



# Prion Hastalıkları Terapötik Yaklaşımları

## Therapeutic Approaches for Prion Diseases

Murat Şevik

Prion hastalıkları, insan ve hayvanları etkileyen konak prion proteininin (PrP<sup>C</sup>), hatalı katlanmış izoformu olan patojenik prion proteininin (PrP<sup>Sc</sup>), merkezi sinir sisteminde ve çoğu kez lenforetiküler sistemde akümüasyonu ile karakterize, nörodejeneratif hastalıklardır. İnsanlar arasında ve belirli koşullar altında hayvanlardan, insanlara bulaşabilmeleri nedeniyle büyük ilgi görmektedirler. Prion proteininin polimorfizmi veya mutasyonu, hücrel prion proteinin, proteinaz K dirençli forma dönüşmesine katkıda bulunabilmektedir. Hızlı bir hastalık progresyonunu takiben birkaç ay içinde ölüme neden olan prion hastalıklarının tedavisine yönelik etkili bir terapötik geliştirmek için deneysel modellerde farklı çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu derlemede, prion hastalığı terapötikleri geliştirmek için geçmişte ve günümüzde yapılan çalışmalar özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Prion, insan, merkezi sinir sistemi, nörodejeneratif hastalıklar, terapötikler

Prion diseases are neurodegenerative disorders that affect both humans and animals and are characterized by the accumulation of a misfolded isoform of the host encoded prion protein (PrP<sup>C</sup>) and pathogenic prion protein (PrP<sup>Sc</sup>) in the central nervous system and, in many instances, in the lymphoreticular system. These diseases have received great interest due to the fact that they can be transmissible among humans and, in certain conditions, from animals to humans. Polymorphism or mutations of the prion protein gene can influence the conversion of cellular prion protein into a protease-K-resistant form. A large number of studies have been performed in experimental models to develop effective therapeutics for the therapy of prion diseases that cause death after several months following a rapid disease progression. This review summarizes past and current assays for the development of prion disease therapeutics.

**Key Words:** Prion, human, central nervous system, neurodegenerative diseases, therapeutics

### Giriş

Halk sağlığı açısından potansiyel risk teşkil eden prion hastalıkları (bulaşıcı spongiform ensefalopatiler), prion olarak adlandırılan enfeksiyöz, patojen proteinlerin (PrP<sup>Sc</sup>) neden olduğu, hem insanları hem de hayvanları etkileyen fatal, bulaşıcı nörodejeneratif hastalıklardır (1). İnsanlarda tespit edilmiş olan prion hastalıkları, 3 farklı etiyojiye sahiptir. Hastalık, çevresel prionlara maruz kalarak (insan ve hayvan prion diyetleri veya tıbbi, cerrahi işlemler sırasında kazara insan prionlarına maruz kalma), otozomal dominant kalıtsal koşullara bağlı olarak veya sporadik olarak ortaya çıkabilir (2).

Hastalığın progresyonu sırasında, spongiform dejenerasyon, gliosis, nöron kaybı ve beyinde prion birikimi gibi progresif nörodejeneratif değişiklikler görülür. Merkezi sinir sisteminde PrP<sup>Sc</sup> birikimi, bulaşıcı spongiform ensefalopatiler (BSE) için karakteristik bir bulgudur (1).

### Prion Proteini

Hücrel prion proteini (PrP<sup>C</sup>), hücrenin dış yüzeyine glikozile fosfatidil inozitol (GPI) kancaları ile mono, di ve non-glikolize formlarda bağlanan,  $\alpha$  heliks yapısında bir yüzey proteindir. Hücre membranının kolesterolden zengin lipid tabakasına lokalize olan PrP<sup>C</sup>, insanda sadece 20'nci kromozomdaki *PRNP* geninin tek bir kopyasının ekzonundan kodlanır (3). *PRNP* geni, kodon 129 polimorfizminin (metionin veya valin homozigot/ heterozigot olması) hastalık duyarlılığını, fenotipini ve inkübasyon süresini etkilediği, metionin homozigotluğun, sporadik Creutzfeldt- Jakob hastalığı (SCJD) için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (4).

Olgun bir PrP<sup>C</sup>, 208-209 amino asitten oluşmaktadır (3). PrP<sup>C</sup>, büyük ölçüde yapısal olmayan N-terminal bölgesi ve 3  $\alpha$  heliks (H1, H2, H3) ile 2 kısa anti-paralel  $\beta$  ipliklerinden (S1, S2) oluşan C-terminal globüler alanına sahiptir (5, 6). N-terminal bölgesinin, farklı fizyolojik fonksiyonlarının olduğu saptanmıştır. N-terminusunun octarepeat alanı, bakır iyonlarına bağlanma yeteneğine sahiptir. Bakırın, PrP<sup>C</sup>'nin endositozunu tetiklediği bilinmektedir. Ayrıca octarepeat alanının ekspansiyonunun (13 tekrara kadar), genetik prion hastalıklarına (ailesel CJD ve Gerstmann-Sträussler-Scheinker hastalığı) neden olduğu tespit edilmiştir. N-terminusunun, hidrofobik çekirdek alanının, PrP<sup>Sc</sup>'nin, proteinaz K dirençli çekirdek kısmını (PrP27-30) şekillendirdiği bildirilmiştir (7). C-terminal alanının ise prion propagasyonu ve prion konversiyon mekanizmalarında rolünün olduğu ileri sürülmektedir (8).

Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürlüğü, Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Konya, Türkiye

#### Yazışma Adresi

**Address for Correspondence:**  
Murat Şevik, Veteriner Kontrol Enstitüsü Müdürlüğü, Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Konya, Türkiye  
Tel.: +90 332 322 47 41  
E-posta: dr\_muratank@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received:  
29.06.2013

Kabul Tarihi/Accepted:  
03.12.2013

© Copyright 2014 by Available online at  
www.istanbulmedicaljournal.org

© Telif Hakkı 2014 Makale metnine  
www.istanbulmedjergisi.org web sayfasından  
ulaşılabilir.

**Tablo 1. İnsan prion hastalıkları**

Hastalık Kategorisi	Etiyoloji	Klinik Fenotip	Patolojik Fenotip
<b>Sporadik</b>			
a) sCJD	PrP <sup>C</sup> 'nin, PrP <sup>Sc</sup> 'e spontan konformasyonel değişimi	Demans ve nörolojik bulgular (miyoklonus, serebellar ataksi, görme problemleri, ekstrapiramidal semptomlar)	Diffüz süngerimsi dejenerasyon, nöronal kayıp, astrogliazis
<b>Kalıtısal</b>			
a) fCJD	PRNP geninde germline nokta mutasyonlar ve insersiyonlar	sCJD ile benzer	Süngerimsi dejenerasyon, gliozis
b) FFI	PRNP geninde mutasyonlar	İnsomni, terleme, aşırı gözyaşı, solunum veya kan basıncı disregülasyonu, progresif ataksi	Nöronal ayrılma, astrositik gliozis
c) GSS	PRNP geninde germline nokta mutasyonlar ve insersiyonlar	Serebellar disfonksiyon (apendiküler ataksi, demans, miyoklonus, nistagmus, dizartri)	Diffüz multisentrik PrP amiloid plaklar, nöronal kayıp, astrositik gliozis
<b>Edinsel</b>			
a) iCJD	hGH, dura mater greftleri, kornea nakli, nöroşirürjikal işlemler	Ataksi, demans	Serebellar, kuru tipi patolojik plaklar
b) vCJD	Prion ile kontamine sığır ve dana etinin tüketimi	Gençlerde ve genç yetişkinlerde, psikiyatrik semptomlar (depresyon ve paranoya), ağrı sendromları	Florid plaklar (vakuolizasyon ile çevrilmiş yoğun çekirdekli PrP amiloid plaklar)
c) Kuru	Kuru ile enfekte insan beyni ile direkt temas veya tüketimi	Ataksi, demans	Kuru plakları (yoğun çekirdekli PrP plaklar)
sCJD: sporadik Creutzfeldt- Jakob hastalığı; fCJD: familial (ailesel) CJD; FFI: fatal familial insomnia; GSS: Gerstmann-Sträussler-Scheinker hastalığı; iCJD: iatrojenik CJD; hGH: human growth hormone (insan büyüme hormonu); vCJD: varyant CJD			

PrP<sup>C</sup>'nin konformasyonel olarak, yüksek oranda  $\beta$  tabakasına sahip, proteinaz K dirençli ve deterjan ile çözünmeyen PrP<sup>Sc</sup> formuna dönüştüğü varsayılmaktadır (1). Prion proteini kodlayan gende meydana gelen mutasyonlar sonucu da, PrP<sup>Sc</sup> şekillenmektedir. Bugüne kadar, en az 30 farklı nokta mutasyon ve birçok insersiyon, insan prion hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir (9). İnsanlarda prion hastalıkları ile en çok ilişkilendirilen mutasyonlar, prion proteininin hidrofobik çekirdeğinin, V180I, F198S, V203I ve V210I rezidülerindeki missense mutasyonlardır (10). Ayrıca, konversiyon mekanizmasında, özellikle prion replikasyonunda, diğer hücrel faktörlerin (PrP<sup>C</sup>'nin, C-terminal ucuna bağlanan bir konak faktörü olan protein X gibi) de rolünün olduğu düşünülmektedir (7).

PrP<sup>Sc</sup>, PrP<sup>C</sup>'den farklı yapıya ve epitoplara sahip olmasına rağmen, konak tarafından eksprese edilen bir antijen olarak algılandığı için immün yanıt gözlenmemektedir. Bununla birlikte, scrapie bir koyunda, IgG konsantrasyonunda azda olsa bir değişiklik ve scrapie ile enfekte edilen farelerin merkezi sinir sisteminde, T hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir (11).

Prionların merkezi sinir sistemine invazyonunun, lenforetiküler sistem ve periferik sinirler aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir. İntraperitoneal (IP) prion inokulasyonundan sonra patolojik lezyonların ve prion replikasyonunun ilk kez, sempatik sinir sistemine ait splanknik sinirlerin giriş kısmına karşılık gelen torasik spinal kord segmentlerinde ve sempatik ganglionda gerçekleştiği bildirilmiştir. Lenfoid organların, genellikle sempatik sinir lifleri tarafından innerve edilmesi, sempatik sinir sistemini, prion transportu ve replikasyonu için öncelikli hedef yapmaktadır. Creutzfeldt-Jakob hastalığında, ilk prion birikiminin ve replikasyonunun lenfoid organlarda (dalak dâhil olmak üzere) gerçekleştiği tespit edilmiştir (12).

### İnsan Prion Hastalıklarının Epidemiyolojisi

Bugüne kadar insanlarda tespit edilen TSE'ler, Tablo 1'de gösterilmektedir (13). Dünya genelinde, insan prion hastalıklarının yıllık insidansının milyonda 1-1,5 olduğu bildirilmektedir. Genel olarak prion hastalıklarının, %85-90'ını sCJD oluşturmaktadır (14). sCJD'nin yıllık mortalite oranının Avrupa, Avustralya ve Kanada'da milyonda 1,39 olduğu bildirilmiştir (15). iCJD ve fCJD vakaları, sırasıyla prion hastalıklarının %5 ve %10'unu oluşturmaktadır. GSS ve FFI nadir olarak görülmektedir. sCJD ve fCJD'nin görülme yaş ortalaması 60 iken, GSS ve FFI daha genç (40-60 yaşlar arası), vCJD ise çoğunlukla 55 yaş altındaki insanlarda görülmektedir. Birçok araştırmada, prion hastalıklarının kadınlarda daha çok görüldüğü bildirilmektedir (16, 17). Ayrıca Amerika Birleşik Devletleri'nde, 1979 ve 2006 yılları arasında yapılan araştırmada, CJD'e bağlı ölümlerin büyük çoğunluğunun, beyaz ırkta görüldüğü tespit edilmiştir (17).

İlk kez tespit edildiği tarih olan 1996 yılından, 2012 yılı Şubat ayına kadar dünya çapında tespit edilen 225 vCJD vakasının, 176'sı Birleşik Krallıkta belirlenmiştir (18). vCJD'nin, BSE ile kontamine gıdaların tüketimi ile ilişkili olduğu tespit edilmiş olup, 1980-1996 yılları arasında Birleşik Krallıktan ithal edilen et ürünlerini tüketen insanlar risk grubu olarak değerlendirilmektedir (17). Son olarak, 2012 yılı Nisan ayında, Amerika Birleşik Devletleri'nde, bir sığırda BSE tespit edilmiştir (19).

Dünya çapında doğrulanmış 400 iCJD vakasının büyük çoğunluğu, büyüme hormonu uygulanan Fransa ve kadavra dural grafiti kullanılan Japonya'da tespit edilmiştir (20). Prion proteininin kalıtısal mutasyonları ile ilişkili olduğu bildirilen fCJD, İsrail, Slovakya, Şili, İtalya, İspanya ve Japonya'da tespit edilmiştir. fCJD'nin, tüm Avrupa CJD vakalarının, yaklaşık %10'unu oluşturduğu bildirilmek-

**Tablo 2. Prion hastalıklarına karşı antienfektif ilaçlar**

Bileşik Sınıfları	Örnek	İleri Sürülen Etki Mekanizması
Polisülfonlu, polianyonik ve polikatyonik maddeler	Pentozan Polisülfat	LRP/LR- PrP bağlanmasını bloke ederek, PrPSc şekillenmesini inhibe eder
	Fosforotiyoat Oligonükleotitler	PrP'e bağlanarak, PrPSc formasyonunu inhibe eder
	Suramin	PrPC'nin agregasyonunu teşvik eder
Amiloidotrofik interkalatörler	Kongo Kırmızısı	PrPSc propagasyonunu, PrPSc molekülünün stabilizasyonu ile inhibe eder
Polien Antibiyotikler	Amfoterisin B ve MS 8209	PrPSc'nin endositozunu inhibe ederler
Tetrasiklinler	Tetrasiklin ve doksisiklin	PrPSc ile direkt etkileşime girerek, enfektivitenin azaltılmasına öncülük ederler
Siklik tetrapiroller	Porfirinler ve ftalosiyeninler	PrPSc formasyonunu inhibe ederler
Poliaminler	DOSPA	PrPSc akümülyasyonunu engeller
	Spermin	Rekombinant insan PrP'sinin, PrPSc'e polimerazasyonunu engeller
Fenotiazinler	Klorpromazin	PrPSc formasyonunu inhibe eder
Akridinler/ bisakridinler	Kinakrin	PrPSc formasyonunu inhibe eder
Dizayner peptidler	β tabakası kesici peptid	Patojen PrP'nin konformasyonel değişikliklerini tersine çevirir
RNA aptamerleri	RNA aptamer DP7	PrPSc'nin de novo sentezini engeller
Tirozin kinaz inhibitörleri	STI571	PrPSc'nin lizozomal degradasyonunu indükler
LRP/LR: laminin reseptör		

tedir. *PRNP* geninin kodon 178'indeki mutasyonlar ile ilişkilendirilen FFI, şimdiye kadar İtalya, Almanya, Avusturya, İspanya, Birleşik Krallık, Fransa, Finlandiya, Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya, Japonya, Çin ve Fa'sta yaşayan yaklaşık 40 ailede, 100 bireyde tespit edilmiştir (21).

Ülkemizde ise insan prion hastalıklarının sürveyansı ile ilgili kapsamlı bir araştırma bulunmamakla birlikte, 2012 yılı Şubat ayında bir kişide ölüm nedeni olarak, CJD bildirilmiştir (22). Ayrıca, ülkemizde bugüne kadar bir BSE vakası tespit edilmemiştir (19).

#### Prion Hastalıklarının Tedavisine Deneysel Yaklaşımlar

Günümüzde hastalığın tedavisi için, biyoessey ve hücre kültürü modelleri ile prion replikasyonunu engelleyen ilaç geliştirme çalışmaları yapılmaktadır. Prion enfektivitesine karşı anti-prion etkisi araştırılan ilaçlar, Tablo 2'de özetlenmektedir (23).

#### Glikozaminoglikanlar/Polisülfat Polianyonlar ve Polianyonik Bileşikler

##### **Pentozan polisülfat (PPS)**

Antikoagülan ve anti-inflamatuar aktiviteye sahip olan PPS, *in vivo* anti-prion potansiyelinden dolayı büyük ilgi görmektedir (2). İnkübasyon periyodunun geç dönemlerinde PPS uygulanan hayvanlarda, mevcut PrP<sup>Sc</sup> birikiminin tedavi ile temizlenemediği fakat yeni PrP<sup>Sc</sup> şekillenmesinin inhibe edildiği belirlenmiştir (24). vCJD vakalarında ise intraventriküler infüzyon ile uygulanan PPS'in, belirgin bir klinik yararı tespit edilememiştir (25).

##### **Fosforotiyoat oligonükleotitler**

Scrapie ile periferik enfekte edilen farede, tedavi amacı ile 10 mg/kg dozda kullanılan fosforotiyoat oligonükleotitin (randomer 1) hayatta kalma süresini 3 kat artırdığı tespit edilmiştir. PrP<sup>Sc</sup> birikiminin engellenmesinin, randomerlerin (randomer 1 ve 2) boyutuna (17 oligomerli ve daha fazla bazı olanlar, küçük oligomerlerden daha etkili) bağlı olduğu düşünülmektedir. Randomerler, PPS ile eşit molar dozlarda karşılaştırıldığında, daha düşük antikoagülas-

yon aktivitesi göstermektedir. Bu nedenle, PPS'e göre klinik avantajlara sahip olduğu düşünülmektedir (2, 26).

##### **Dekstran sülfat (DS)**

Lenforetiküler sisteminin, prion patogeneğinde yer aldığı belirlenmesi ile DS, anti-prion ajan olarak araştırılmaya başlanmıştır. Çünkü DS, lenforetiküler sistemde kısa zamanlı bozukluklara neden olmaktadır (27). DS tedavisi sırasında, dalaktaki prion titresinde önemli derecede düşüş tespit edilmiştir (28).

##### **Kongo kırmızısı**

Kongo kırmızısının, prion birikimini engellediği ilk olarak scrapie enfekte hücrelerde belirlenmiştir. Kronik enfekte hücrelerde, 1 nM ve 1 µM IC<sub>50</sub> dozlarında kongo kırmızısı ile PrP<sup>Sc</sup> seviyesinin düştüğü tespit edilmiştir (2, 29). Kültürden kongo kırmızısı, uzaklaştırıldıktan sonra PrP<sup>Sc</sup> birikiminin artmadığı gözlenmiştir. Bu olay, etkinin geri dönüşsüz olduğunu göstermektedir. PrP<sup>Sc</sup> birikiminin, kongo kırmızısı tarafından nasıl engellendiği tam olarak belirlenmemiştir. Bununla birlikte kongo kırmızısının, PrP<sup>Sc</sup> şekillenmesine direkt olarak veya amiloid fibrillerin, PrP<sup>Sc</sup>'e bağlanarak, şekillenmiş yapıyı destabilize etmesi aracılığı ile etki ettiği düşünülmektedir (29).

##### **Polikatyonik Bileşikler**

##### **Dendritik poliaminler**

Asidik koşullarda (pH 4 veya altında) dendritik poliaminlerin (poliamidoamin ve polipropilenin) PrP<sup>Sc</sup>'i, proteinaz K'a karşı duyarlı hale getirerek, degradasyonuna neden oldukları belirlenmiştir. Dendritik poliamin inokulasyonu ile PrP27-30 kümelerinin dağıldığı ve β tabaka konformasyonlarını kayb ettikleri gözlenmiştir. Yapı-aktivite ilişkisi, anti-prion etkilerinin, primer amin gruplarının artan yüzey yoğunluğu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (30).

##### **Diğer katyonik poliaminler**

Yapılan çalışmalarda elde edilen veriler, hücre membranı raft alanlarının (spingolipitler ve kolesterol kümelenmelerinden olu-

şan membran mikro alanları) PrP<sup>C</sup>'nin, PrP<sup>Sc</sup>'e dönüşümü ile ilişkili olduğunu göstermektedir (2). Winklhofer ve Tatzelt (2000), ScN2a hücrelerinde, hücre membranının PrP<sup>Sc</sup> oluşumunda etkisini belirlemek için bir dizi lipid transfeksiyon ayırıcı ile yaptıkları çalışmada, polikationik lipopoliamin DOSPA'nın, PrP<sup>Sc</sup> klirensi sağladığını, *de novo* PrP<sup>Sc</sup> şekillenmesini engellediğini, hücrelerdeki mevcut PrP<sup>Sc</sup> seviyelerini düşürdüğünü tespit etmişler ve DOSPA'nın anti-prion etkisinin, membran ilişkisine bağlı olduğunu bildirmişlerdir (31). Yudovin-Farber ve ark. (32), polisakkarit ve oligoaminlerin farklı kombinasyonlarının, anti-prion etkisini belirlemek için yaptıkları araştırmada, en etkin bileşenlerin dekstran ve spermin olduğunu belirlemişlerdir.

### Polien Antibiyotikler

Farede i.c. enfeksiyondan sonra hastalığın geç döneminde, beyinde PrP<sup>Sc</sup> birikimi varken, tedavi amacıyla uygulanan amfoterisin B'nin etkili olduğunun belirlenmesi, amfoterisin B'nin, beyin dokularında prion yayılımı engelleyen etkili bir inhibitör olduğunun düşünülmesine neden olmuştur. Amfoterisin, TSE'deki terapötik etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte, etki mekanizmasının, PrP<sup>C</sup>'nin, PrP<sup>Sc</sup>'e dönüştüğü yer olduğu düşünülen, deterjan dirençli mikro alanların modifikasyonuna dayandığı düşünülmektedir (33).

### Trisiklik Bileşikler

Lizozomun, PrP<sup>C</sup>'nin, PrP<sup>Sc</sup> dönüşümde rol aldığı göz önüne alınarak, anti-malaria ilaçları (kinakrin ve klorokin) gibi farklı lizozom tropik faktörlerin, scrapie enfekte hücre sistemlerinde, anti-prion potansiyelleri araştırılmıştır (2). Collinge ve ark. (34) prion hastalığı olan 107 hastada (45 sCJD, 2 iCJD, 18 vCJD, 42 fCJD), kinakrinin etkisini araştırmışlardır. Tedavi seçimi, hastalığın şiddeti ile belirlenmiş olup, hastalığın şiddetli formda seyrettiği hastalara, tercihen kinakrin uygulanmamıştır. Randomizasyon tedavi seçeneği, 2 hastada uygulanmıştır. Kırk hastaya kinakrin, 300 mg/gün dozunda verilmiştir. Araştırma sırasında, acil kinakrin tedavisi uygulanan 38 hastadan 26'sı, kinakrin uygulanmayan 68 hastadan, 51'i ve randomizasyonu seçen 1 hasta olmak üzere toplam 78 hasta ölmüştür. Kinakrin tedavisi uygulananlarda mortalite oranının, kinakrin tedavisi uygulanmayanlardan daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Fakat kinakrinin, hastalığın klinik seyrine önemli bir etki yapmadığı bildirilmiştir. Kinakrin tedavisi uygulanan 40 hastanın, 4'ünde nörolojik değerlendirme ölçeklerinin geçici bir tepki verdiği belirlenmiştir. İki hastada, kinakrin ile ilgili ciddi sorunların meydana geldiği tespit edilmiştir.

### Beta Tabakası Kesici Peptidleri

Beta tabakası kesici peptidleri, Alzheimer hastalığı modellerinde başarı ile uygulanmıştır. Beta tabakası kesici peptidlerinin, prion protein konversiyonu ile direkt etkileşime girdiği düşünülmektedir. Bir beta tabakası kesici peptidi, hedef proteininin sekansı ve β tabakasının şekillenmesini engelleyen bir imino asit olan prolin rezidülerinden oluşmaktadır (35). PrP'nin 106-126 rezidülerinin, prion protein izoformlarının konversiyonunda önemli olduğu düşünülmektedir (2). Bu rezidüleri içeren beta tabakası kesici peptidlerinin, β tabakasının oluşumunu engelleyerek, PrP<sup>Sc</sup> formasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir (35).

### İmmün Modülasyon ve İmmünoterapötikler

Prion proteinine karşı gelişen antikor miktarının, deneysel olarak artırılabilirliğinin belirlenmesi ile araştırmalar, antikor stimülasyonu ve tedavi edici antikor uygulamalarına odaklanmıştır (2). Yapılan çalışmalarda, rekombinant prion proteinini hem knockout

hem de wild tipi farelerde immünojen olarak kullanmanın mümkün olduğu belirlenmiştir (2, 36).

### İmmunostimülasyon

Memelilerde, doğal immün yanıtı stimüle eden, sitidil guanil oligo deoksiniükleotid 1826'nın (CpG 1826), scrapie ile periferik enfekte edilen farede olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Dört gün boyunca uygulanan CpG'nin, inkübasyon süresini uzattığı, 3 hafta süre ile uygulanan CpG'nin ise hastalık insidansını düşürdüğü bildirilmiştir (37). Spinner ve ark. (38), CpG oligo deoksiniükleotid immünizasyonu ile knockout ve wild tipi farelerde humoral immün yanıtın ve PrP<sup>Sc</sup>'e karşı gelişen antikor miktarının arttığını tespit etmişlerdir.

### Enfeksiyondan önce PrP veya Prion peptidi ile aktif immünizasyon

Antiijenik olarak, anti-prion epitoplari taklit edebilecek bazı moleküllerin, prion aşılarda kullanılabilirliği ve PrP aşılmasının, bağışık konakta otoimmün reaksiyonlara neden olabileceği tahmin edilmektedir. PrP, prion aşılari için potansiyel bir molekül olarak görülmektedir. Heterolog rekombinant sığır ve koyun PrP'lerinin, fareler için yüksek derecede immünojenik olduğu ve etkili biçimde anti-PrP oto-antikorlar oluşturdıkları saptanmıştır. Bu proteinler ile gerçekleştirilen immünizasyonun, Fukuoka-1 prionu ile enfekte edilen farede, inkübasyon süresini oldukça uzattığı tespit edilmiştir (39).

Ishibashi ve ark. (39), bir bakteri enzimi olan ve 6H4 anti-PrP epitopu ile sekans benzerliğine sahip rekombinant süksinil arginin dihidrolazın (SADH), hem kendisine hem de PrP'nin 6H4 epitopuna yönelik antikor oluşumunu sağladığını tespit etmişlerdir.

Han ve ark. (40), wild tipi fareleri ilk önce DNA aşılari ile (pcDNA3.1-PrP, pcDNA3.1-Ubiq-PrP, pcDNA3.1-PrP-LII ve pcDNA3.1-PrP-ER) daha sonra protein aşısı (rekombinant PrP23-231 proteini) ile aşılamışlardır. Aşılanan farelerde, interferon gamma (IFN-γ) salgılayan T hücre sayısının belirgin bir şekilde arttığını ve PrP-ER DNA aşısının, en güçlü T hücre yanıtına neden olduğunu bildirmişlerdir.

### Monoklonal antikorlar ile pasif immünizasyon

Anti-prion etkiye sahip, monoklonal antikorların (ICSM 18 ve ICSM 35), scrapie ile periferik enfekte edilen farelerde, enfeksiyondan sonraki 500 güne kadar scrapie görünümünü engellediği tespit edilmiştir (41). Transgenik olarak 6H4 anti-PrP monoklonal antikorunu eksprese eden farelerde, hastalık başlangıcının uzun süre geciktiği belirlenmiştir (39). PrP antikorlarının, prion hastalıklarındaki etkisinin büyük ölçüde ekstranöral olduğu düşünülmektedir (40).

### RNA İnterferansı (Rnai)

RNAi, çift iplikçikli RNA'nın hücreye girişi ile RNA moleküllerine tanıtılan mRNA homologlarının, spesifik degradasyonuna neden olan transkripsiyon sonrası gen susturma mekanizmasıdır (2). RNAi'nin fare, keçi ve sığırdaki PrP<sup>C</sup> seviyesini düşürdüğü tespit edilmiştir (3). White ve ark. (42), RNAi tedavisinden sonra farenin hayatta kalma süresinin uzadığını ve erken nöronal disfonksiyonun engellendiğini bildirmişlerdir.

### Diğer Terapötik Yaklaşımlar

#### Poli-L-Lizin (PLL)

L-lizin amino asidinin bir homopolimeri olan PLL, ilaç sanayinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bağımsız hücrelerde, hücre kültür-

lerinde ve fare modellerinde, PLL'nin, PrP<sup>Sc</sup> propagasyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiği tespit edilmiştir (2). Ryou ve ark. (43), PLL'nin anti-prion etkisinin, PrP konversiyonunda bir hücrel ko-faktör olduğu varsayılan plazminojeni hedef olarak gerçekleştiğini bildirmişlerdir.

### Protein bağlı polisakkarit K

Hamanaka ve ark. (44), anti-tümör ve anti-mikrobiyal aktiviteye sahip bir immünoterapötik ajan olan protein bağlı polisakkarit K (PSK)'nin, prion enfekte hücrelerde, normal prion proteinlerinde ve hücre içi otofajik fonksiyonlarda bir değişiklik yapmadan, PrP<sup>Sc</sup> oluşumunu inhibe ettiğini, subkutan (s.c.) tek doz uygulanan PSK'nın, i.p. enfekte edilen farelerin hayatta kalma süresini önemli derece uzattığını tespit etmişlerdir. PSK'nın anti-prion aktivitesinin, protein kısmının yüksek molekül ağırlığına bağlı olduğu düşünülmektedir.

### RNA aptamerleri

Aptamerler, nükleik asitlere, proteinlere ve diğer küçük moleküllere bağlanma yeteneğine sahip, DNA ve RNA molekülleridir (2). DNA ve RNA molekülleri, farklı prion türlerine yüksek afinite ile bağlanabilmektedir (3). Proske ve ark. (45), PrP<sup>C</sup>'nin, PrP<sup>Sc</sup>'e dönüşümde fonksiyonel önemi olduğu düşünülen peptidi (insan prion proteinininin 90-129 rezidülerinden oluşan) tanıyan, RNA aptameri DP7'nin, *in vitro* araştırmalarda insan, fare ve hamster prion proteinlerine bağlandığını, persiste enfekte nöroblastom hücrelerinde, *de novo* sentezlenen PrP<sup>Sc</sup> seviyesini 16 saatte önemli ölçüde azalttığını ve PrP<sup>C</sup>'nin, PrP<sup>Sc</sup> konversiyonunu engellediğini tespit etmişlerdir. Aptamerlerin anti-prion etki mekanizmasının, yapısal benzerlikleri olan glikozaminoglikanlar ile PrP'e bağlanma kompetisyonlarına bağlı olabileceği ileri sürülmektedir.

### Statinler

Statinler (lovastatin ve squalostatin), kolesterol sentetik yolağı enzimlerinin inhibitörleridir. Hücrel kolesterol seviyesini düşürürler. Enfekte hücre hatlarında, tedavi amacıyla kullanılan lovastatin ve squalostatinin, PrP<sup>Sc</sup> birikimini önlediği tespit edilmiştir. Kolesterol ilavesi ile yeniden PrP<sup>Sc</sup> birikiminin şekillendiğinin görülmesi, kolesterol duyarlı süreçlerin, PrP<sup>Sc</sup> şekillenmesinde önemli rollerinin olduğunu düşündürmektedir. Statinlerin etki mekanizmasının, PrP<sup>Sc</sup>'e dönüşebilecek PrP<sup>C</sup> miktarının azaltılmasına dayandığı ileri sürülmektedir (46).

### Flupirtine Maleat

Otto ve ark. (47), hücre kültür çalışmalarında nöronal hücreleri, prion protein fragmentlerinin ve beta-amiloid peptidlerinin neden olduğu, apoptotik hücre ölümünden koruduğu belirlenen, flupirtine maleatini (FLU), CJD hastalarında tedavi amacı ile uygulamışlardır. Yirmi altı sCJD ve 2 iCJD olmak üzere toplam 28 hastanın, 13'üne tedavi amacı ile günlük 100 mg FLU, 15 hastaya ise plasebo vermişlerdir. FLU verilen hastaların, plasebo verilen hastalara göre demans testinde, daha az bozulma gösterdiklerini tespit etmişlerdir. Fakat hayatta kalma süreleri arasında önemli bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir (FLU uygulanan hastalarda hayatta kalma süresi 107, plasebo uygulananlarda 106 gün).

### Intraselüler Sinyal İleti Yolakları İnhibitörleri

Bate ve ark. (48), intraselüler sinyal ileti yolaklarının, PrP<sup>Sc</sup> şekillenmesindeki etkilerini belirlemek için scraipe enfekte hücre hatlarında (ScN2a, ScGT1, SMB), farklı fosfolipazların inhibitör etkilerini araştırmışlardır. Fosfolipaz A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) inhibitörleri ve glukokortiko-

idlerin (PLA<sub>2</sub> aktivitesini düşürür) bütün hücre hatlarında, PrP<sup>Sc</sup> düzeyini düşürdüklerini, fosfolipaz C'nin, hücrel PrP<sup>Sc</sup> seviyeleri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir.

Nordstrom ve ark. (49), sinyal ileti yolaklarında yer alan, beyinden köken alan nörotrofik faktörün (BDNF) stimüle ettiği enzimlerin inhibitörlerinin, etkilerini incelemişler ve mitojen-aktive protein kinaz 1/2 (MEK 1/2) inhibitörünün, PrP<sup>Sc</sup> seviyesini düşürdüğünü belirlemişlerdir.

Hücre membranının lipid raftlarının, kortikal nöronlara kolayca bağlanan PrP82-146 peptidi tarafından indüklenen nörodejenerasyona aracılık eden, sinyal ileti yolakları için önemli olduğu düşünülmektedir. Bate ve ark. (50), tedavi öncesi kortikal nöronlara, PLA<sub>2</sub> inhibitörü olarak etki eden glukozamin fosfatidilinozitolun (glukozamin-PI) ve trombosit aktive edici faktör (PAF) reseptör antagonistlerinin (Hexa-PAF ve ginkgolid B), uygulanması ile daha az PrP82-146'nın lipid raftlarda yer aldığını, lizozomlardaki PrP82-146 miktarının arttığını ve PrP82-146'nın yarılanma ömrünün 5 günden, 1 güne düştüğünü tespit etmişlerdir. PLA<sub>2</sub> ve PAF'ın, kolesterol yolağını kontrol ederek, hücrel lokalizasyonu etkiledikleri ve nöronlardaki PrP82-146'nın yok olmasına neden oldukları düşünülmektedir.

### Sonuç

Prion hastalıklarının tedavisi için farklı birçok analjezik, antidepresan, antipsikotik, antiviral, antimikrobiyal ve antikoagulan bileşiğin, anti-prion potansiyeli araştırılmıştır. Fakat şimdiye kadar sadece birkaç olguda terapötik önlemlerin, hastalığın prognozunda etkili olduğu belirlenmiştir. Günümüzde insan prion hastalıklarının nedensel tedavisine yönelik bir terapötik mevcut değildir. TSE hastaları semptomatik olarak tedavi edilmektedir. Prion hastalıklarının tedavisi amacı ile kullanılan birçok ilacın hedefi, PrP'dir. Fakat yapılan çalışmalarda, insan vücudunun PrP deplesyonunu tolere edebildiği bildirilmektedir. Ayrıca ilacın uygulama yolunun da önemli olduğu düşünülmektedir. Kan-beyin bariyerini geçebilen ilaçların, etkinliğini daha kolay gösterebildikleri düşünülmektedir. Serebro ventriküler uygulanan ilaçlardan sonra hayatta kalma süresinin önemli derece arttığı bildirilmektedir (23).

*In vitro* çalışmalarda PPS'in, PrP üretiminde, replikasyonunda ve hücre toksitesinde etkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, hayvansal deneylerde PPS'in profilaktik etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Fakat vCJD ve sCJD hastalarında tedavi amacı ile kullanılan PPS'in belirgin bir etkisi gözlenmemiştir (25). Tedavi amacı ile PPS'in kullanımında en büyük sorunun, PPS'in kan-beyin bariyerini geçemesi olduğu ileri sürülmektedir (23).

Enfekte hücrelerde PrP<sup>Sc</sup> propagasyonunu önemli derecede inhibe eden kinakrinin, sCJD ve vCJD vakalarında, hayatta kalma sürelerine önemli bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir (2,23). Hücre kültür ve hayvan deneylerinde PrP<sup>Sc</sup>'e direkt bağlanarak, konformasyonel değişiklikleri önlediği düşünülen doksisisiklinin, sınırlı sayıda olsa da sCJD hastalarının, hayatta kalma sürelerini uzattığı tespit edilmiştir (23). Bu tespitlerin yapılacak çalışmalar ile doğrulanması gerekmektedir.

*In vivo* çalışmalarda, PrP ve LRP/LR'i hedef alan ve etkinlikleri tespit edilen antikörlerin, pasif immünizasyon veya aşılama stratejileri geliştirmek için uygun olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca,

PrP ve prion peptidleri ile aktif immünizasyonu kapsayan aşı çalışmalarını da yürütülmektedir. Farelerde, kronik zayıflama hastalığına (chronic wasting disease - CWD) karşı yapılan aşılamada çalışmalarında, umut verici sonuçlar alındığı bildirilmiştir (2,23). Aşılamada çalışmalarını, özellikle hayvanlar ile temas halinde olan insanların TSE'lerden korunması ve zoonoz hastalık tablosunun gelişmesini önlemek açısından önemlidir.

PrP<sup>C</sup> ve PrP<sup>Sc</sup> reseptörü olarak etki ettiği düşünülen LRP/LR'i, *PRNP* mRNA'sını ve prionların yaşam döngüsünde önemli olan proteinleri kodlayan mRNA'ları, hedef alan küçük interferans RNA (siRNA) ve antisens RNA'ların, gelecekte prion hastalıklarının tedavisinde etkili olabilecekleri düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarda, etkili bir tedavi için terapötik müdahalenin, enfeksiyonun erken aşamalarında yapılması gerektiği bildirilmektedir. Hastalığın teşhisindeki gelişmeler ile pre ve subklinik vakaların tanımlanması ve risk gruplarının, etkinliği tespit edilmiş antikorlar ile bağışık kılınmasının, tedavi için umut verici olacağı düşünülmektedir.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the author.

**Financial Disclosure:** The author declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

1. Prusiner SB. Prions. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 13363-83. [CrossRef]
2. Trevitt CR, Collinge J. A systematic review of prion therapeutics in experimental models. Brain 2006; 129: 2241-65. [CrossRef]
3. Silva JL, Vieira TC, Gomes MP, Rangel LP, Scapin SM, Cordeiro Y. Experimental approaches to the interaction of the prion protein with nucleic acids and glycosaminoglycans: Modulators of the pathogenic conversion. Methods 2011; 53: 306-17. [CrossRef]
4. Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Gloeckner SF, Kretschmar HA, Zerr I. Molecular subtype-specific clinical diagnosis of prion diseases. Vet Microbiol 2007; 123: 328-35. [CrossRef]
5. Lysek DA, Schorn C, Nivon LG, Esteve-Moya V, Christen B, Calzolari L, et al. Prion protein NMR structures of cats, dogs, pigs, and sheep. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 640-5. [CrossRef]
6. Calzolari L, Lysek DA, Pérez DR, Güntert P, Wüthrich K. Prion protein NMR structures of chickens, turtles, and frogs. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 651-5. [CrossRef]
7. Watts JC, Westaway D. The prion protein family: diversity, rivalry, and dysfunction. Biochim Biophys Acta 2007; 1772: 654-72. [CrossRef]
8. Kabani M, Cosnier B, Bousset L, Rousset JP, Melki R, Fabret C. A mutation within the C-terminal domain of Sup35p that affects [PSI<sup>+</sup>] prion propagation. Mol Microbiol 2011; 81: 640-58. [CrossRef]
9. Prčina M, Kontsekkova E. Has prion protein important physiological function? Med Hypotheses 2011; 76: 567-9. [CrossRef]
10. van der Kamp MW, Daggett V. Pathogenic mutations in the hydrophobic core of the human prion protein can promote structural instability and misfolding. J Mol Biol 2010; 404: 732-48. [CrossRef]

11. Sassa Y, Kataoka N, Inoshima Y, Ishiguro N. Anti-PrP antibodies detected at terminal stage of prion-affected mouse. Cell Immunol 2010; 263: 212-8. [CrossRef]
12. Bondiolotti G, Rossoni G, Puricelli M, Formentin E, Lucchini B, Poli G, et al. Changes in sympathetic activity in prion neuroinvasion. Neurobiol Dis 2010; 37: 114-7. [CrossRef]
13. Mastrianni JA. Prion diseases. Clin Neurosci Res 2004; 3: 469-80. [CrossRef]
14. Jansen C, Parchi P, Capellari S, Ibrahim-Verbaas CA, Schuur M, Strammiello R, et al. Human Prion Diseases in The Netherlands (1998–2009): Clinical, Genetic and Molecular Aspects. PLoS ONE 2012; 7: e36333. [CrossRef]
15. Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. Neurology 2005; 64: 1586-91. [CrossRef]
16. Nagoshi K, Sadakane A, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H. Duration of prion disease is longer in Japan than in other countries. J Epidemiol 2011; 21: 255-62. [CrossRef]
17. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Maddox RA, Minino AM, Folke- ma AM, et al. Human prion diseases in the United States. PLoS One 2010; 5: e8521. [CrossRef]
18. Ironside JW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: an update. Folia Neuropathol 2012; 50: 50-6.
19. OIE. BSE Portal. Available from: URL: <http://www.oie.int/animal-health-in-the-world/bse-portal>.
20. Letourneau-Guillon L, Wada R, Kucharczyk W. Imaging of prion diseases. J Magn Reson Imaging 2012; 35: 998-1012. [CrossRef]
21. Imran M, Mahmood S. An overview of human prion diseases. Virol J 2011; 8: 559. [CrossRef]
22. Milliyet Gazetesi. Available from: URL: <http://gundem.milliyet.com.tr/deli-dana-oldurdu/gundem/gundemdetay/11.02.2012/1500858/default.htm>.
23. Ludewigs H, Zuber C, Vana K, Nikles D, Zerr I, Weiss S. Therapeutic approaches for prion disorders. Expert Rev Anti Infect Ther 2007; 5: 613-30. [CrossRef]
24. Doh-ura K, Ishikawa K, Murakami-Kubo I, Sasaki K, Mohri S, Race R, et al. Treatment of transmissible spongiform encephalopathy by intraventricular drug infusion in animal models. J Virol 2004; 78: 4999-5006. [CrossRef]
25. Whittle IR, Knight RS, Will RG. Unsuccessful intraventricular pentosan polysulphate treatment of variant Creutzfeldt-Jakob disease. Acta Neurochir (Wien) 2006; 148: 677-9. [CrossRef]
26. Kocisko DA, Vaillant A, Lee KS, Arnold KM, Bertholet N, Race RE, et al. Potent antiscrapie activities of degenerate phosphorothioate oligonucleotides. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 1034-44. [CrossRef]
27. Ehlers B, Rudolph R, Diringer H. The reticuloendothelial system in scrapie pathogenesis. J Gen Virol 1984; 65: 423-8. [CrossRef]
28. Beringue V, Adjou KT, Lamoury F, Maignien T, Deslys JP, Race R, et al. Opposite effects of dextran sulfate 500, the polyene antibiotic MS-8209, and Congo red on accumulation of the protease-resistant isoform of PrP in the spleens of mice inoculated intraperitoneally with the scrapie agent. J Virol 2000; 74: 5432-40. [CrossRef]
29. Caughey B, Ernst D, Race RE. Congo red inhibition of scrapie agent replication. J Virol 1993; 67: 6270-2.
30. Lim YB, Mays CE, Kim Y, Titlow WB, Ryou C. The inhibition of prions through blocking prion conversion by permanently charged branched polyamines of low cytotoxicity. Biomaterials 2010; 31: 2025-33. [CrossRef]
31. Winklhofer KF, Tatzelt J. Cationic lipopolyamines induce degradation of PrP<sup>Sc</sup> in scrapie-infected mouse neuroblastoma cells. Biol Chem 2000; 381: 463-9. [CrossRef]
32. Yudovin-Farber I, Azzam T, Metzger E, Taraboulos A, Domb AJ. Cationic polysaccharides as antiprion agents. J Med Chem 2005; 48: 1414-20. [CrossRef]
33. Demaimay R, Adjou KT, Beringue V, Demart S, Lasmézas CI, Deslys JP, et al. Late treatment with polyene antibiotics can prolong the survival time of scrapie-infected animals. J Virol 1997; 71: 9685-9.
34. Collinge J, Gorham M, Hudson F, Kennedy A, Keogh G, Pal S, et al. Safety and efficacy of quinacrine in human prion disease (PRION-1

- study): a patient- preference trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 334-44. [\[CrossRef\]](#)
35. Soto C, Kacsack RJ, Saborío GP, Aucouturier P, Wisniewski T, Prelli F, et al. Reversion of prion protein conformational changes by synthetic beta-sheet breaker peptides. *Lancet* 2000; 355: 192-7. [\[CrossRef\]](#)
36. Khalili-Shirazi A, Quarantino S, Londei M, Summers L, Tayebi M, Clarke AR, et al. Protein conformation significantly influences immune responses to prion protein. *J Immunol* 2005; 174: 3256-63. [\[CrossRef\]](#)
37. Sethi S, Lipford G, Wagner H, Kretschmar H. Postexposure prophylaxis against prion disease with a stimulator of innate immunity. *Lancet* 2002; 360: 229-30. [\[CrossRef\]](#)
38. Spinner DS, Kacsack RB, Lafauci G, Meeker HC, Ye X, Flory MJ, et al. CpG oligodeoxynucleotide-enhanced humoral immune response and production of antibodies to prion protein PrP<sup>Sc</sup> in mice immunized with 139A scrapie-associated fibrils. *J Leukoc Biol* 2007; 81: 1374-85. [\[CrossRef\]](#)
39. Ishibashi D, Yamanaka H, Mori T, Yamaguchi N, Yamaguchi Y, Nishida N, et al. Antigenic mimicry-mediated anti-prion effects induced by bacterial enzyme succinylarginine dihydrolase in mice. *Vaccine* 2011; 29: 9321-8. [\[CrossRef\]](#)
40. Han Y, Li Y, Song J, Wang Y, Shi Q, Chen C, et al. Immune Responses in Wild-type Mice Against Prion Proteins Induced Using a DNA Prime-Protein Boost Strategy. *Biomed Environ Sci* 2011; 24: 523-9.
41. White AR, Enever P, Tayebi M, Mushens R, Linehan J, Brandner S, et al. Monoclonal antibodies inhibit prion replication and delay the development of prion disease. *Nature* 2003; 422: 80-3. [\[CrossRef\]](#)
42. White MD, Farmer M, Mirabile I, Brandner S, Collinge J, Mallucci GR. Single treatment with RNAi against prion protein rescues early neuronal dysfunction and prolongs survival in mice with prion disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105: 10238-43. [\[CrossRef\]](#)
43. Ryou C, Titlow WB, Mays CE, Bae Y, Kim S. The suppression of prion propagation using poly-L-lysine by targeting plasminogen that stimulates prion protein conversion. *Biomaterials* 2011; 32: 3141-9. [\[CrossRef\]](#)
44. Hamanaka T, Sakasegawa Y, Ohmoto A, Kimura T, Ando T, Doh-ura K. Anti-prion activity of protein-bound polysaccharide K in prion-infected cells and animals. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 405: 285-90. [\[CrossRef\]](#)
45. Proske D, Gilch S, Wopfner F, Schatzl HM, Winnacker EL, Famulok M. Prion-protein-specific aptamer reduces PrP<sup>Sc</sup> formation. *Chembiochem* 2002; 3: 717-25. [\[CrossRef\]](#)
46. Bate C, Salmons M, Diomedea L, Williams A. Squalostatins cure prion-infected neurons and protect against prion neurotoxicity. *J Biol Chem* 2004; 279: 14983-90. [\[CrossRef\]](#)
47. Otto M, Cepek L, Ratzka P, Doehlinger S, Boekhoff I, Wiltfang J, et al. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. *Neurology* 2004; 62: 714-8. [\[CrossRef\]](#)
48. Bate C, Reid S, Williams A. Phospholipase A2 inhibitors or platelet-activating factor antagonists prevent prion replication. *J Biol Chem* 2004; 279: 36405-11. [\[CrossRef\]](#)
49. Nordstrom EK, Luhr KM, Ibanez C, Kristensson K. Inhibitors of the mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 signaling pathway clear prion-infected cells from PrP<sup>Sc</sup>. *J Neurosci* 2005; 25: 8451-6. [\[CrossRef\]](#)
50. Bate C, Ingham V, Williams A. Inhibition of phospholipase A2 increased the removal of the prion derived peptide PrP<sup>82-146</sup> from cultured neurons. *Neuropharmacology* 2011; 60: 365-72. [\[CrossRef\]](#)