

PRIONOVÉ CHOROBY A ICH AKTUÁLNY EPIDEMIOLOGICKÝ VÝZNAM

MUDr. Eva Mitrová, DrSc.

Oddelenie pre prionové choroby, Vedeckovýskumná báza Slovenskej zdravotníckej univerzity Bratislava

Neurol. pro praxi, 2007; 3: 143–144

Zoznam skratiek

BSE – Bovinná spongiformná encefalopatia
 CJCh – Creutzfeldtova-Jakobova choroba
 vCJCh – nový variant CJCh
 CNS – centrálna nervová sústava
 EEG – elektroencefalogram
 Pch – prionová choroba
 PrP^c – celulórný prionový proteín (normálna izoforma)
 PrP^{sc} – patologická izoforma prionového proteínu
 PRNP – humánný prionový gén
 TSE – transmisívne spongiformné encefalopatie

Transmisívne spongiformné encefalopatie (TSE) človeka, dnes viacej známe ako humánne prionové choroby (Pch), poznáme približne 50 rokov, odvtedy ako nositeľ Nobelovej ceny D. C. Gajdušek úspešne preniesol kuru a Creutzfeldtovu-Jakobovu chorobu (CJCh) človeka na laboratórne zviera (1, 2) a dokázal, že sú to smrteľné prenosné ochorenia.

Krátke dejiny Pch sú ako dráma s napínavou gradáciou a stále otvoreným koncom. Poznanie, že sa jedná o nákazy zahájilo pátranie po pôvodcovi. Vylúčenie „nekonvenčného vírusu“ vystriedalo šokujúce poznanie, že sa nejedná o dovtedy známy infekčný agens, ale pravdepodobne o malý proteín, ktorý nositeľ Nobelovej ceny S. Prusiner nazval – PRION (4). Nasledovali vzrušujúce dôkazy, podľa ktorých má uvedený patologický proteín svojho fyziologického predchodcu, ktorý je zakódovaný v každom z nás. Táto fyziologická, „celulórná“ izoforma prionového proteínu (PrP^c) sa podieľa na synaptickom prenose vzruchu, antioxidantných procesoch, kontrole diurnálneho cyklu a pravdepodobne aj iných vitálnych funkciách neurónu. Patologická izoforma tejto bielkoviny (PrP^{sc}) – PRION, vzniká zmenou konformácie na úkor fyziologickej PrP^c a pravdepodobne tak nedostatočná funkcia fyziologického, ako aj toxický účinok patologického prionového proteínu prispievajú ku vzniku neurodegeneratívnych zmien v CNS.

Postupne sa u viacerých neurodegeneratívnych chorôb (najmä u Alzheimerovej choroby) odhalil spoločný patogenetický význam konformácie a uklada-

nia amyloidu v CNS, ale súčasne sa zvýraznil zásadný rozdiel v ich prenosnej, či neprenosnej povahe.

Atypický obraz v patogenéze Pch vytvárali aj pribúdajúce poznatky o úlohe imunitného systému. U Pch, na rozdiel od všetkých známych vírusových infekcií, **nedostatočnosť imunitných reakcií (konkrétne deficit zreých B-lymfocytov a C3 zložky komplementu) bráni šíreniu periférnej prionovej nákazy do CNS a naopak, dostatočné pomnoženie prionu vo folikulárnych dendritických bunkách sleziny umožňuje len kompetentný IS.**

Napriek objavom Gajduška a Prusineru sa tieto smrteľné a neliečiteľné nákazy dostali do širšieho odborného a laického povedomia až vtedy, keď vznikla ekonomicky alarmujúca epidémia bovinnej spongiformnej encefalopatie (BSE) – novej prionovej choroby hovädzieho dobytku. Epizootické šírenie nákazy spôsobené aktívnym zásahom človeka (endokanibalizmom) má nedohľadné následky. Prelomila sa vyše 200-ročná druhová bariéra, nákaza sa preniesla na človeka a vznikla prvá prionová zoonóza – nový variant Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby (vCJCh) (6). Pôvodca choroby pôvodne iba neurotropný, sa stal aj lymfotropným (3), čo má za následok zvýšené riziko šírenia nákazy krvou. Nedalo sa vylúčiť, že aj u ľudí nákaza dosiahne epidemický rozmer. Dynamika výskytu vCJCh našťastie nepotvrdila najhoršie výpočty a predpovede (5). Aj keď pribúdajú experimentálne údaje, že sa BSE prenesená na človeka môže prejavíť aj geno- a fenotypom iným, ako poznáme dosiaľ u vCJCh, epidemický výskyt sa nejaví pravdepodobným. Aj pri relatívne optimistických prognózach, diagnostika a štúdium Pch má aktuálny, dokonca rastúci význam. Dôvodov je viac.

- Napriek intenzívnemu a medzinárodne koordinovanému výskumu, Pch sú stále smrteľné a nevieme ich ani terapeuticky, ani očkovaním ovplyvniť. Prevencia je zatiaľ jediný účinný spôsob obrany. Hľadanie efektívnej terapie ostáva prioritnou úlohou.
- Stúpajúci počet invazívnych liečebných postupov a transplantácií prináša rastúce riziko iatrogénnej nákazy a to nielen od klinicky manifestných pacientov, ale vďaka dlhej inkubačnej

dobe, aj od postihnutých jedincov v asymptomatickej, predklinickej fáze choroby. Absencia včasných diagnostických metód, nezávislých na vyšetrení nervového tkaniva CNS, prevenciu šírenia Pch sťažuje. Preto laboratórna diagnostika Pch vyšetrením krvi patrí medzi hlavné ciele početných výskumných projektov.

- Ďalším dôvodom je unikátna povaha celej skupiny Pch. V patogenéze má rozhodujúcu úlohu prionový proteín, zakódovaný v prionovom géne (PRNP) hostiteľa. Organizmus, ktorý nemá prionový gén a neprodukuje prionový proteín, nemôže ochoriť na prionovú chorobu. V súčasnosti je to jediná známa skupina ochorení, ktorá je priamo geneticky kontrolovaná hostiteľom a súčasne je aj prenosná. Jej hlbšie poznávanie obohacuje porozumenie širších, dôležitých biologických zákonitostí.

Predložená štvorica publikácií má jasne vyhradený cieľ. V čase, keď výrazne opadla vlna záujmu o prionové choroby, upozorniť na niektoré možnosti ich horizontálneho prenosu tam, kde je stále pomerne veľa nejasností a hrozí riziko iatrogénnej nákazy, či pre nedostatok skúseností, alebo v dôsledku málo efektívnych preventívnych opatrení.

Potom, ako sa potvrdil výskyt vCJCh aj mimo Anglicka a Francúzska aj u jedincov, ktorí tieto štáty nikdy nenavštívili, žiada sa prehodnotiť riziko vCJCh z pohľadu verejného zdravotníctva. Priamo pre „Neurológiu pre prax“ to urobil autor najpovolanejší, prof. Robert Will, ktorý vznik vCJCh identifikoval (6) a stále sa mu venuje.

Druhý príspevok sa zameriava na novšie možnosti včasnej klinickej diagnostiky CJCh a upozorňuje, že popri pretrvávajúcej hodnote, najmä opakovaného záznamu EEG, stále väčší význam nadobúdajú skúsenosti s nálezmi magnetickej rezonancie. Je to ďalší príspevok cielene napísaný pre Neurológiu pre prax známym zahraničným odborníkom, MUDr. G. G. Kovácsom, PhD. Príspevky medzinárodne uznávaných vedeckých pracovníkov v danej oblasti dokumentujú stúpajúci význam a prestíž Neurológie pre prax.

Ďalší článok, demonštruje CJCh u etnika, kde aj pri aktívnom vyhľadávaní je Pch len výnimočným

nálezom, čo naznačuje možnosť zvýšenej genetickej rezistencie proti nákaze. Prvý potvrdený prípad CJCh u Rómskeho etnika je diferenciálne diagnostickou výstrahou pred možným omylom a nerozpoznaním smrteľnej prenosnej choroby u jeho príslušníkov.

Problémom rastúceho rizika iatrogénneho šírenia Pch sa venuje posledná informácia, zameraná na doterajšie výsledky výskumu prenosu CJCh chirurgickou liečbou. Otázka rizika CJCh pri operáciách, ktoré sa netýkajú CNS – cieľového orgánu prionových chorôb – nie je zatiaľ ani v celosvetovom meradle jednoznačne zodpovedaná.

Predložený súbor 4 článkov nemá a nemôže mať za cieľ vyčerpávajúco priblížiť problematiku prionových chorôb, iba chce upozorniť na pretrvávajúci význam týchto nákaz v neurologickej praxi a poukázaním na niektoré novšie skúsenosti, prispieť ku zlepšeniu ich diagnostiky a prevencie.

MUDr. Eva Mitrová, DrSc.

Národné referenčné centrum prionových chorôb
Slovenská zdravotnícka univerzita
Limbová 14, 833 03 Bratislava
e-mail: eva.mitrova@szu.sk

Literatúra

1. Gajdušek DC, Gibbs J, Alpers M. Experimental transmission of kuru-like syndrom to chimpanzees. *Nature* 1966; 209: 794–796.
2. Gibbs J, Gajdušek DC, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 1968; 161: 388–389.
3. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, Edwards P, McCardle L, Ritchie D. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathology* 2004; 203: 733–739.
4. Prusiner S. Novel proteinaceous particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136–144.
5. Valleron AJ, Boelle PY, Will RG, Cesbreon JY. Estimation of epidemic size and incubation time based on age characteristics of vCJD in the UK. *Science* 2001; 294: 1726–1728.
6. Will RG, Ironside J, Zeidler M. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921–925.