

Məşğələ 29

Qazanılmış immun çatışmazlığı sindromunun mikrobioloji diaqnostikası. Onkogen viruslar və ləng tipli virus infeksiyaları. Prion infeksiyaları.**Müzakirə olunan suallar:**

1. Ləng virus infeksiyaları haqqında anlayış.
2. Retroviruslar. İnsanın immun çatışmazlıq virusları, təsnifatı. Virionun quruluş xüsusiyyətləri, struktur və qeyri-struktur genləri. Virusun reproduksiyası, dəyişkənliyi, davamlılığı, yoluxma yolları. Xəstəliyin patogenezi, opportunist infeksiyalar. İİV infeksiyasının mikrobioloji diaqnostikası, spesifik profilaktika problemi və müalicəsi.
3. Onkogen viruslar. İnsanda bədxassəli şişlərin etiologiyasında virusların rolu haqqında konsepsiyanın tarixi. Kanseroqenezin müasir nəzəriyyəsi. Virus onkogenezinin mexanizmləri. Onkogen virusların təsnifatı.
4. İnsanlarda şiş törədən onkogen viruslar.
 - DNT tərkibli onkogen viruslar:
 - *Herpesviridae* fəsiləsi (sitomeqalovirus, Epşteyn-Barr virusu (Berkitt limfoması), insanın 8-ci tip herpes virusu (Kapoşi sarkoması)
 - *Hepadnaviridae* fəsiləsi. *Orthohepadnavirus* cinsi (B hepatit virusu)
 - Papillomaviruslar, ümumi xüsusiyyətləri, tipləri, törətdiyi xəstəliklərin patogenetik xüsusiyyətləri.
 - Poliomaviruslar. Merkel poliomavirusu.
 - RNT tərkibli onkogen viruslar:
 - *Retroviridae* fəsiləsi:
 - İnsanın T-limfotrop virusları (Human T-lymphotropic virus 1 və 2.
 - *Flaviviridae* fəsiləsi *Hepacivirus* cinsi (C hepatit virusu)
5. Prion infeksiyaları.

Qazanılmış immun çatışmazlıq sindromlu (QİÇS) infeksiyaların laborator diaqnostikası. Qazanılmış immun çatışmazlıq sindromu törədən viruslar RNT tərkibli olub *Retroviridae* fəsiləsinin *Lentivirus* cinsinə aiddir.

1983-cü illərdə L.Montanye və R.Qallo tərəfindən kəşf edilmiş bu virus sferik formalı olub, superkapsid qışa ilə əhatə olunmuşdur. Bu virusun mərkəzində yerləşən və onun əsas hissəsini təşkil edən “özəyi” armudvari quruluşa malikdir. Burada, heç bir canlıda olmayan əkstranskriptaza fermenti yerləşir.

Virusun struktur və qeyri-struktur genləri mövcuddur:

1. “env” geni – (envelope proteins) – virusun xarici qışasının zülalıdır, virusun hüceyrəyə keçməsinə təmin edir;
2. “gag” geni – (groupspecific) – virus hissəciyinin “özəyi”ni formalaşdıran daxili zülaldır, 70 nm ölçüdədir. İmmun çatışmazlıq sindromlu virus infeksiyasına diaqnoz qoymaq üçün qanda, əsasən “gag” zülalı əleyhinə anticisimlər aşkara çıxarılır;
3. “pol” geni – polimeraza zülalıdır. “pol” geni, əsasən qanda olmur, çünki bu fermentdən (proteaza, transkriptaza, integraza) ibarətdir.

Bu üç gen struktur geni hesab olunur. “pol” geni ilə “env” geni arasında sərbəst hissə qalır ki, orada da tənzimədiçi “tat” geni yerləşir (transaktivator). Bu, qeyri-struktur gendir.

Bütün canlılardan fərqli olaraq bu viruslar əks transkriptaza fermentinin köməyiylə RNT-dən DNT sintez edir, bu provirus uzun müddət (5-10 il) hüceyrənin genomunda oturur və nə vaxtsa opportunist xəstəliyin baş verməsilə aktivləşir. Deməli, monositlərdə, makrofaqlarda provirus RNT-si olur. Məlumdur ki, monositlərdə həssas reseptor SD_4 var, monosit hərəkətlidir, makrofaqlarda da provirus RNT-si olur, bu da orqanizmə təsir edərək mielinini əridir, yəni insanın immun çatışmazlıq sindromu infeksiyasının ilk əlaməti olan demielinizasiya baş verir. Sonra isə digər əlamətlər görünür. Qazanılmış immun çatışmazlıq sindromu (QİÇS) – xəstəliyin final stadiyası hesab olunur. Xəstəlik uzun gedişli, yüksək letallıqlı xəstəlikdir.

Xəstəliyi aşkara çıxaran üç marker vardır: a) anticisimlərin kəskin azalması; b) qanla sərbəst zülalın çoxalması; c) SD_4 –ün kəskin azalması. Bu xəstəlikdə əsasən T-helperlər zədələndiyindən onların T-supressorlara nisbəti də azalır, normada

$$\frac{T_4}{T_8} = 1,8-2,0 \text{ olur.}$$

Əvvəlcə kəsrin surəti azalır, sonra məxrəc də azalır və bu rəqəm 0,2-yə bərabər olduqda insan ölür.

İnsanın viruslu immun defisit sindromlu infeksiyalarının laborator diaqnozunda, əsasən immunoloji üsuldən istifadə olunur. Virusoloji üsul isə həmişə müsbət nəticə vermir.

Ən perspektivli üsul immunferment analizdir (İFA, bərk fazada). Hələ 1971-72-ci illərdə Holland və İsveç alimləri tərəfindən işlənmiş bu üsulla hepatit A, rotavirus infeksiyalarına diaqnoz qoyulurdu. Bu üsuldən immun defisit hallarının diaqnostikası məqsədilə 1985-ci ildən istifadə olunmağa başlamışdır. Bu reaksiyada toxuma kulturasından alınmış virion antigeni, “müsbət” zərdab və “mənfi” zərdab işlənir. Reaksiya çöküklü planşetdə qoyulur. Əvvəlcə çöküklər fosfatlı duzlu buferlə yuyulur, sonra təcrübi və kontrol reaksiyalar qoyulur.

İFA-nın nəticəsini təsdiq etmək üçün bir-birinə yaxın olan *immunblot* (immunblotinq) və *immundotdan* istifadə olunur. Bu reaksiyalar planşetdə yox, dairəşəkili nitrosellüloz membranda aparılır. Membran peptidləri özünə hopdurur. Hazırda müxtəlif firmalar tərəfindən hazırlanmış və üzərinə də insanın immun defisiti viruslarının müxtəlif zülalları köçürülmüş nitrosellüloz zolaqlar dəsti istifadə olunur, bu da işi çox asanlaşdırır. Həmin antigenlərin köməyiylə qan zərdabında olan anticisimlər tapılır, yəni zərdabda bu antigenlərin hamısına uyğun anticisim olarsa o, çökür. Sonra buferlə yuma aparılır, zonda birləşən antigenlər qalır, birləşməyənlər isə axıb gedir. Daha sonra konyuqatla işlənir, rəngli ləkə alınan yerə görə diaqnoz dəqiqləşdirilir. Bu reaksiya çox həssas, çox da spesifikdir. Bu, immundotdur. İmmunblotda antigen elektroforezlə parçalanır.

Son zamanlar immun defisit sindromu infeksiyalarının diaqnozunda molekulyar hibridizasiya reaksiyasından istifadə olunur. Bu reaksiyanı da qoymaq üçün nitrosellüloz membran götürülür (bərk fazada). Membrana xəstədən alınmış material adsorbsiya etdirilir, sonra o, hazır nişanlanmış zondla ötürülür (bunlar da müxtəlif xarici firmalar tərəfindən hazırlanıb satılır). Həmin zonda hüceyrədə olan virus genomu birləşir və hibridləşir. Əgər QİÇS əmələ gətirən virus yoxdursa hibridləşdirmə getmir və yuma zamanı zond axıb gedir.

Diaqnostikada nuklein turşularının aşkara çıxarılma üsulundan da istifadə edilir (Zəncirvari Polimeraza Reaksiyası). Bu reaksiya üç mərhələdə gedir. DNT-nin miqdarı get-gedə artdığından bu reaksiya zəncirvari reaksiya adlanır.

Onkogen viruslar

- Onkogen viruslar normal hüceyrələrin transformasiyasını törədərək heyvanlarda, eləcə də insanlarda müxtəlif şişlərin inkişafına səbəb olurlar.
- Onkogenezdə, yəni hüceyrələrin şiş transformasiyasında virusların etioloji rolu ilk dəfə 1910-cu ildə P.Raus tərəfindən toyuqların sarkoması təmsalında nümayiş etdirilmişdir.
- 1946-cı ildə L.A.Zilber «Bəd xassəli şişlərin mənşəyinin virus nəzəriyyəsi»ndə şişlərin mənşəyinin virusogenetik nəzəriyyəsini irəli sürmüşdür. Bu nəzəriyyəyə əsasən hüceyrənin şiş transformasiyası üçün virus genomunun sahib hüceyrənin xromosomuna inteqrasiyası vacibdir.
- İnsan və heyvan orqanizmlərinin bütün hüceyrələrinin genomunda olan **onkogenlər** (*oncogenlər*) hüceyrənin onkogen transformasiyasını təmin edən proteinləri kodlaşdırır. Normal sağlam hüceyrələrdə bu onkogenlər qeyri-fəal vəziyyətdə – **proto-onkogen** formasında olur.
- Müxtəlif mutagen amillər – kimyəvi amillər, şüalar, eləcə də onkogen viruslar proto-onkogenləri fəallaşdıraraq onkogen transformasiyaya səbəb olur.
- DNT-provirusun hüceyrə genomuna daxil olması *onc-genin* fəallaşmasına səbəb olur, bu isə hüceyrənin transformasiyası ilə nəticələnir.
- Hüceyrələrdəki **şiş supressiyaedici genlərin** (**antionkogenlərin**) mutasiyası, yaxud bu genlərin kodlaşdırdığı zülalaların birləşdirilməsi, yaxud blokadası.
- **Rb geni** (ingiliscə, *retinoblastome*) normal halda hüceyrələrin proliferasiyasına nəzarət edir, mutasiyaya uğradığı təqdirdə retinoblastoma (gözün torlu qışasından inkişaf edən

şiş) müşahidə edilir. İnsanın papilomavirusları və SV40 virusu Rb geni ilə kodlaşdırılan zülalı birləşdirən və blokada edən bir protein sintez edir.

- **p53 geni** şiş inkişafını supressiya edən zülalın (p53 zülalının) sintezini kodlaşdırır. İnsanın papilomavirusları p53 zülalını birləşdirən və blokada edən bir protein sintez edir. Xərçəng xəstələrinin yarısından çoxunun şiş hüceyrələrində p53 geninin mutasiyası müşahidə edilir.

DNT tərkibli onkogen viruslar

- **Poxviridae fəsiləsindən** olan kontagioz mollusk virusu sifətin, boyunun, göz qapaqlarının, cinsi orqanların dərisində eritematoz düyüncüklər törədir.
- **Herpesviridae fəsiləsi.** İnsanlarda onkogeneza 2-ci tip sadə herpes virusu (SHV-2), Epstein-Barr virusu (EBV) və insanın 8-ci tip herpes virusu (IHV-8) ilə əlaqəlidir.
- **2-ci tip sadə herpes virusu (SHV-2)** qadınlarda uşaqlıq boynu xərçənginin potensial törədicisidir.
- **Epstein-Barr virusu (EBV)** ilə Berkitt limfoması – Afrika ölkələrində uşaq və yeniyetmələrin əng nəhiyəsində müşahidə edilən şişlər əlaqələndirilir.
- **İnsanın 8-ci tip herpesvirusu - IHV-8** limfotrop virus olmaqla QİÇS xəstələrində Kapos sarkoması, eləcə də damar şişləri törədir.
- **Adenoviridae fəsiləsi.** İnsanın bəzi adenovirusları, yenidoğulmuş qum siçanlarında sarkoma törədir və gəmirici hüceyrə kulturasını transformasiyaya uğradır. Adenovirusların insanlarda şiş törətmək qabiliyyəti haqqında məlumatlar yoxdur.
- **Hepadnaviridae fəsiləsi (B hepatit virusu).** BHV qaraciyərin ilkin xərçəngini törədir. Şiş prosesi xroniki virus gəzdiricilərdə müşahidə olunur.
- **Papillomaviridae fəsiləsindən** olan viruslarının 100-dən artıq tipi məlumdur, bunların çoxu genital orqanlar nəhiyyəsində, tənəffüs və həzm traktının selikli qişalarında, həmçinin dəridə xoşxassəli ziyillər, papilloma və kondilomalar törədir.
- **Polyomaviridae fəsiləsinə** insanda xəstəlik törədən iki virus - BK-virus və JC-virus (viruslar ilk dəfə alındıqları şəxslərin inisialları ilə adlandırılmışlar), eləcə də əntər meymunlarda kəskin vakuollaşdırıcı nefrit törədən meymun virusu (*Simian virus-40, SV-40*) daxildir. BK- və JC-viruslar T-antigen (latınca, *tumor* - şiş) kodlaşdırır və gəmiricilərin hüceyrələrində onkogen transformasiya, habelə yenidoğulmuş dağsiçanlarında şişlər törədir.

RNT tərkibli onkogen viruslar

- RNT tərkibli onkogen viruslar **Retroviridae fəsiləsinə** daxildirlər. Bu fəsiləyə daxil olan 7 cinsin əksər nümayəndələrində onkogenlik xüsusiyyəti vardır.
- RNT tərkibli onkogen viruslar mürəkkəb quruluşlu viruslardır. Virionlar çıxıntılara malik lipoproteid qişa ilə əhatə olunmuş özək hissədən təşkil olunmuşdur.
- Çıxıntıların ölçü və formalarına, eləcə də özəyin lokalizasiyasına görə viruslar 3 morfoloji tipə - B, C və D tiplərinə ayrılır.
- Əksər onkogen viruslar C tipinə aiddir. Bu tip balıqlar, sürünənlər, quşlar, məməlilər, o cümlədən insanlar arasında yayılmışdır. B tipinə siçanlarda süd vəzi xərçəngi törədən viruslar aiddir. Meymunların bəzi onkovirusları, eləcə də insanın immun çatışmazlıq virusu (İİV) D tipinə aiddir.
- **Retroviridae fəsiləsinə** heyvanlarda şiş törədən təqribən 150 növ virus daxildir ki, onlardan ancaq 4 növü insanlarda şişlər törədir: HTLV-1, HTLV-2, İİV-1, İİV-2.
- **İnsanın T-limfotrop virusları (Human T-lymphotropic virus, HTLV)** **Retroviridae** fəsiləsinin **Deltaretrovirus** cinsinə daxildir. Əsasən CD4 limfositləri zədələyən bu virusların insanlarda şiş proseslərində etioloji rolu sübut olunmuşdur.
- Bu viruslardan HTLV-1 T-hüceyrə leykozu, HTLV-2 isə tüklü-hüceyrə leykozu törədir.
- Hər iki virus transfuzion və transplasental yollarla ötürülür. Bu viruslarla törədilən xəstəliklər ləng inkişaf (gizli dövr 20 ilədək davam edir) və ölümlə nəticələnir.
- İnfeksiyanın patogenezini və gedişi İİV-infeksiyasını xatırladır, belə ki, bu infeksiyada da immun sistem zədələnir. Xəstələrin qan zərdabında viruslara qarşı anticisimləri təyin etmək mümkündür.

Ləng virus infeksiyaları

- Mərkəzi sinir sisteminin ləng (illərlə) davam edən bəzi xroniki degenerativ xəstəlikləri klassik viruslarla törədilir. Məs., qızılca virusu bəzən YSPE, məxmərək virusu isə progressivləşən məxmərək panensefaliti törədir və s.
- Bu tipli xəstəliklərin bəziləri (məsələn, Kreytsfeldt-Yakob xəstəliyi, kuru və s.) isə qeyri-adi yoluxucu agentlərlə – prionlarla törədilir. Göstərilən xəstəliklərin gizli dövrü qeyri-adi dərəcədə uzun, adətən aylarla, yaxud illərlə davam edərək, fasiləsiz progressivləşir və mütləq ölümə nəticələnir.
- **İnsanlarda ləng virus infeksiyaları** qızılca, məxmərək, *Polyomaviridae* fəsiləsindən olan JC-virus və s. tərəfindən törədilir.
- **Heyvanlarda tipik ləng virus infeksiyasının** törədicilərinə *Retroviridae* fəsiləsinin *Lentivirus* cinsindən olan Visna və Maedi virusları aiddir.
- Visna virusu DNT-provirus halında hüceyrələrin genomu ilə integrasiya tipində infeksiya törədir. Xəstə qoyunların bütün daxili orqanlarını zədələyir, patoloji dəyişikliklər xüsusən beyində, ağ ciyərlərdə və retikuloendotelial sistemdə gedir.
- Ləng virus infeksiyalarına oxşar xəstəliklər həmçinin, prionlar tərəfindən törədilir.

Prionlar

- Amerika alimi S.Pruzinerin təklif etdiyi **prion** termini «infeksion zülal hissəcik» mənasını verən «*proteinaceous infectious particle*» ingilis sözlərindən alınmışdır. Prion zülali (PrP - *prion protein*) iki formada - hüceyrəvi, normal (PrP^C) və dəyişilmiş, patoloji (PrP^{SC}) ola bilər.
- **Normal prion zülalı (Pr^C)** heyvan, eləcə də insan orqanizmlərində mövcuddur. Molekulun qlikoproteini vasitəsilə ilə membranaya lövbərlənmiş şəkildə hüceyrələrin səthində rast gəlinən bu zülal bir sıra tənzimədi funksiyaları həyata keçirir - sinir impulslarının ötürülməsində, sutkalıq bioritmləri tənzimlənməsində iştirak edir.
- Prion xəstəliklərində normal prion proteini infeksiya formaya çevrilir. O, PrP^{SC} kimi (Sc – ingiliscə, qoyun və keçilərin prion xəstəliyi olan «*scrape*» sözündəndir) işarə olunur.
- **İnfeksion prion zülalı** normal prion zülalından üçüncü və dördüncü quruluşuna görə fərqlənir. PrP^{SC} molekul kütləsi 27-30 kDa olub, prion zülalın patoloji, posttranslasiya dəyişilmiş izoformasındır.
- Bu prionlar proteazalara, qaynadılmağa, yüksək temperatura, ionlaşdırıcı şüalara, 50%-li etil spirtinə, 3,7% formaldehidə, qlütar aldehidinə, beta-propionlaktona davamlıdır.
- Onları 90%-li etil spirtinin, efirin, güclü deterqentlərin təsiri ilə, eləcə də 121⁰C-də 1 saat müddətində avtoklavlaşdırmaqla inaktivləşdirmək mümkündür. Quanidin tiosiyanat tibb alətlərini və ləvazimatlarını zərərsizləşdirmək üçün çox effektivdir.
- Prionlar transmissiv süngərvari ensefalopatiya törədən qeyri-adi patogenlərdir.
- İnsanlarda (kuru, Kreytsfeldt-Yakob xəstəliyi);
- heyvanlarda (qoyun və keçilərdə skrepi, iri buynuzlu qaramalda süngərəbənzər ensefalopatiya və s.) törədirlər
- Prion xəstəliklərində normal prion proteini (PrP^C) infeksiya formaya (PrP^{SC}) çevrilir.
- İnfeksion prion qlobulyar hidrofob zülal olmaqla normal prion zülalları ilə hüceyrə səthində aqreqatlar əmələ gətirir, nəticədə normal prion proteini infeksiya formaya çevrilir.
- Hüceyrə yeni normal prion proteini sintez etdikcə sıklıq yenidən davam edir. Patoloji, yaxud ekzogen prionun miqdarı artdıqca proses intensivləşir, neyronlarda toplanaraq hüceyrədə süngərvari degenerasiya əmələ gətirir.
- Patoloji prion zülalı iltihab və immun reaksiyalar törətmir, eləcə də immun sistemin vəziyyəti xəstəliklərdə hər-hansı bir rola malik deyil.
- Prion xəstəlikləri əsasən mərkəzi sinir sistemini (sinir toxumasını) zədələyir. Belə ki, sinir hüceyrələri digər hüceyrələrdən fərqli olaraq bölünmə qabiliyyətinə malik deyil. Hüceyrələr hər dəfə bölündükcə onlarda olan patoloji prion zülallarının konsentrasiyası azalır, beləliklə, patoloji prion zülallarının toplanması digər toxumalarda deyil, məhz sinir toxumasında müşahidə edilir.
- Prion infeksiyaları beyində süngərəbənzər dəyişikliklərlə xarakterizə olunur (**transmissiv süngərəbənzər ensefalopatiya**). Bu zaman serebral amiloidoz (amiloid çökməsi ilə toxumaların atrofiyası və sklerozu ilə xarakterizə olunan hüceyrədən-kənar disproteinoz)

və astrositoz (astrositar neyroqliyanın artıb-çoxalması, hialin liflərinin hiperproduksiyası) inkişaf edir, amiloid formalaşır.

- **Kreytsfeldt-Yakob xəstəliyi** yaxşı bişirilməmiş heyvani məhsullardan, məs., süngərvari ensefalopatiya ilə xəstə olan iri buynuzlu qaramalın ətindən, beynindən istifadə etdikdə, toxumaların, məsələn, gözün buynuz qışasının və beyin qışalarının transplantasiyası zamanı, hormonlardan və heyvani mənşəli digər bioloji aktiv maddələrdən istifadə etdikdə yoluxur.
- **Skrepi** (ingiliscə, *scrape* - qaşımaq) müxtəlif heyvanlarda, xüsusən qoyunlarda və keçilərdə güclü dəri qaşınması, tüklərin tökülməsi («yoluq qoyun xəstəliyi») mərkəzi sinir sisteminin zədələnməsi, hərəkətlərin koordinasiyasının progressiv pozulması ilə müşayiət olunur və heyvanın mütləq ölümü ilə nəticələnir
- **İri buynuzlu qaramalın süngərvari ensefalopatiyası («dəli inək xəstəliyi», «qaramal quduzluğu»)** skrepiyə bənzər xəstəlik olub, heyvanların yemində skrepi ilə xəstə olan qoyunların sümüklərindən hazırlanmış sümük ununun yem əlavəsi kimi qatılması ilə əlaqədar olmuşdur.
- Xəstəlik mərkəzi sinir sisteminin zədələnməsi, hərəkətlərin koordinasiyasının pozulması, ataksiya ilə müşayiət olunur və sonda ölümə nəticələnir.

Prionlar və viroidlər. Məlum olmuşdur ki, insanlarda olduğu kimi, heyvanlarda da ləng inkişaf edən virus infeksiyası törədicilərinə rast gəlinir. Məs. RNT tərkibli olan retroviridae fəsiləsinin Lentivirus cinsindən olan bəzi viruslar. Bu viruslar üçün beyində iltihabi proseslər törətmək, xüsusən qubkaya bənzər (süngərbənzər) dəyişikliklər yaratmaq bu viruslara xasdır.

Məlum virus hüceyrələrindən başqa virus deyil, prion – adlanan infeksiya molekulı da məlumdur. Bu termin Priziner tərəfindən təklif olunmuşdur və “infeksiya zülalı hissəcik” deməkdir. Normal prion proteininin hüceyrə forması məməlilərin, eləcə də insanların orqanizmində olur və bir sıra requlyator funksiyası daşıyır. Prion xəstəliklərində qubkaya bənzər ensefalopatiya baş verir (Jakob, Kuru, inək quduzluğu, dəli mal xəstəliyi və s. xəstəliklərdə) və prion proteinini infeksiya forma alır. Bunlar fibril formasında olub normal prion proteinindən fərqlənir.

Digər qeyri-adi bir agent də viroiddir – kiçik (virusa yaxın olan) molekul RNT-dir, ancaq bunların zülalı yoxdur və bitkilərdə xəstəlik törədir.

Prionlar da ləng tipli virus infeksiyalarına bənzər prion infeksiyaları törədirlər. Prion zülalı **P&P (ingiliscə prion protein)** ilə işarə olunur. O, normal, fizioloji, dəyişmiş - patoloji formada ola bilər. Əvvəllər patoloji prionlar ləng tipli virus infeksiyalarının törədiciləri hesab edilirdi, indi isə disproteinozla keçən xəstəliklərin törədiciləri hesab olunurlar. Məs. zülal mübadiləsi pozğunluğu, orqanizmdə əmələ gələn zülalların xarici olmaması. Bunlar qubkavari ensefalopatiya törədirlər. Bu xəstəliklərdə beyin amiloidozu baş verir. Amiloid hüceyrələrin atrofiyasına və sklerozuna səbəb olur. Bu xəstəlikdə immunitet yaranmır.

Kuru xəstəliyində (“əsmə”) mərkəzi sinir sisteminin pozğunluğu baş verir, yerimə və digər hərəkətlərin koordinasiyası pozulur, əsmə olur, eyforiya olur. 1 ildən sonra ölüm baş verir. Kreydfeldt – Jakob xəstəliyində gizli dövr 20 ilədək olur, sonra demensiya, beyincik pozğunluqları baş verir (əsas hərəkət aparatında). Xəstəlik başlayandan 8 ay sonra ölüm baş verir. İri buynuzlu xəstə heyvanın əti, kəllə-paçası ilə qidalandıqda, eləcə də orqan köçürmə ilə, yaxşı sterilizasiya olunmamış cərrahi alətlərdə də yoluxma baş verir.

Bu zaman əvvəlcə disproteinoz baş verir: zülal mübadiləsi pozulur, əmələ gələn zülal xaric olmur. Sonra isə amiloidoz baş verir, yəni amiloid hüceyrələr atrofiya olur.

Prion xəstəliklərinin diaqnozunda qoruyucu geyim və ləvazimatlar daxil olmaqla, birdəfəlik işlənən əşyalardan istifadə olunur. Toxumaların fiksasiyası formalinlə aparılır. Sonda isə istifadə olunmuş bütün ləvazimatlar yandırılır.

Beyindən hazırlanmış kəsiklərdən histoloji preparatlar hazırlanır, Konqo-rot-məhlulu ilə rənglənir və süngərvari dəyişikliklər, amiloidoz aşkar edilir, eləcə də disproteinoz görünür, yəni zülal mübadiləsi pozulmuş olur, əmələ gələn zülal xaric ola bilmir.