

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB: CASOS NOTIFICADOS E CONFIRMADOS NO ESTADO DE MINAS GERAIS ENTRE OS ANOS DE 2007 E 2016

CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE:
NOTIFIED AND CONFIRMED CASES IN
THE STATE OF MINAS GERAIS FROM
2007 TO 2016

Amanda Fontes de Carvalho Pinto ^a

Rodrigo de Barros Freitas ^a

France Araújo Coelho ^a

Carla Quinhones Godoy Soares ^a

Cíntia Fernandes Fidélis ^a

Gisele Aparecida Fófano ^a

Luiz Felipe Lopes e Silva ^a

Igor Monteze Ferreira ^{a*}

^a Faculdade Governador Ozanam Coelho

RESUMO

Introdução: Doenças priônicas são enfermidades neurodegenerativas raras que causam diversos sintomas neuropsiquiátricos devido ao acúmulo de prions e a Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é a forma mais comum. **Objetivos:** Este trabalho traz dados epidemiológicos sobre a DCJ no estado de Minas Gerais entre os anos de 2007 a 2016. Realizou-se, também, uma breve revisão bibliográfica sobre essa doença. **Metodologia:** Os dados de casos de DCJ foram obtidos por solicitação direta ao Núcleo de Vigilância Epidemiológica, Ambiental e Saúde do Trabalhador (NUVEAST) da Gerência Regional de Saúde (GRS) de Ubá-MG, nível regional da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES-MG). **Resultados:** Entre 2007 e 2016 foram notificados 73 casos da doença em Minas Gerais, dos quais 26 foram confirmados. **Conclusão:** É importante a elucidação da fisiopatologia desse



agravo para que se possa melhorar a acurácia do diagnóstico e estimulação de pesquisas para desenvolvimento de tratamentos eficazes, que reduzam a taxa de letalidade da doença.

Palavras-chave: Prion. Doenças priônica. Doença de Creutzfeldt-Jakob. Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis.

ABSTRACT

Introduction: Prion Diseases are rare neurodegenerative conditions that cause several neuropsychiatric symptoms due to the prions accumulation. The Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) is the most common type. **Objectives:** This study shows CJD epidemiologic data in the state of Minas Gerais from 2007 to 2016 and also a brief review concerning this disease. **Methodology:** The data about CJD were obtained from the Nucleo de Vigilancia Epidemiologica, Ambiental e Saude do Trabalhador (NUVEAST) of the Gerencia Regional de Saude (GRS) in the city of Uba-MG, a local office of the Secretaria Estadual de Saude de Minas Gerais (SES-MG). **Results:** From 2007 to 2016 26 cases of CJD were confirmed out of 73 reported cases. **Conclusion:** The elucidation of the CJD physiopathology is of great importance to improve the diagnosis accuracy and for stimulating the research to develop effective treatment, in order to reduce CJD lethality.

Keywords: Prion. Prion diseases. Creutzfeldt-Jakob Disease. Transmissible Spongiform Encephalopathy. Transmissíveis.

* E-mail: igormonteze@gmail.com

INTRODUÇÃO

Doenças priônicas são enfermidades neurodegenerativas raras que causam vários sintomas neuropsiquiátricos devido ao acúmulo de pequenos agentes infecciosos compostos unicamente por proteína (príons) que levam à apoptose e morte celular no tecido nervoso. São doenças pertencentes à Síndrome de Demência Rapidamente Progressiva (DRP), que são aquelas doenças que podem evoluir de modo subagudo em período menor que um ano.

Os principais sinais e sintomas clínicos são ataxia, mioclonias, tremor generalizado, distúrbios de memória, disfunção motora, perda de habilidades cognitivas e demência invariavelmente progressiva. Apresentam períodos de incubação variáveis, podendo ser de anos ou décadas e são de progressão inexorável para o óbito (Abelardo et al., 2013; Robles et al., 2016; Engelhardt et al., 2010; Mandujano et al. 2006).

Os sintomas psiquiátricos ocorrem em estágios iniciais da doença e sua presença pode contribuir para o diagnóstico precoce da síndrome. Classicamente, sintomas neurológicos foram agrupados em três categorias: sintomas afetivos, distúrbios de motilidade e sintomas psicóticos. Tais manifestações geralmente aparecem durante um período prodromico da doença. Outros sinais neurológicos envolvem principalmente o surgimento de isolamento social, delírios, irritabilidade/agressão, alucinações predominantemente visuais, ansiedade e depressão (Carrillo et al., 2016).

Há duas hipóteses principais para explicar as doenças priônicas: a da falta da proteína PrP^c causando sintomas devido à perda de função normal desta proteína e, a mais provável, o acúmulo de PrP^{sc} no interior dos neurônios e em agregados extracelulares que seria o principal responsável pelas alterações neuropatológicas. É possível que a neurotoxicidade esteja relacionada à capacidade de desestabilizar membranas celulares, mas essas duas teorias não se excluem e é possível que ambos causem os sinais e

sintomas observados, principalmente porque a função dessa proteína ainda não é totalmente esclarecida (Eduardo et al., 2008).

As prionopatias humanas incluem: Kuru, Doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), Insônia Familiar Fatal (IFF) e Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) com as variantes esporádica, familiar, iatrogênica e a nova variante (Eduardo et al., 2008; Muhammad et al., 2011). Essas encefalopatias espongiformes possuem diferentes etiologias podendo ser herdada, esporádica, iatrogênica ou infecciosas (Mandujano et al., 2006).

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) foi descrita pela primeira vez no início do século XX por Creutzfeldt e Jakob, que relataram uma demência fatal progressiva associada à espasticidade, mioclonia e demência associada a sinais extrapiramidais e piramidais (Costa et al., 1998). Essa é a forma mais comum de encefalopatias espongiformes com incidência de 1 a 2 casos por milhão da população e pode se manifestar de 4 formas: as esporádicas que ocorrem em 85% dos casos; as genéticas; as iatrogênicas; e a nova variante da DCJ relacionada à epidemia de encefalite espongiforme bovina (EEB - BSE, em inglês) (Costa et al., 1998; Eduardo et al., 2008; González et al., 2015).

O objetivo desse estudo foi analisar, através de uma revisão da literatura, a fisiopatologia, a epidemiologia e as apresentações clínicas da Doença de Creutzfeldt-Jakob, assim como, apresentar dados referentes à prevalência desse agravo no estado de Minas Gerais entre os anos de 2007 e 2016, justificado pela rápida progressão e altos índices de letalidade dessa doença.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo com dados secundários coletados a partir de sistemas de notificações. As estatísticas relacionadas aos casos notificados e confirmados de DCJ em Minas Gerais foram obtidas por solicitação

direta ao Núcleo de Vigilância Epidemiológica, Ambiental e Saúde do Trabalhador (NUVEAST) da Gerência Regional de Saúde (GRS) de Ubá-MG, nível regional da Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES-MG). Os dados populacionais das mesorregiões de Minas Gerais foram obtidos do Censo 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

Os príons

A identificação dos príons como agentes infecciosos formados somente por proteínas, sem qualquer ácido nucléico em sua composição, foi uma grande quebra de paradigma nas ciências biomédicas (Prusiner, 1998). Os príons são formados por proteínas que alteram sua estrutura tridimensional normal, assumindo uma conformação alternativa, que além de se acumular nos tecidos, podem se autopropagar induzindo a mudança das proteínas funcionais na conformação priônica (Wulf et al., 2017).

Nas últimas décadas foram identificados príons formados por diferentes proteínas. Alguns príons são causadores de doenças enquanto outros parecem exercer funções vitais, como é o caso da Proteína Citoplasmática de Ligação ao Elemento de Poliadenilação (CPEB) e da Proteína Mitocondrial de Sinalização Antiviral (MAVS). Dentre os príons causadores de doenças estão os formados pelas proteínas PrP, Tau e Superóxido Dismutase-1 (SOD1) (Prusiner, 2013).

Os príons formados por PrP são os mais bem estudados e estão envolvidos na patogênese de diferentes doenças, como a Creutzfeldt-Jakob (CJD) e Kuru em humanos, Encefalopatia Espongiforme Bovina (BSE) em bovinos e Scrapie em ovinos. Nessas doenças, a proteína PrP se encontra na forma PrP^{Sc} (forma scrapie). A proteína na conformação normal, não patogênica, é identificada como PrP^C (forma celular). Sabe-se que a estrutura de PrP^C é constituída basicamente por α -hélices enquanto PrP^{Sc} possui alto conteúdo de folhas- β . A conversão de PrP^C em PrP^{Sc} favorece a agregação da proteína e a formação de fibras amiloides (Nelson et al., 2014).

A PrP^C está presente na face externa da membrana plasmática, onde encontra-se ligada por uma âncora de glicosil fosfatidil inositol. A importância fisiológica da PrP^C não está totalmente esclarecida mas sabe-se que ela tem função antiapoptótica e está envolvida no combate ao estresse oxidativo (Westegard et al., 2007). Ainda não foi esclarecido se a toxicidade dos príons de PrP se deve à formação das fibras amiloides ou à perda da função normal da proteína devido à alteração em sua conformação (Zafar et al., 2017).

Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)

A doença de Creutzfeldt-Jakob é a encefalopatia espongiforme mais comum em humanos. Um estudo feito no Brasil com óbitos por doenças priônicas revelou que entre os anos de 2005 a 2010, houve 132 óbitos por DCJ (Cardoso et al., 2015).

A incidência da doença é mundialmente estável, porém, estima-se ser subnotificada na maioria dos países, por falta de sistemas de vigilância adequados. Segundo a OMS, é de aproximadamente 1 morte para cada 1 milhão de habitantes por ano nos países que possuem vigilância nacional da DCJ implantada, como no Reino Unido (dados de 2011). No Brasil, varia de 1 a 2 por milhão de habitantes ao ano (Brasil, 2006).

Tipicamente, essa doença se inicia com sintomas prodrômicos como fadiga, dor de cabeça, alucinações, alterações comportamentais, sono e falta de apetite, por fim, progride para demência com mioclonia e ataxia, sinais piramidais, extrapiramidais e cerebelares, com óbito ocorrendo geralmente após um ano do início dos sintomas. Pode desenvolver-se em qualquer idade, afetando mais frequentemente pessoas entre 50 e 70 anos de idade (80%) (Collins et al., 2004; Eduardo et al., 2008).

Atualmente são descritas 4 variantes da doença de Creutzfeldt-Jakob: a esporádica (sDCJ), a familiar (fDCJ), a iatrogenica e a nova variante (vDCJ). Em cerca de 85% dos pacientes, a DCJ ocorre como uma doença esporádica, ou seja, sem

nenhum padrão de transmissão reconhecível. Essa forma sDCJ é a mais conhecida e a mais frequente, com incidência de 0,5 a 1,0 casos/milhão/ano. Ocorre geralmente em pessoas com idade entre 50 e 70 anos, sem predileção de gênero. Uma pequena proporção de pacientes (10 a 15%) desenvolve DCJ decorrente de mutações hereditárias nos genes da proteína do príon, que é a variante familiar. Os demais se dividem entre a de origem iatrogênica e a nova variante (Engelhardt et al., 2010).

O primeiro caso descrito como DCJ iatrogênica foi registrado nos Estados Unidos, em 1974, devido a um transplante de córnea. Estudos subsequentes mostraram a importância de métodos invasivos no desenvolvimento da DCJ iatrogênica, como transplante de dura mater, uso de hormônios do crescimento e gonadotrofinas de pituitária cadavérica, além da contaminação por meio de feridas ou em mucosa nasal parece ser de alto risco (Eduardo et al., 2008). Outro fator importante é o da possibilidade da transmissão por transfusão sanguínea, que implica que, além da doação de sangue, o agente poderia ser transmitido também por outros órgãos como coração, fígado, pulmão, rim, etc., além dos tecidos nervosos, exigindo critérios mais rígidos nas práticas de transplante de órgãos. Até 2002 haviam sido identificados no mundo 300 episódios diagnosticados como DCJ iatrogênica no Brasil (Eduardo et al., 2008).

A nova variante é causada por ingestão de carne bovina contaminada. Essa forma está relacionada à epidemia de Encefalite Espongiforme Bovina (EEB ou BSE, em inglês) em gado, conhecida como “doença da vaca louca”, que foi primeiramente identificada em 1986 na Europa. Em virtude do aparecimento de casos de vDCJ, em 1990 a OMS e autoridades sanitárias internacionais recomendaram a implantação mundial de um sistema de vigilância da DCJ para detecção precoce da doença. No Brasil, essa medida foi implantada em 2005, pelos Ministérios da Saúde e da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Cardoso et al., 2015; Brasil et al., 2016).

Ao contrário da forma clássica, a Nova

Variante (vDCJ) afeta predominantemente pessoas jovens, entre 20 e 30 anos, com quadro atípico: sinais e sintomas iniciais psiquiátricos ou sensoriais proeminentes e com anormalidades neurológicas tardias (cerca de 6 meses a 2 anos após os sintomas psiquiátricos), incluindo ataxia, demência e mioclonia tardias. Após o aparecimento de sintomas neurológicos a doença progride para um acometimento cognitivo global, movimentos involuntários, incontinência urinária, imobilidade progressiva, cegueira cortical, disfagia, levando ao aumento da dependência, falta de contato e comunicação, entre outras complicações. Até 2002, 139 casos da nova variante da DCJ haviam sido registrados no Brasil e 63% apresentavam início de sintomas exclusivamente psiquiátricos (Eduardo et al., 2008; Brasil, 2016).

Diagnóstico e Tratamento da doença de Creutzfeldt-Jakob

O diagnóstico diferencial da DCJ é amplo e representa um desafio clínico, por isso a anamnese, além de explorar as características que contribuam para a suspeita de DCJ, deve ser direcionada para identificação de história de doenças que possam sugerir diagnósticos diferenciais. Os principais fatores de risco para Creutzfeldt-Jakob que devem ser observados são: viagens ao exterior, em especial a países com casos de EEB, hábitos de ingestão de carne importada de países com casos de vDCJ a partir da década de 80, bem como, história de existência de casos semelhantes na família, em parentes de primeiro grau. Deve-se observar também, na anamnese, antecedentes de realização de cirurgias com enxertos de dura mater, transplante de córnea, uso de eletrodos invasivos, tratamento com hormônios de pituitária de cadáveres humanos ou outros produtos suspeitos (Eduardo et al., 2008; González et al., 2015).

Dentre os diagnósticos diferenciais, podem-se citar infecções (encefalite pós-viral e encefalite do VIH), intoxicações (lítio/mercúrio), distúrbios metabólicos, distúrbios

auto-imunes (lúpus e vasculite do SNC) e neoplasia (primária e metastático). No grupo das demências rapidamente progressivas pode-se incluir, principalmente, a doença de Alzheimer e a demência frontotemporal (González et al., 2015).

O diagnóstico provável é alcançado com base em critérios clínicos estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que são baseados na combinação de características clínicas compatíveis (Carrillo et al., 2016). O Quadro 1 apresenta os critérios para o diagnóstico da variante esporádica da CDJ.

Os principais exames complementares são a ressonância magnética, o eletroencefalograma e os biomarcadores no líquido cefalorraquidiano. Todos esses exames devem ser inseridos no contexto clínico do paciente, principalmente pela rápida neurodegeneração (Cardoso et al., 2015).

O eletroencefalograma (EEG) mostra complexos periódicos trifásicos, mas já em estágios avançados da doença, auxiliando na confirmação diagnóstica, e o exame dos biomarcadores revela a presença da proteína 14-3-3 no líquido cefalorraquidiano, que tem sido utilizada como um marcador de DCJ. No entanto, essa proteína pode ser liberada no líquido em inúmeras condições patológicas e neurológicas, inclusive no Alzheimer, e não é específica para DCJ. Contudo, na presença de um conjunto de características próprias da doença, a identificação de 14-3-3 no líquido tem um alto grau de especificidade e sensibilidade para o diagnóstico das formas de DCJ. Porém, o diagnóstico definitivo só é alcançado por intermédio do exame neuropatológico, no qual há a necessidade de obtenção do tecido cerebral do paciente através de biopsia ou autopsia para estudo histopatológico, imunohistoquímico e/ou aplicação de técnicas especializadas como *Western blot*, ELISA e PCR, que permitem demonstrar a presença da proteína priônica patogênica (Cardoso et al., 2015; Carrillo et al., 2016; Hochmann et al., 2012).

Atualmente, não existe tratamento específico para essa doença; o cuidado com paciente é o único apoio, e é essencial considerar suas necessidades emocionais e físicas (Abelardo

et al., 2013; Eduardo et al., 2008).

Quadro 1 - Critérios para diagnóstico de sCDJ. Adaptado de (KOJIMA, 2013).

Diagnóstico Definitivo: detecção de proteína priônica resistente à protease ou fibrilas associadas a scrapie por neuropatologia, técnicas imunoquímicas e/ou Western blot.

Diagnóstico Provável: nenhum achado indicando diagnósticos alternativos e demência progressiva com no mínimo dois de (1) a (4) e ao menos um de (I) a (III).

Diagnóstico Possível: nenhum achado indicando diagnósticos alternativos e demência progressiva com duração menor que dois anos com no mínimo dois de (1) a (4) e ao menos um de (I) a (III).

- (1) Mioclonias;
- (2) Problemas visuais ou cerebelares;
- (3) Características Piramidais ou extrapiramidais;
- (4) Mutismo acinético.

- (I) Complexos periódicos de ondas agudas na eletroencefalografia;
- (II) Proteína 14-3-3 positiva no fluido cerebrospinal com a duração da doença menor que dois anos;
- (III) Alto sinal de anormalidade no Núcleo caudado e/ou no Putamen por imagem ponderada por difusão (DWI) ou recuperação de inversão atenuada por fluidos (FLAIR) MRI.

Estatísticas dos casos de CDJ em Minas Gerais de 2007 a 2016

De 2007 a 2016, foram notificados 73 casos de CDJ em Minas Gerais. No entanto, somente 26 casos foram confirmados, segundo dados obtidos do Núcleo de Vigilância Epidemiológica, Ambiental e Saúde do Trabalhador (NUVEAST) da Gerência Regional de Saúde (GRS) de Ubá-MG

A Região Metropolitana de Belo Horizonte apresenta o maior número de casos notificados (Figura 1), bem como é a região com o maior número de casos confirmados (Figura 3). As regiões Campo das Vertentes, Central Mineira e Vale do Rio Doce tiveram casos notificados, porém nenhum caso foi confirmado.

O número de casos notificados para cada 1 milhão de habitantes é maior na Região Metropolitana de Belo Horizonte (Figura 2). No entanto, o número de casos confirmados para cada 1 milhão de habitantes é maior na Região Noroeste de Minas (Figura 4). Vale ressaltar que essa razão é inflada pelo fato de a Região Noroeste de Minas

ser a menos populosa e que os dados podem não ser fidedignos, pois o sistema enfrenta muitos problemas de notificação, principalmente quando relacionado à DCJ, que é uma doença de difícil diagnóstico e disseminação.

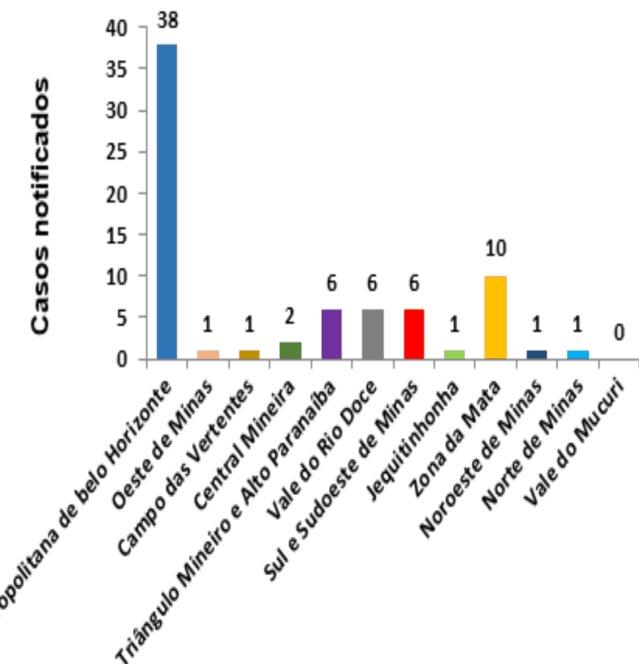


Figura 1 - Número de casos notificados de CDJ por mesorregião de Minas Gerais

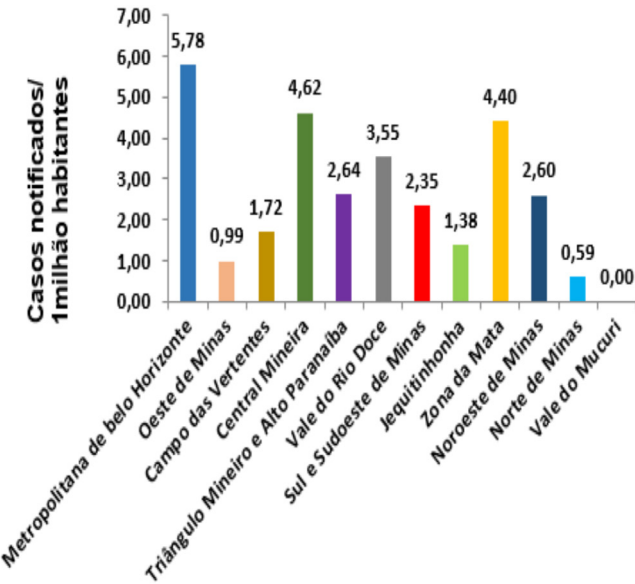


Figura 2 - Número de casos notificados de CDJ para cada 1 milhão de habitantes por mesorregião de Minas Gerais

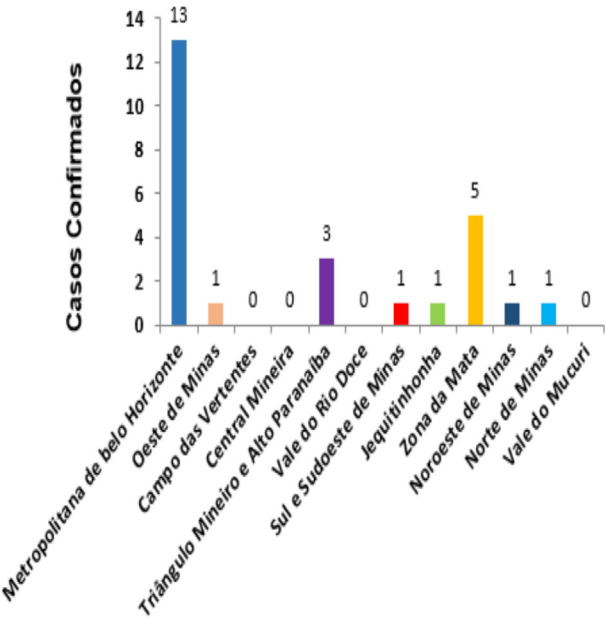


Figura 3 - Número de casos notificados de CDJ por mesorregião de Minas Gerais

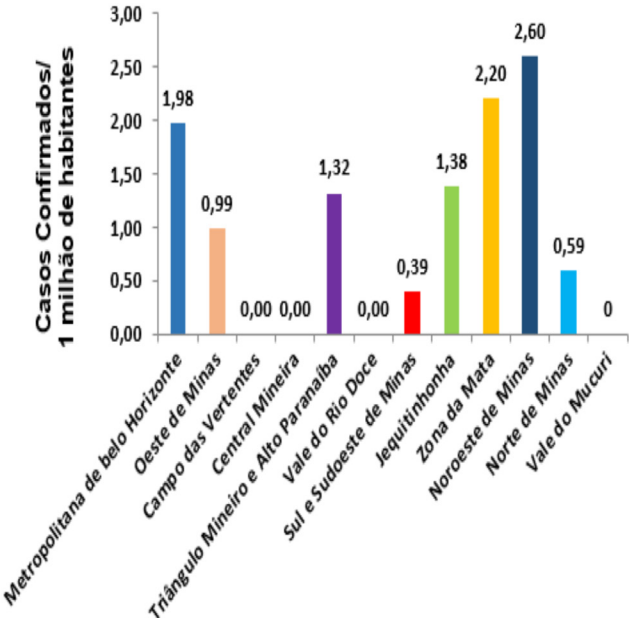


Figura 4 - Número de casos confirmados de CDJ para cada 1 milhão de habitantes por mesorregião de Minas Gerais

CONCLUSÃO

Até os dias atuais, muito pouco se sabe sobre os mecanismos fisiopatológicos e, principalmente, sobre o tratamento da Doença de Creutzfeldt-Jakob, sendo esse um agravo que invariavelmente progride para o óbito. Por isso, faz-se importante o desenvolvimento de pesquisas que possam colaborar para a elucidação desse agravo.

A realização de pesquisa para o desenvolvimento de testes rápidos, sensíveis e específicos é de extrema importância para a identificação de portadores do príon, tanto para o diagnóstico recente quanto para identificá-los no sistema de doação de órgãos ou de sangue. A detecção rápida, aliada ao desenvolvimento de um tratamento específico, representará um avanço na melhora do prognóstico dessa doença, além de melhorar as taxas de letalidade da DCJ. Além disso, é extremamente importante o conhecimento por parte da equipe médica dos diagnósticos diferenciais, principalmente daqueles tratáveis, para que não se reduzam as chances do paciente. Esse obstáculo constitui um desafio clínico, uma vez que o diagnóstico diferencial de DCJ é amplo.

Espera-se que os avanços científicos na compreensão da patogênese molecular das doenças priônicas conduzam à identificação de novos alvos para terapia. Atualmente, as principais hipóteses levam às seguintes sugestões: desenvolvimento de uma molécula que possa alterar a conformação tóxica de PrP^{Sc}, redução da expressão de PrP^C endógeno por métodos moleculares e indução de ativação imune através da exposição de um epítipo de proteína de príon ou anticorpos monoclonais anti-PrP. No entanto, a Doença de Creutzfeldt-Jakob continua sem cura e de progressão inevitável para o óbito.

REFERÊNCIAS

- Abelardo QCA. Prionic diseases. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2013; 71(9B):731–737.
- Brasil, Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico*. 2016.
- Cardoso CAO et al. Avaliação epidemiológica dos óbitos por doenças priônicas no Brasil sob o enfoque da biossegurança. *Cadernos Saúde Coletiva*, 2015; 23(1): 2–10.
- Cardoso CAO. et al. Avaliação epidemiológica dos óbitos por doenças priônicas no Brasil sob o enfoque da biossegurança. *Cadernos Saúde Coletiva*, 2015; 23(1): 2–10.
- Carrillo RD, Garcia Maldonado G. Manifestaciones psiquiátricas por priones. Una revisión narrativa. *Revista Colombiana de Psiquiatria*, 2016; 45(2): 124–132.
- Collins SJ, Lawson VA, Masters CL. Transmissible spongiform encephalopathies. *The Lancet*, 2004; 363(9402): 51–61.
- Costa CMD, Brucher JM, Laterre C. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a clinico-neuropathological analysis of nine definite cases. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 1998; 56(3ª): 356–365.
- Eduardo M, Bernadete P, Katsuya EM, Bassit NP. Vigilância da doença de Creutzfeldt-Jakob e outras doenças priônicas: normas e instruções. 2008.
- Engelhardt, E. Demências rapidamente progressivas. Uma revisão breve. *Revista Brasileira de Neurologia*, 2010; 46(2): 5–15.
- González MG et al. Forma esporádica de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: reporte de dos casos. *Acta Neurológica Colombiana*. 2015; 31: 291-298.
- Hochmann B, Coelho J, Salamano R. Encefalopatías espongiformes transmisibles, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Revista Médica del Uruguay*, 2012; 28(1): 43–47.
- Kojima G. et al. Creutzfeldt-Jakob disease: a case report and differential diagnoses. *Hawaii's Journal of Medicine & Public Health : a journal of Asia Pacific Medicine & Public Health*, 2013; 72(4): 136–9.
- Mandujano A et al. Fisiopatología de las enfermedades por priones. *Gaceta médica de México*, 2006; 142(5): 399–406..
- Ministério da Saúde. Situação epidemiológica dos casos da doença de Creutzfeldt-Jakob, Brasil, 2005 a 2013. *Boletim Epidemiológico: Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde*, 2016; 47: 1-6.

Muhammad I, Saqib M. An overview of human prion diseases. *Virology Journal*, 2011; 8(1): 559.

Nelson DL, Cox MM. *Princípios de bioquímica de Lehninger*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.

Prusiner SB. Prions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1998; 95(23): 13363–83.

Prusiner SB. Biology and Genetics of Prions Causing Neurodegeneration. *Annual Review of Genetics*, 2013; 47(1): 601–623.

Westergard L, Christensen, HM, Harris DA. The cellular prion protein (PrPC): Its physiological function and role in disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 2007; 1772(6): 629–644.

Wulf MA, Senatore A, Aguzzi A. The biological function of the cellular prion protein: an update. *BMC Biology*, 2017; 15(1): 34.

Zafar S et al. Cytoskeleton-Associated Risk Modifiers Involved in Early and Rapid Progression of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Molecular Neurobiology*, 2017.