http://journal.unoeste.br/index.php/cv
DOI: 10.5747/cv.2020.v12.n2.v296
ISSN on-line 1984-6436

Colloquium Vitae

Submetido: 19/11/2019 Revisado: 16/03/2020 Aceito: 08/07/2020

PRÍONS E DOENÇAS PRIÔNICAS: UMA REVISÃO

Vinicio Berti

Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE, Presidente Prudente, SP. e-mail: vinicioberti@hotmail.com

RESUMO

Designa-se por príon a forma alterada de uma proteína da superfície neuronal. Os príons são notáveis pelo fato de serem capazes de induzirem sua contraparte normal a assumir a configuração patológica em uma espécie de reação em cadeia, podendo inclusive serem transmitidos de um indivíduo para outro e até mesmo entre espécies diferentes. Os príons são causadores de uma série de patologias neurodegenerativas que afetam o homem (doença de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, insônia familar fatal, kuru) e animais como bovinos (encefalopatia espongiforme bovina ou "doença da vaca louca"), cervídeos (doença do esgotamento crônico) e ovinos (*scrapie*). O presente artigo consiste em uma revisão não-sistemática de literatura, obtida através das bases de dados PubMed, SciELO e Google Scholar, com o objetivo de oferecer uma visão geral a respeito da natureza dos príons, bem como uma breve discussão sobre as doenças provocadas por príons que afetam o homem.

Palavras-chave: príon, doença de Creutzfeld-Jakob, encefalopatia espongiforme transmissível, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheiker, encefalopatia espongiforme bovina.

PRIONS AND PRION DISEASES: A REVIEW

ABSTRACT

The name príon is given to an altered form of a protein present at the surface of neurons. Prions are remarkable for been able to induct their normal counterpart to assume the pathological configuration on a kind of chain reaction, with the possibility of trasmission between subjects and even through different species. Prions can cause a series of neurodegenerative disorders affecting humans (Creutzfeldt-Jakob disease, Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, kuru), and animals such cattle (bovine spongiform encephalopathy or "mad cow disease"), deer (chronic wasting disease) and sheep (scrapie). This article is a non-systematic review, obtained on PubMed, SciELO and Google Scholar databases, with the aim to give a general view about the nature of prions, followed by a brief discussion of the human diseases caused by prions.

Keywords: prion, Creutzfeld-Jakob disease, transmissible spongiform encephalopathy, Gerstmann-Straussler-Scheiker syndrome, bovine spongiform encephalopathy.

INTRODUÇÃO

Príons são proteínas mal dobradas com capacidade de infectar um hospedeiro e provocar uma série de entidades clínicas neurodegenerativas, denominadas encefalopatias espongiformes transmissíveis (EET) Os príons se originam da alteração conformacional de uma proteína expressa naturalmente, chamado de prion celular (PrP^C)[1,2]. Entre as EETs humanas, citam-se a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), a síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), a insônia familiar fatal (IFF) e o kuru. Em animais, têm-se as encefalopatias espongiformes transmissíveis do gado ("doença da vaca louca"), ovelhas (o *scrapie*) e cervídeos (doença do esgotamento crônico)[3-5].

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

O termo príon é um amálgama da locução proteinaceous infection (infecção por proteína)[6]. As EETs começaram a ser desvendadas após a década de 1930, quando foi demonstrada a transmissibilidade do *scrapie*. Inicialmente, foi postulado que o agente causal fosse um "vírus filtrável" de ação lenta, mas a observação de que esse agente resistia à inativação por radiação ionizante e ultravioleta mostrou que essa hipótese não era satisfatória[7,8]. Apenas em 1982 que Stanley Prusiner determinou a natureza desse agente, denominando-o príon, trabalho que lhe valeu o prêmio Nobel de 1997[9].

A maior parte dos casos de EETs é esporádica. Alguns estudos demonstraram que a presença de certos genótipos aumenta a suscetibilidade da formação de príons, enquanto outros conferem certa proteção[10,11]. Ainda, a hiperexpressão de proteínas que controlam o dobramento de proteínas ou a resposta do retículo endoplasmático à proteínas mal dobradas parece limitar a propagação dos príons[12]. A investigação das EETs é complicada pela raridade dessas doenças e pela dificuldade no desenvolvimento de modelos in vitro dessas doenças, de modo que parte considerável das pesquisas se baseia em experimentos em animais[13,14]. Apesar disso, a produção in vitro de príons tem auxiliado no estudo da natureza desses agentes infecciosos e doenças relacionadas[15].

O estudo dos príons é importante não apenas no espectro das doenças provocadas por essas proteínas, mas também na compreensão de outros distúrbios causados por proteínas alteradas, como as amiloidoses, a doença de Parkinson, e a doença de Alzheimer[16,17]. Neste artigo, temoc como objetivo revisar alguns aspectos dos agentes causadores das EETs – os príons – bem como sua patogênese e uma descrição sucinta de suas apresentações clínicas, a fim de proporcionar uma visão geral a respeito da natureza dos príons, bem como uma breve discussão das doenças priônicas que acometem os seres humanos.

METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão não-sistemática de literatura. A seleção dos artigos ocorreu através das bases de dados PubMed, SciELO e Google Scholar. Foram utilizados os seguintes descritores: prion, prpn, prpc, prpsc, transmissible spongiform encephalopathy, Creutzfeldt-Jakob, Gerstmann-Straussler-Scheinker, fatal familial insomnia, kuru. Dos resultados da busca, considerou-se como prioritários os artigos publicados de 2000 a 2019. Artigos anteriores a esse período, mas com relevância histórica para o tema foram considerados à parte. Artigos que não estivessem nos idiomas português, inglês ou italiano foram excluídos.

REVISÃO DE LITERATURA

PrP^C: a contraparte fisiológica.

O príon é a forma alterada de uma proteína encontrada normalmente na membrana plasmática de diversos tipos celulares, mas especialmente em neurônios associado às sinapses[18,19]. À essa forma fisiológica dá-se a designação de príon celular (PrP^C)[20]. Trata-se de uma proteína N-glicosilada, presente na membrana plasmática ligada ao glicosilfosfatidilinositol (GPI). Diferentes isoformas do PrP^C, com uma considerável semelhança estrutural, são encontradas em inúmeras espécies de vertebrados e até mesmo em leveduras[7,21].

O PrP^C é uma proteína codificada pelo gene *Prnp*, localizado, em seres humanos, no braço curto do cromossomo 20[22]. O gene *Prnp,* com aproximadamente 16 mil pares de base, é transcrito em uma proteína com peso molecular de aproximadamente 36 kDa contendo 253 resíduos de aminoácidos. Após alterações pós-translacionais envolvendo clivagens de pequenas porções terminais, ligação ao GPI e glicosilação, a proteína madura contém 208 resíduos de aminoácidos[23,24].

É digna de nota uma região chamada de região de repetição do octapeptídeo (OR) que se caracteriza por um octapeptídeo repetido cinco vezes (na maioria dos mamíferos; repetida seis vezes nos bovinos) no domínio N-terminal[25]. O octapeptídeo consiste na sequência ProHisGlyGlyGlyTrpGlyGln[26]. Essa região parece estar relacionada à capacidade de ligação ao zinco e/ou ao cobre[23,27]. Estruturalmente, a proteína compõe-se de uma cauda N-terminal e um domínio globular na extremidade C-terminal; o domínio globular apresenta três α-hélices, duas folhas β-pregueadas e uma ponte de dissulfeto entre os resíduos 179 e 214[28,29].

A função do PrP^C ainda é motivo de debate. Entre os possíveis papéis fisiológicos desempenhados pelo PrP^C estão: ação de ferriredutase e modulação no transporte de ferro na córnea[30]; neuroproteção[31-33]; resistência à

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

infecção por vírus em diversos tecidos[34,35]; plasticidade sináptica no hipocampo[36]; ligação ao cobre; e adesão celular[37]. As tentativas de utilizar ratos com o gene para o PrP^{C} nocauteado para investigar as prováveis funções forneceram resultados ambíguos, variando desde a quase ausência de alterações fenotípicas até uma maior suscetibilidade à isquemia cerebral[38]. A meia-vida média do PrP^{C} é de aproximadamente 5 h, sendo então transportado em sistemas de cavéolas para sofrer degradação[23,39].

PrP^{Sc}: a forma patogênica.

As doenças priônicas humanas e animais são causadas pela forma alterada do PrP^{C}, denominada PrP^{Sc} em referência ao *scrapie*, uma EET que afeta caprinos. Os primeiros príons foram detectados em animais que sofriam dessa condição[6,40]. A transformação de PrP^{C} para PrP^{Sc} se dá de forma pós-translacional[41].

Demonstrou-se que ratos que não expressam o gene *Prnp* não desenvolvem uma EET após injeção de PrP^{Sc} [42]. É interessante notar que os animais com *Prnp* nocauteado também não desenvolvem manifestações clínicas observadas nas EETs, indicando que a sintomatologia dessas doenças provavelmente não se dá pela perda de função fisiológica do PrP^{C}, mas por um mecanismo diverso[7,38]. Ainda, foi observado que a infecção de um animal com príons provenientes de uma espécie animal diferente resulta em um período de incubação maior até que os primeiros sintomas surjam. Provavelmente, isso se dá por ligeiras diferenças na sequência de aminoácidos nas cadeias dos príons em espécies diferentes[43].

A diferença estrutural mais marcante entre a forma celular e a patológica reside na configuração secundária dessas proteínas. Enquanto o PrP^{C} apresenta em seu domínio globular três α-hélices e duas folhas β-pregueadas, no PrP^{Sc} o conteúdo de folhas-β pregueadas chega a aproximadamente 40% da molécula[7]. Essa mudança altera as propriedades físicas da molécula, que passa a ser insolúvel e resistente à ação da proteinase K[44,45]. Até hoje, não foram detectadas alterações na sequência de aminoácidos do PrP^{Sc} comparado à forma normal; também não foi possível cristalizar o PrP^{Sc} para melhor determinar sua estrutura. Especula-se que possa ser um solenoide-β de quatro partes[46]. Entretanto, a configuração assumida pelo PrP^{Sc} não é única, existindo várias isoformas que estão relacionados às diferentes doenças priônicas[47-49]. Além disso, cada isoforma aparenta mostrar um relativo tropismo para acumular em regiões específicas do encéfalo[50].

O PrP^{Sc} se multiplica ao induzir sua contraparte normal, o PrP^{C}, a assumir a configuração patogênica; o PrP^{Sc} atuaria como um "molde", forçando o PrP^{C} a alterar sua conformação e converter-se em PrP^{Sc}. Todavia, o mecanismo exato pelo qual se dá essa conversão ainda não está completamente elucidado[51,52]. Essa constatação encontrou, inicialmente, certa resistência no meio acadêmico, em vista de ser uma violação à regra de que a estrutura de uma proteína é determinada por sua sequência de aminoácidos. Atualmente, essa explicação é amplamente aceita[53]. Uma característica do PrP^{Sc} é sua resistência à clivagem pela proteinase K; de fato, ao sofrer conversão da forma normal para PrP^{Sc} parte da molécula se transforma em um cerne resistente à clivagem. A ação da proteinase K remove algumas porções da cadeia, restando apenas esse cerne resistente, que apresenta peso de 27 a 30 kDa, sendo, por isso, chamado de PrP27-30. A pesquisa pelo fragmento PrP27-30 é uma forma de diagnosticar a presença de PrP^{Sc} [23,46].

Após a conversão, o PrP^{Sc}, insolúvel, se oligomeriza, dando origem a agregados fibrilares. A fragmentação desses agregados daria origem a mais sítios passíveis de recrutar mais moléculas de PrP^{C} para sofrerem transformação, aumentando a taxa de conversão de moléculas normais em alteradas, em uma espécie de reação em cadeia[51]. Estudos em príons de leveduras tem sugerido a possibilidade da participação de chaperonas nesse processo[54,55]. Além disso, também há a hipótese de uma possível participação de outras classes de proteínas e também de moléculas não-proteicas, como o poli-adenosil-RNA, como catalisadoras da transformação do PrP^{C} em PrP^{Sc} [56-60]. A localização dos agregados de PrP^{Sc} varia conforme a patologia; na DCJ e na IFF o PrP^{Sc} ainda está ligado à membrana celular por meio do GPI, enquanto na GSS os agregados não possuem mais GPI ligado e se depositam no meio extracelular[17].

A fisiopatologia das EETs parece envolver extenso dano sináptico[61,62]. Inflamação, dano mitocondrial e participação de citocinas também foram reportados[63]. O exame microscópico do tecido nervoso de indivíduos afetados por EETs revela placas de agregados ricos em PrP^{Sc}, além da observação de neurônios vacuolizados, gliose e perda neuronal[64,65].

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

EETs humanas

O estudo sistemático das doenças priônicas teve início com na década de 1950, com a constatação das semelhanças clínicas entre o *scrapie* e o kuru, uma doença então recém descrita que afetava membros do povo Fore na Nova Guiné. Posteriormente, estabeleceu-se também a ligação dessas condições com a doença de Creutzfeldt-Jakob[66]. As EETs são relativamente raras, e todas são fatais; apesar dos esforços, até o momento não há nenhuma terapia específica[67]. Embora os sintomas iniciais variem de uma condição para outra, todas as EETs progridem para um estado terminal de mutismo acinético[51,61,68].

Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)

Das EETs humanas, a DCJ é a mais frequente, com uma incidência anual de 0,5 a 1 caso/milhão[69]. Clinicamente, caracteriza-se por rápido declínio cognitivo, mioclonia, ataxia, alterações visuais e, menos frequentemente, coreia, neuropatia periférica e distúrbios do sono. Devido à sintomatologia inespecífica, deve-se realizar diagnóstico diferencial com outras condições, como doença de Alzheimer e demência com corpos de Lewy. Há três tipos da DCJ: a familial (DCJf), a adquirida (DCJa) e a esporádica (DCJe)[70,71]. A biópsia cerebral é considerada o método padrão-ouro para estabelecer o diagnóstico; entretanto, métodos menos invasivos devem ser considerados, como estudos de imagem, eletroencefalografia e análise do fluído cerebrospinal (pesquisa da proteína 14-3-3)[72,73]. Um estudo[74] envolvendo gêmeos monozigóticos que faleceram por DCJ sugeriu que pode existir alguma interferência ambiental na forma como a doença evolui.

A DCJe representa o tipo mais comum da doença, englobando aproximadamente 85% dos casos. A faixa etária de maior incidência se encontra entre os 55 e 75 anos, sem diferenças de gênero; o tempo médio de sobrevida é de 6 meses. Alguns autores criaram ainda um sistema de subclasses para a DCJe, de acordo com o genótipo do PrP^{Sc} [70,75,76]. Os exames de ressonância magnética usualmente exibem hiperintensidade no córtex cerebral (sinal da fita cortical), no tálamo ou corpo estriado, nunca afetando isoladamente estruturas límbicas[68,77].

Mutações autossômicas dominantes no *Prnp* são a causa da DCJf, responsável por 10 a 15% dos casos de DCJ; essas favoreceriam a transformação da proteína normal em PrP^{Sc}. Uma série de mutações já foram descritas, como E220K, T188K, V180I entre outras, existindo diferenças étnicas no que diz respeito à frequência de cada mutação[24,78]. Nos casos de DCJf, o início dos sintomas pode se dar mais cedo, por volta dos 39-49 anos, além de apresentar tempo de sobrevida um pouco maior, variando de 14 a 51 meses[76].

A forma da DCJa pode ser subdividida em dois tipos: variante e iatrogênica. A forma variante se caracteriza pela infecção com príons através do consumo de produtos (especialmente carne) provenientes de animais que sofriam de encefalite espongiforme bovina (“doença da vaca louca”). Os primeiros registros dessa forma da doença começaram a surgir em 1996[79,80]. Demonstrou-se que, após a ingestão do produto contaminado, os príons se multiplicam no sistema linfático antes de alcançar o cérebro; dessa forma, existe a possibilidade de transmissão dos príons através do sangue. De fato, foram reportados alguns casos de transmissão de príons via transfusão sanguínea de portadores da DCJa assintomáticos à época da doação[81-83]. Os casos de DCJa iatrogênica ocorrem pela infecção por príons após procedimentos como uso de hormônio do crescimento extraído de cadáveres, instrumentos contaminados (como eletrodos cerebrais) e enxertos de dura-mater[84-86].

Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)

Assim como a forma familial da DCJ, a GSS se caracteriza por ser uma doença priônica herdada de forma autossômica dominante. Por volta de 16 mutações foram identificadas como fatores causais, sendo a P102L a mais encontrada. Trata-se de uma doença rara, com incidência anual de 1 a 10 casos/100 milhões[87-89]. Comparada à outras EETs, a GSS mostra pouca transmissibilidade experimental[90]. Análises patológicas de casos da doença e estudos experimentais reportaram, além do componente priônico, possível envolvimento da proteína tau[91].

Os primeiros sintomas da GSS se dão geralmente na faixa etária entre os 40 e 60 anos. Inicia-se com ataxia cerebelar de progressão lenta, que ao passar do tempo soma-se a um declínio cognitivo e sintomas extrapiramidais. A evolução da doença é lenta, podendo durar até 13 anos[92,93]. Devido à raridade da doença, há poucos relatos sobre achados de imagem que auxiliem no diagnóstico[94-96].

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Insônia Familiar Fatal (IFF)

A IFF é uma EET extremamente rara, com pouco mais de cem casos descritos até 2016. Assim como a DCJa e a GSS, faz parte do grupo de EET com características hereditárias, ainda que alguns poucos casos esporádicos tenham sido descritos[97]. O gene *Prnp* na IFF carrega uma mutação *missense* no códon 178, ocasionando a troca de um ácido aspártico por uma asparagina, associado com um polimorfismo metionina/valina na posição 129 do alelo mutante. Em média, os sintomas se iniciam por volta dos 50 anos, não mostrando predominância por um sexo[98-100].

Patologicamente, observa-se uma degeneração seletiva dos núcleos talâmicos anteroventrais e mediodorsais, além de astrogliose reativa envolvendo tálamo, córtex cerebral, cerebelo e olivas[97,101]. Tomografia por emissão de pósitrons usando fluorodesoxiglicose revela hipometabolismo cerebral, de maneira mais severa no tálamo[102]. Os sinais e sintomas observados englobam insônia, com diminuição do tempo total de sono, períodos de sono REM acentuadamente reduzidos, declínio cognitivo, alucinações, perda de peso e distúrbios autonômicos. A fase terminal da doença ocorre em média dois anos após o início dos sintomas[99,103,104].

Kuru

Apesar de virtualmente extinto, o kuru tem importância por ter tido papel fundamental na investigação das EETs humanas. O kuru é uma EET descrita em indivíduos do grupo linguístico Fore da Nova Guiné na década de 1950. Demonstrou-se que a transmissão do kuru estava associada a rituais de canibalismo funerário praticados por esse povo[105,106]. As manifestações do kuru envolviam ataxia cerebelar, tremor, coreia e atetose; diferentemente das outras EET, pacientes com kuru raramente exibiam demência, apresentando, em lugar disso, alterações emocionais, como euforia e riso compulsivo. Os achados patológicos exibiam perda neuronal, astrocitose, neurônios vacuolizados (“roídos por traças”) e agregados amiloides (“placas do kuru”), especialmente no cerebelo[65,107,108].

Investigações mais recentes mostraram que o período de incubação pode ser extraordinariamente longo, podendo chegar a 50 anos[109]. Em vista da ausência de mutações no *Prnp* de indivíduos afetados por kuru, supõe-se que a doença se originou quando algum membro dos Fore que desenvolveu DCJe foi consumido em ritual canibalístico, iniciando a transmissão do PrP^{Sc} [110]. A proibição das práticas de canibalismo determinou o declínio no número de casos de kuru. Por seu trabalho na investigação da doença, Daniel Gajdusek recebeu o Prêmio Nobel em 1976[65,111].

CONCLUSÃO

Apesar do extensivo estudo sobre os príons – chegando-se a afirmar que o PrP^{C} está entre as proteínas mais estudadas[23] – bem como a investigação acerca dos mecanismos que levam a forma fisiológica a se converter em patogênica e a fisiopatologia das doenças priônicas, ainda há muitas lacunas a serem preenchidas. Deve-se ainda determinar com maior certeza qual a função exata do PrP^{C} para compreender seu papel na fisiologia e talvez explorá-lo como alvo farmacológico; esclarecer as razões e mecanismos exatos que levam à transformação do PrP^{C} em PrP^{Sc}; aprimorar o conhecimento acerca da patogenia e fisiopatologia das EETs; e desenvolver abordagens terapêuticas para o tratamento dessas doenças. Novas pesquisas nesse campo auxiliarão a esclarecer essas questões e também proporcionarão melhor compreensão a respeito de outros distúrbios que envolvem proteínas com alterações conformacionais, como a proteína tau e o amiloide-β na doença de Alzheimer e a α-sinucleína na doença de Parkinson.

CONFLITOS DE INTERESSE

O autor declara não existir conflitos de interesse que possam interferir no presente trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. Nat Med. 2004;10:S10-S17. DOI: https://doi.org/10.1038/nm1066

2. Horwich AL, Weissman JS. Deadly conformations – protein misfolding in prion disease. Cell. 1997;89(4):499-510. DOI: https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80232-9

3. Keller A, Nuvolone M, Abakumova I, Chincisan A, Reimann R, Avar M et al. Prion pathogenesis is unaltered in a mouse strain with a permeable blood-brain barrier. PLoS Pathog. 2018;14(11).

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

DOI: https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007424

4. Bian J, Christiansen JR, Moreno JA, Kane SJ, Khaychuk V, Gallegos J et al. Primary structural differences at residue 226 of deer and elk PrP dictate selection of distinct CWD prion strains in gene-targeted mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2019;116(25):12478-87. DOI: http://doi.org/10.1073/pnas.1903947116

5. Matsuura Y, Miyazawa K, Imamura M, Yokoyama T, Iwamaru Y. First case of atypical scrapie in a goat in Japan. J Vet Med Sci. 2019;81(7):986-9. DOI: https://dx.doi.org/10.1292%2Fjvms.18-0710

6. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science. 1982; 216(4542):136-44. DOI: https://doi.org/10.1126/science.6801762

7. Aguzzi A, Calella AM. Prions: protein aggregation and infectious diseases. Physiol Rev. 2009;89(4):1105-52. DOI: http://doi.org/10.1152/physrev.00006.2009

8. Wille H, Requena JR. The structure of PrP^{Sc} prions. Pathogens. 2018;7(1):20. DOI: http://doi.org/10.3390/pathogens7010020

9. Raju TNK. The Nobel chronicles. 1997: Stanley Ben Prusiner (b 1942). The Lancet. 2000; 356(9225):260. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)74517-7

10. Sigurdson CJ, Nilsson PR, Hornemann S, Heikenwalder M, Manco G, Schwartz P et al. De novo generation of a transmissible spongiform encephalopathy by mouse transgenesis. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106(1):304-9. DOI: https://dx.doi.org/10.1073%2Fpnas.0810680105

11. Kurt TD, Bett C, Fernández-Borges N, Joshi-Barr S, Hornemann S, Rülicke T et al. Prion transmission prevented by modifying the β2-α2 loop structure of the host PrP^{C}. J Neurosci. 2014;34(3):1022-7. DOI: https://dx.doi.org/10.1523%2FJNEUROSCI.4636-13.2014

12. Thapa S, Abdulrahman B, Abdelaziz DH, Lu L, Ben Aissa M, Schatzl HM. Overexpression of quality control proteins reduces prion conversion in prion infected cells. J Biol Chem. 2018;293(41):16069-82. DOI: http://doi.org/10.1074/jbc.RA118.002754

13. Groveman BR, Foliaki ST, Orru CD, Zanusso G, Carroll JA, Race B et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease prion infection of human cerebral organoids. Acta Neuropathol Commun. 2019;7(1):90. DOI: https://doi.org/10.1186/s40478-019-0742-2

14. Vorberg I, Chiesa R. Experimental models to study prion disease pathogenesis and identify potential therapeutic targets. Curr Opin Pharmacol. 2019;44:28-38. DOI: https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.02.002

15. Sevillano AM, Fernández-Borges N, Younas N, Wang F, Elezgarai SR, Bravo S et al. Recombinant PrP^{Sc} shares structural features with brain-derived PrP^{Sc}: insights from limited proteolysis. PLoS Pathog. 2018;14(1):e1006797. DOI: http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006797

16. Scheckel C, Aguzzi A. Prions, prionoids and protein misfolding disorder. Nat Rev Genet. 2018; 19(7):405-18. DOI: https://doi.org/10.1038/s41576-018-0011-4

17. Baiardi S, Rossi M, Capellari S, Parchi P. Recent advances in the histo-molecular pathology of human prion disease. Brain Pathol. 2019; 29(2):278-300. DOI: http://doi.org/10.1111/bpa.12695

18. Bate C, Nolan W, McHale-Owen H, Williams A. Sialic acid within the glycosylphophatidylinositol achor targets the cellular prion protein to synapses. J Biol Chem. 2016;291(33):17093-101. DOI: http://doi.org/10.1074/jbc.M116.731117

19. Srivastava S, Makarava N, Katorcha E, Savtchenko R, Brossmer R, Baskakov IV. Post-conversion sialylation of prions in lymphoid tissues. Proc Natl Acad Sci USA. 2015;112(48):E6654-E6662. DOI: http://doi.org/10.1073/pnas.1517993112

20. Puig B, Altmeppen HC, Linsenmeier L, Chakroun K, Wegwitz F, Piontek UK et al. GPI-anchor signal sequence influence PrP^{C} sorting, shedding and signaling, and impacts on different pathomechanistic aspects of prion disease in

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

mice. PLoS Pathog. 2019;15(1):e1007520. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007520

21. Wickner RB, Shewmaker FP, Bateman DA, Edskes HK, Gorkovskiy A, Dayani Y et al. Yeast prions: structure, biology and prion-handling systems. Microbiol Mol Biol Rev. 2015;79(1):1-17. DOI: https://doi.org/10.1128/MMBR.00041-14

22. Puckett C, Concannon P, Casey C, Hood L. Genomic structure of the human prion protein gene. Am J Hum Genet. 1991;49(2):320-9.

23. Acevedo-Morantes CY, Wille H. The structure of the Human prions: from biology to structural models – considerations and pitfalls. Viruses. 2014;6(10):3875-92. DOI: http://doi.org/10.3390/v6103875

24. Bagyinszky E, Giau VV, Youn YC, An SSA, Kim SY. Characterization of mutations in PRNP (prion) gene and their possible roles in neurodegenerative diseases. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018;14:2067-85. DOI: http://doi.org/10.2147/NDT.S165445

25. Hara H, Miyata H, Das NR, Chida J, Yoshimochi T, Uchiyama K et al. Prion protein devoid of the Octapeptide Repeat Region delays Bovine Spongiform Encephalopathy pathogenesis in mice. J Virol. 2018;92(1):e01368-17. DOI: https://doi.org/10.1128/JVI.01368-17

26. Kojima A, Konishi M, Akizawa T. Prion fragment peptides are digested with membrane type matrix metalloproteinases and aqcquire enzyme resistance through Cu^{+2} binding. Biomolecules. 2014;4(2):510-26. DOI: https://dx.doi.org/10.3390/biom4020510

27. Watt NT, Griffiths HH, Hooper NM. Neuronal zinc regulation and the prion protein. Prion. 2013;7(3):203-8. DOI: https://dx.doi.org/10.4161%2Fpri.24503

28. Zheng Z, Zhang M, Wang Y, Ma R, Guo C, Feng L et al. Structural basis for the complete resistance of the human prion protein mutant G127V to prion disease. Sci Rep. 2018;8(1):13211. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-018-31394-6

29. Linden R, Martins VR, Prado MAM, Cammarota M, Izquierdo I, Brentani RR. Physiology of the prion protein. Physiol Rev. 2008;88(2):673-728. DOI: http://doi.org/10.1152/physrev.00007.2007

30. Ashok A, Karmakar S, Chandel R, Ravikumar R, Dalal S, Kong Q et al. Prion protein modulates iron transport in the anterior segment: implications for ocular iron homeostasis and prion transmission. Exp Eye Res. 2018;175:1-13. DOI: http://doi.org/10.1016/j.exer.2018.05.031

31. Zanata SM, Lopes MH, Mercadante AF, Hajj GNM, Chiarini LB, Nomizo R et al. Stress inducible protein 1 is a cell surface ligand for cellular prion that triggers neuroprotection. EMBO J. 2002;21(13):3307-16. DOI: https://dx.doi.org/10.1093/emboj/cdf325

32. Weisse J, Crome O, Sandau R, Schulz-Schaeffer W, Bähr M, Zerr I. Upregulation of cellular prion protein (PrP^C) after focal cerebral ischemia and influence of lesion severity. Neurosci Lett. 2004;32(1-2):146-50. DOI: https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.09.030

33. McLennan NF, Brennan PM, McNeill A, Davies I, Fotheringham A, Rennison KA et al. Prion protein accumulation and neuroprotection in hypoxic brain damage. Am J Pathol. 2004;165(1):227-35. DOI: https://dx.doi.org/10.1016%2FS0002-9440(10)63291-9

34. Chida J, Hara H, Yano M, Uchiyama K, Das NR, Takahashi E et al. Prion protein protects mice from lethal infection with influenza A viruses. PLoS Pathog. 2018;14(5):e1007049. DOI: http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007049

35. Alais S, Soto-Rifo R, Balter V, Gruffat H, Manet E, Schaeffer L et al. Functional mechanisms of the cellular prion protein (PrP^C) associated with anti-HIV-1 properties. Cell Mol Life Sci. 2012;69(8):1331-52. DOI: http://doi.org/10.1007/s00018-011-0879-z

36. Caiati MD, Safiulina VF, Fattorini G, Sivakumaran S, Legname G, Cherubini E. PrP^C controls via protein kinase A the direction of synaptic plasticity in the immature hippocampus. J Neurosci. 2013;33(7):2973-83. DOI: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4149-12.2013

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

37. Westergard L, Christensen HM, Harris DA. The cellular prion protein (PrP^C): its physiological function and role in disease. Biochim Biophys Acta. 2007;1772(6):629-44. DOI: https://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2007.02.011

38. Sakudo A, Onodera T. Prion protein (PrP^C) gene-knockout cell lines: insight into functions of the PrP^C. Front Cell Dev Biol. 2015;2:75. DOI: https://dx.doi.org/10.3389%2Ffcell.2014.00075

39. Nunziante M, Gilch S, Schätzl HM. Essencial role of the prion protein N terminus in subcellular trafficking and half life of cellular prion protein. J Biol Chem. 2003;278(6):3726-34. DOI: https://doi.org/10.1074/jbc.M206313200

40. Butler DA, Scott MR, Bockman JM, Borchelt DR, Taraboulos A, Hsiao KK *et al.* Scrapie-infected murine neuroblastoma cells produce protease-resistant prion proteins. J Virol. 1988;62(5):1558-1564.

41. Godsave SF, Wille H, Kujala P, Latewiec D, DeArmond SJ, Serban A et al. Cryo-immunogold electron microscopy for prions: toward identification of a conversion site. J Neurosci. 2008;28(47):12489-99. DOI: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4474-08.2008

42. Büeler H, Aguzzi A, Saller A, Greiner RA, Autenried P, Aguet M et al. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. Cell. 1993;73(7):1339-47. DOI: http://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90360-3

43. Béringue V, Vilotte JL, Laude H. Prion agent diversity and species barrier. Vet Res. 2008;39(4):47. DOI: http://doi.org/10.1051/vetres:2008024

44. Colby DW, Prusiner SB. Prions. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011;3(1):a006833. DOI: http://doi.org/10.1101/cshperspect.a006833

45. Igel-Egalon A, Bohl J, Moudjou M, Herzog L, Reine F, Rezaei H et al. Heterogeneity and architecture of pathological prion protein assemblies: time to revisit the molecular basis of the prion replication process? Viruses. 2019;11(5):429. DOI: https://doi.org/10.3390/v11050429

46. Silva CJ, Vázquez-Fernández E, Onisko B, Requena JR. Proteinase K and the structure of PrP^{Sc}: the good, the bad and the ugly. Virus Res. 2015;207:120-126. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2015.03.008

47. Rossi M, Baiardi S, Parchi P. Understanding prion strains: evidence from studies of the disease forms affecting humans. Viruses. 2019;11(4):309. DOI: https://doi.org/10.3390/v11040309

48. Klimova N, Marakova N, Baskakov IV. The diversity and relationship of prion self-replicating states. Virus Res. 2015;207:113-9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.10.002

49. Parchi P, Saverioni D. Molecular pathology, classification and diagnosis of sporadic human prion disease variants. Folia Neuropathol. 2012;50(1):20-45.

50. Levavasseur E, Privat N, Haïk S. In vitro modeling of prion strain tropism. Viruses. 2019;11(3):236. DOI: https://dx.doi.org/10.3390%2Fv11030236

51. Collinge J, Clarke AR. A general model of prion strains and their pathogenicity. Science. 2007;318(5852):930-6. DOI: http://doi.org/10.1126/science.1138718

52. Meier P, Genoud N, Prinz M, Maissen M, Rülicke T, Zurbriggen A et al. Soluble dimeric prion protein binds PrP^{Sc} in vivo and antagonizes prion disease. Cell. 2003;113(1):40-60. DOI: https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00201-0

53. Fraser PE. Prions and prion-like proteins. J Biol Chem. 2014;289(29):19839-40. DOI: https://dx.doi.org/10.1074%2Fjbc.R114.583492

54. Howie RL, Jay-Garcia LM, Kiktev DA, Faber QL, Murphy M, Rees KA et al. Role of the cell asymmetry apparatus and ribosome associated chaperones in the destabilization of a *Saccharomyces cerevisiae* prion by heat shock. Genetics 2019;212(3):757-71. DOI: https://doi.org/10.1534/genetics.119.302237

55. Dergalev AA, Alexandrov AI, Ivannikov RI, Ter-Avanesyan MD, Kushnirov VV. Yeast Sup35 prion structure: two types, four parts, many variants.

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Int J Mol Sci. 2018;20(11):2633. DOI: https://dx.doi.org/10.3390%2Fijms20112633

56. Miller MB, Wang DW, Wang F, Noble GP, Ma J, Woods Jr VL et al. Cofactor molecules induce structural transformation during infectious prion formation. Structure. 2013;21(11):2061-8. DOI: https://doi.org/10.1016/j.str.2013.08.025

57. Burke CM, Walsh DJ, Steele AD, Agrimi U, Di Bari MA, Watts JC et al. Full restoration of specific infectivity and strain properties from pure mammalian prion protein. PLoS Pathog. 2019;15(3):e1007662. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007662

58. Alred EJ, Lodangco I, Gallaher J, Hansmann UHE. Mutations alter RNA-mediated conversion of human prions. ACS Omega 2018;3(4):3936-44. DOI: http://doi.org/10.1021/acsomega.7b02007

59. Deleault NR, Lucassen RW, Supattapone S. RNA molecules stimulate prion protein conversion. Nature. 2003;425:717-20. DOI: http://doi.org/10.1038/nature01979

60. Vanni S, Moda F, Zattoni M, Bistaffa E, De Cecco E, Rossi M et al. Differential overexpression of SERPINA3 in human prion diseases. Sci Rep. 2017;7(1):15637. DOI: http://doi.org/10.1038/s41598-017-15778-8

61. Fang C, Imberdis T, Garza MC, Wille H, Harris DA. A neuronal culture system to detect prion synaptotoxicity. PLoS Pathog. 2016;12(5):e1005623. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005623

62. Foliaki ST, Lewis V, Islam AMT, Ellett LJ, Senesi M, Finkelstein DI et al. Early existence and biochemical evolution characterize acutely sinaptotoxic PrP^{Sc}. PLoS Pathog. 2019;15(4):e1007712. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007712

63. Carroll JA, Chesebro B. Neuroinflammation, microglia and cell-association during prion disease. Viruses. 2019;11(1):65. DOI: http://doi.org/10.3390/v11010065

64. Barr JB, Somerville RA, Chung YL, Fraser JR. Microdissection: a method developed to investigate mechanisms involved in transmissible spongiform encephalopathy pathogenesis. BMC Infect Dis. 2004;4:8. DOI: http://doi.org/10.1186/1471-2334-4-8

65. Liberski PP, Gajos A, Sikorska B, Lindenbaum S. Kuru, the first human prion disease. Viruses. 2019;11(3):232. DOI: https://dx.doi.org/10.3390%2Fv11030232

66. Asher DM, Gregory L. Human transmissible spongiform encephalopathies: historic view. In: Pocchiari M, Manson J. Handbook of clinical neurology. Vol. 153: Prion Diseases. Oxford: Elsevier, 2018. p.1-17.

67. Forloni G, Roiter I, Tagliavini F. Clinical trials of prion disease therapeutics. Curr Opin Pharmacol. 2019;44:53-60. DOI: https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.04.019

68. Mead S, Rudge P. CJD mimics and chamaleons. Pract Neurol. 2017;17(2):113-21. DOI: https://doi.org/10.1136/practneurol-2016-001571

69. Feketeová E, Jarčušková D, Janaková A, Rozprávková E, Cifráková Z, Farkašová-Inaccone S et al. Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in eastern Slovakia from 2004 to 2016. Centr Eur J Pub Health. 2018;26:S37-S41. DOI: http://doi.org/10.21101/cejph.a5277

70. 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;35(5):E2. DOI: https://doi.org/10.3171/2015.8.FOCUS15328

71. Atalay FÖ, Tolunay Ş, Özgün G, Bekar A, Zafiroğlu M. Creutzfeldt-Jakob disease: report of four cases and review of the literature. Turk Patoloji Derg. 2015;31(2):148-52. DOI: http://doi.org/10.5146/tjpath.2013.01195

72. Warden IV DR, Dennison JV, Limback J, Schroff SM, Messina SA. Imaging manifestations of Creutzfeldt-Jakob disease and case series. Cureus. 2018;10(2):e3725. DOI: https://doi.org/10.7759/cureus.3725

73. Tilley BS, Smith C, Pavese N, Attems J. Rare histotype of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, clinically suspected as corticobasal degeneration.

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

BMJ Case Rep. 2019;12(3):e228305. DOI: http://doi.org/10.1136/bcr-2018-228305

74. Mitrová E, Záková-Slivarichová D, Stelzer M, Belay G, Janáková A, Koscová S. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease affected monozygotic twins: analysis of survival time, age at death and possible exogenous risk factors. J Clin Neurosci. 2019;66:191-5. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.04.015

75. Lahiri D, Pattnaik S, Bhat A, Dubey S, Biswas A, Roy BK. Young-onset sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with atypical phenotypic features: a case report. J Med Case Rep. 2019;13(1):163. DOI: https://doi.org/10.1186/s13256-019-2089-5

76. Gambetti P, Kong Q, Zou W, Parchi P, Chen SG. Sporadic and familial CJD: classification and characterization. Br Med Bull. 2003;66(1):213-239. DOI: https://doi.org/10.1093/bmb/66.1.213

77. Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, Henry RG, Haman A, Torres-Chae C et al. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. Neurology. 2011;76(20):1711-9. DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821a4439

78. Gao LP, Shi Q, Xiao K, Wang J, Zhou W, Chen C et al. The genetic Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation: analysis of clinical, genetic and laboratory features of 30 Chinese patients. Sci Rep. 2019;9(1):1836. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-019-38520-y

79. Diack AB, Boyle A, Plinston C, Hunt E, Bishop MT, Will RG et al. Variant Creutzfeldt-Jakob disease strain is identical in individuals of two PRNP codon 129 genotypes. Brain. 2019;142(5):1416-28. DOI: https://doi.org/10.1093/brain/awz076

80. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Estibeiro K, Cousens SN, Smith PG et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet. 1996;347(9006):921-5. DOI: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)91412-9

81. Ironside JW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: an update. Folia Neuropathol. 2012;50(1):50-6.

82. Ironside JW, McCardle L, Horsburgh A, Lim Z, Head MW. Pathological diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. APMIS. 2002;110(1):79-87. DOI: https://doi.org/10.1034/j.1600-0463.2002.100110.x

83. O'Brien SF, Fan W, Yi QL, Uzicanin S, Osmond L, Goldman M. Variant Creutzfeldt-Jakob disease deferral in Canada: impact of stop dates. Blood Transfus. 2018;16(1):26-31. DOI: https://doi.org/10.2450/2016.0133-16

84. Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H et al. Update: dura mater graft – associated Creutzfeldt-Jakob disease – Japan, 1975-2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(9):274-8. DOI: https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6709a3

85. Cali I, Miller CJ, Parisi JE, Geschwind MD, Gambetti P, Schonberger LB. Distinct pathological phenotypes of Creutzfeldt-Jakob disease in recipients of prion-contaminated growth hormone. Acta Neuropathol Commun. 2015;3:37. DOI: http://doi.org/10.1186/s40478-015-0214-2

86. Cali I, Cohen ML, Haïk S, Parchi P, Giaccone G, Collins SJ et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with amyloid-β pathology: an international study. Acta Neuropathol Commun. 2018;6(1):5. DOI: http://doi.org/10.1186/s40478-017-0503-z

87. Wang J, Xiao K, Zhou W, Shi Q, Dong XP. Analysis of 12 Chinese patients with proline-to-leucine mutation at codon 102-associated Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. J Clin Neurol. 2019;15(2):184-90. DOI: https://dx.doi.org/10.3988%2Fjcn.2019.15.2.184

88. Fu ZL, Holmes PC, Westaway D, Sykes BD. Nascent β-structure in the elongate hydrophobic region of a Gerstmann-Sträussler-Scheincker PrP allele. J Mol Biol. 2019;431(14):2599-611. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.04.027

89. Long L, Cai X, Shu Y, Lu Z. A family with hereditary cerebellar ataxia finally confirmed as Gerstmann-Sträussler-Scheiker syndrome with P102L mutation in PRNP gene. Neurosciences (Riyadh). 2017;22(2):138-42. DOI: https://doi.org/10.17712/nsj.2017.2.20160522

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

90. Mercer RCC, Daude N, Dorosh L, Fu ZL, Mays CE, Gapeshina H et al. A novel Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease mutation defines a precursor for amyloidogenic 8 kDa PrP fragments and reveals N-terminal structural changes shared by other GSS alleles. PLoS Pathog. 2018;14(1):e1006826. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006826

91. Matamoros-Angles A, Gayosso LM, Richaud-Patin Y, Di Domenico A, Vergara C, Hervera A et al. iPS cell cultures from a Gerstmann-Sträussler-Scheinker patient with the Y218N PRNP mutation recapitulate tau pathology. Mol Neurobiol. 2018;55(4):3033-48. DOI: https://doi.org/10.1007/s12035-017-0506-6

92. Villalba NL, Laboulbene S, Merzouki T, Bailon MM, Kechida M, Sigonney V et al. Cognitive decline: not always Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis Rep. 2018;2(1):51-3. DOI: https://doi.org/10.3233/ADR-170050

93. Portaro S, Iorio S, Conti Nibali V, Bramanti A, Pollicino P, Caminiti F et al. Can we avoid the feeding tube? The use of neuromuscular electrical stimulation in a case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome. Eur J Phys Rehabil Med. 2017;54(3):503-5. DOI: http://doi.org/10.23736/S1973-9087.17.04774-8

94. Marino S, Morabito R, De Salvo S, Bonanno L, Bramanti A, Pollicino P et al. Quantitative, functional MRI and neurophysiological markers in a case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome. Funct Neurol. 2017;32(3):153-8. DOI: https://doi.org/10.11138/fneur/2017.32.3.153

95. Kepe V, Ghetti B, Farlow MR, Bresjanac M, Miller K, Huang SC et al. PET of brain prion protein amyloid in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. Brain Pathol. 2010;20(2):419-30. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2009.00306.x

96. Kang MJ, Suh J, An SS, Kim SY, Park YH. Perls & Oy-sters: Challenging diagnosis of Gerstmann-Sträussler-Scheincker disease. Neurology. 2019;92(2):101-3. DOI: http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006730

97. Wu LY, Zhan SQ, Huang ZY, Zhang B, Wang T, Liu CF et al. Expert consensus on clinical diagnostic criteria for fatal familial insomnia. Chin Med J. 2018;131(13):1613-7. DOI: https://dx.doi.org/10.4103%2F0366-6999.235115

98. Fukuoka T, Nakazato Y, Yamamoto M, Miyake A, Mitsufuji T, Yamamoto T. Fatal familial insomnia initially developing parkinsonism mimicking dementia with Lewy bodies. Intern Med 2018;57(18):2719-22. DOI: https://dx.doi.org/10.2169%2Finternalmedicine.0573-17

99. Wu LY, Lu H, Wang X, Liu J, Huang C, Ye J et al. Clinical features and sleep analysis of Chinese patients with fatal familial insomnia. Sci Rep. 2017;7(1):3625. DOI: http://doi.org/10.1038/s41598-017-03817-3

100. Rupprecht S, Grimm A, Schultze T, Zinke J, Karvouniari P, Axer H et al. Does the clinical phenotype of fatal familial insomnia depend on PRNP codon 129 methionine-valine polymorphism? J Clin Sleep Med. 2013;9(12):1343-5. DOI: https://dx.doi.org/10.5664/jcsm.3286

101. Yang TW, Park B, Kim KT, Jun JS, Kim YS, Lee ST *et al.* Fatal familial insomnia presenting with agrypnia excitata and very low atonia index level. Medicine (Baltimore). 2018;97(18):e0646. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000010646

102. Lindsley CW. Genetic and rare diseases of the CNS. Part I: fatal familial insomnia (FFI). ACS Chem Neurosci. 2017;8(12):2570-2. DOI: http://doi.org/10.1021/acschemneuro.7b00463

103. Lu T, Pan Y, Peng L, Qin F, Sun X, Lu Z et al. Fatal familial insomnia with abnormal signals on routine MRI: a case report and literature review. BMC Neurol. 2017;17(1):104. DOI: https://doi.org/10.1186/s12883-017-0886-2

104. Damavandi PT, Dove MT, Pickersgill RW. A review of drug therapy for sporadic fatal insomnia. Prion. 2017;11(5):293-9. DOI: http://doi.org/10.1080/19336896.2017.1368937

105. Whitfield JT, Pako WH, Collinge J, Alpers MP. Cultural factors that affected the spatial and temporal epidemiology of kuru. Royal Soc Open Sci. 2017;4(1):160789. DOI: https://doi.org/10.1098/rsos.160789

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

106. Chen C, Dong XP. Epidemiological characteristics of human prion diseases. Infect Dis Poverty. 2016;5(1):47. DOI: http://doi.org/10.1186/s40249-016-0143-8

107. Bonda DJ, Manjila S, Mehndiratta P, Khan F, Miller BR, Onwuzulike K et al. Human prion diseases: surgical lessons learned from iatrogenic prion transmission. Neurosurg Focus. 2016;41(1):E10. DOI: http://doi.org/10.3171/2016.5.FOCUS15126

108. Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Neuropathological and biochemical criteria to identify acquired Creutzfeldt-Jakob disease among presumed sporadic cases. Neuropathology. 2015;36(3):305-10. DOI: https://doi.org/10.1111/neup.12270

109. Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, Beck J, Mead S, Thomas DJ et al. Kuru in the 21st century – an acquired human prion disease with very long incubation periods. Lancet. 2006;367(9528):2068-74, 2006. DOI: http://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68930-7

110. Wadsworth JDF, Joiner S, Linehan JM, Asante EA, Brandner S, Collinge J. The origin of the prion agent of the kuru: molecular and biological strain typing. Philos Trans R Soc Lon B Biol Sci. 2008;363(1510):3747-53. DOI: https://dx.doi.org/10.1098%2Frstb.2008.0069

111. Geschwind MD. Prion diseases. Continuum (Minneap Minn). 2016;21(6):1612-38. DOI: https://dx.doi.org/10.1212%2FCON.0000000000000251

Artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).