15 (2): 184-190. doi: 10.3988/jcn.2019.15.2.184.
68. Hermann P, Laux M, Glatzel M, Matschke J, Knipper T, Goebel S et al. Validation and utilization of amended diagnostic criteria in Creutzfeldt-Jakob disease surveillance. *Neurology.* 2018; 91 (4): e331-338. doi: 10.1212/WNL.0000000000005860.
 69. Sano K, Satoh K, Atarashi R, Takashima H, Iwasaki Y, Yoshida M et al. Early detection of abnormal prion protein in genetic human prion diseases now possible using real-time QUIC assay. *PLoS One.* 2013; 8 (1): 8-11. doi: 10.1371/journal.pone.0054915.
 70. Green AJE. RT-QuIC: a new test for sporadic CJD. *Pract Neurol.* 2019; 19 (1): 49-55. doi: 10.1136/practneurol-2018-001935.
 71. Burchell JT, Panegyres PK. Prion diseases: immunotargets and therapy. *ImmunoTargets and Therapy.* 2016; 5: 57-68. doi: 10.2147/ITT.S64795.
 72. Teruya K, Doh-ura K. Insights from Therapeutic Studies for PrP. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017; 7 (3): 1-18. doi: 10.1101/cshperspect.a024430.
 73. Yamaguchi K, Kamatari YO, Ono F, Shibata H, Fuse T, Elhelaly AE et al. A designer molecular chaperone against transmissible spongiform encephalopathy slows disease progression in mice and macaques. *Nat Biomed Eng.* 2019; 3 (3): 206-219. doi: 10.1038/s41551-019-0349-8.
 74. Schwartz M, Brandel JP, Babonneau ML, Boucher C, Schaerer E, Haik S et al. Genetic testing in prion disease: psychological consequences of the decisions to know or not to know. *Front Genet.* 2019; 10: 1-8. doi: 10.3389/fgene.2019.00895.
 75. Mead S, Reilly MM. REVIEWS A new prion disease: relationship with central and peripheral amyloidosis. *Nat Publ Gr.* 2015; 11: 90-97. doi: 10.1038/nrneurol.2014.263.
 76. Brandel JP, Vlaicu MB, Culeux A, Belondrade M, Bougard D, Grznanova K et al. Variant Creutzfeldt-Jakob disease diagnosed 7.5 years after occupational exposure. *N Engl J Med.* 2020; 383 (1): 83-85. doi: 10.1056/NEJMc2000687.
 77. Xavier EA. Prions: the danger of biochemical weapons. *Food Sci Technol.* 2014; 34 (3): 433-440. doi: 10.1590/1678-457x.6342.
 78. Ma J, Gao J, Wang J, Xie A. Prion-Like Mechanisms in Parkinson's Disease. *Front Neurosci.* 2019; 13: 552. doi: 10.3389/fnins.2019.00552.
 79. Peters C, Espinoza MP, Gallegos S, Opazo C, Aguayo LG. Alzheimer's A β interacts with cellular prion protein inducing neuronal membrane damage and synaptotoxicity. *Neurobiol Aging.* 2015; 36 (3): 1369-1377. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.11.019.
 80. Zamponi E, Pignone GF. Protein misfolding, signaling abnormalities and altered fast axonal transport: implications for Alzheimer and prion diseases. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 350. doi: 10.3389/fncel.2019.00350.
 81. Melki R. Alpha-synuclein and the prion hypothesis in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris).* 2018; 174 (9): 644-652. doi: 10.1016/j.neurol.2018.08.002.
 82. Mukherjee A, Soto C. Prion-like protein aggregates and type 2 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017; 7 (5): a024315. doi: 10.1101/cshperspect.a024315.
 83. Arunagiri A, Haataja L, Cunningham CN, Shrestha N, Tsai B, Qi L et al. Misfolded proinsulin in the endoplasmic reticulum during development of beta cell failure in diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* 2018; 1418 (1): 5-19. doi: 10.1111/nyas.13531.
 84. McAlary L, Plotkin SS, Yerbury JJ, Cashman NR. Prion-Like propagation of protein misfolding and aggregation in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Mol Neurosci.* 2019; 12: 262. doi: 10.3389/fnmol.2019.00262.
 85. Weickenmeier J, Jucker M, Goriely A, Kuhl E. A physics-based model explains the prion-like features of neurodegeneration in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. *J Mech Phys Solids.* 2019; 124: 264-281. doi: 10.1016/j.jmps.2018.10.013.
 86. Srinageshwar B, Petersen RB, Dunbar GL, Rossignol J. Prion-like mechanisms in neurodegenerative disease: implications for Huntington's disease therapy. *Stem Cells Transl Med.* 2020; 9 (5): 559-566. doi: 10.1002/sctm.19-0248.
 87. Aoyagi A, Condello C, Stohr J, Yue W, Rivera BM, Lee JC et al. AB and tau prion-like activities decline with longevity in the Alzheimer's disease human brain. *Sci Transl Med.* 2019; 8462: 1-14. doi: 10.1126/scitranslmed.aat8462.
 88. Iglesias V, Paladini L, Juan-Blanco T, Pallarès I, Aloy P, Tosatto SCE et al. In silico characterization of human prion-like proteins: beyond neurological diseases. *Front Physiol.* 2019; 10: 314. doi: 10.3389/fphys.2019.00314.
 89. Yang X, Zhang Y, Zhang L, He T, Zhang J, Li C. Prion protein and cancers. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2014; 46 (6): 431-440. doi: 10.1093/abbs/gmu019.
 90. Thellung S, Corsaro A, Bosio AG, Zambito M, Barbieri F, Mazzanti M, et al. Emerging role of cellular prion protein in the maintenance and expansion of glioma stem cells. *Cells.* 2019; 8 (11): 1458: 1-23. doi: 10.3390/cells8111458.
 91. Gil M, Kim YK, Kim KE, Kim W, Park CS, Lee KJ. Cellular prion protein regulates invasion and migration of breast cancer cells through MMP-9 activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016; 470 (1): 213-219. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.01.038.
 92. Mehrpour M, Codogno P. Prion protein: From physiology to cancer biology. *Cancer Lett.* 2010; 290 (1): 1-23. doi: 10.1016/j.canlet.2009.07.009.
 93. Navalkar A, Ghosh S, Pandey S, Paul A, Datta D, Maji SK. Prion-like p53 amyloids in cancer. *Biochemistry.* 2020; 59 (2): 146-155. doi: 10.1021/acs.biochem.9b00796.
 94. Silva JL, De Moura Gallo CV, Costa DC, Rangel LP. Prion-like aggregation of mutant p53 in cancer. *Trends Biochem Sci.* 2014; 39 (6): 260-267. doi: 10.1016/j.tibs.2014.04.001.
 95. De Oliveira GAP, Petronilho EC, Pedrote MM, Marques MA, Vieira TCRG, Cino EA et al. The status of p53 oligomeric and aggregation states in cancer. *Biomolecules.* 2020; 10: 548-561. doi: 10.3390/biom10040548.
 96. Wickner RB. Anti-prion systems in yeast. *J Biol Chem.* 2019; 294 (5): 1729-1738. doi: 10.1074/jbc.TM118.004168.
 97. Du Z, Valtierra S, Cardona LR, Dunne SF, Luan C. Identifying anti-prion chemical compounds using a newly established yeast high-throughput screening system. *Cell Chem Biol.* 2019; 26: 1-17. doi: 10.1016/j.chembiol.2019.10.004.