

Neočekávaný a nejmenší původce infekčních chorob: prion

JAN ŠMARD A

Žijeme už v šestnáctém roce jednadvacátého století. A už dvěstě let (díky Louisu Pasteurovi) víme, že původci přenosných (infekčních) chorob živých organismů – rostlinných, živočišných i lidských – jsou maličké živé patogenní organismy, více- i jednobuněčné (řasy a sinice, prvoci a bakterie) a organismy podbuněčné (viry). I ty nejmenší a nejjednodušší viry, viditelné pouze elektronovým mikroskopem, jsou tvořeny alespoň několika molekulami proteinů (bílkovin) + alespoň jednou molekulou nukleové kyseliny, buď DNA nebo RNA (nikdy oběma!). A protože jsme si zvykli, že každá částice viru (virion) má všechny své geny uloženy v oné jediné molekule nukleové kyseliny, zvykli jsme si i na to, že nositelkou života v každém virionu je právě nukleová kyselina – že není života bez nukleové kyseliny – a máme tedy důvodné podezření, že život spočívá právě v nukleové kyselině, v DNA a RNA, a že snad tedy nukleovou kyselinu samotnou můžeme pokládat za živou; že tedy také infekční organismy jsou živé proto, že mají svou nukleovou kyselinu. Jenomže známe už i zcela jiné, velmi malé infekční makromolekuly bez nukleové kyseliny: priony, které jsou příčinou přenosných – a tedy infekčních a přitom nebezpečných a vždy smrtících – chorob zvířat (divokých i hospodářských) a lidí.

Na stopu tohoto dosud neznámého infekčního agens narazil roku 1971 mladý americký neurolog Stanley B. Prusiner – při marném léčení pacienta s neurodegenerativní Creutzfeldtovou–Jakobovou chorobou. Roku 1997 pak Prusiner získal Nobelovu cenu za fyziologii a lékařství za svou teorii o prionech, kterou zformuloval roku 1982. Pojem prion vytvořil pro samostatnou miniaturní molekulu proteinu, bílkoviny, kterou rozpoznal jako infekční agens.

Co víme o prionech jako molekulách

Pojem prion je anglická spřežka ze slov proteinaceous infectious particle, bílkovinná infekční částice. Za fyziologických podmínek je to protein PrP (prion protein), konkrétně produkt normální alely PrP^C lidských mozkových buněk. Fyziologická funkce tohoto proteinu je nejasná; pravděpodobně se podílí na synaptickém přenosu nervových vzruchů v bílé hmotě mozkové a na jejich diferenciaci. Soudí se, že má významný podíl na odpočinku a spánku.

Patogenní priony mají stejnou primární strukturu – tj. pořadí aminokyselin ve svém peptidovém řetězci – jako normální, fyziologický řetězec, zpravidla tedy nevznikají bodovou mutací genu *prnp*. (Tento gen leží u člověka na rameni *p* 20. autochromosomu – a u ostatních savců na chromosomech s ním homologických.) Vznikají obvykle až prostorovým uspořádáním tohoto řetězce; normální pořadí aminokyselin se konformuje do jiného tvaru. Např. nejčastější prionový protein PrP^{Sc}, který způsobuje smrtelnou chorobu hovězího dobytka – nemoc scrapie (viz níže), mívá cca 95 % molekul PrP^{Sc} o abnormální sekundární konformaci β -složeneého listu – a jen 5 % tohoto proteinu ve standardní konformaci PrP^C, α -helixu. Zůstává zatím nevysvětleno, proč tomu tak je. Za nejpravděpodobnější vysvětlení se pokládá „dominový efekt“: patogenní prostorová konformace β , vzniknuvší v jedné molekule, se z ní postupně přenáší na další a další, dosud zdravé molekuly, anebo sekundární prostorové uspořádání postihne nějaký dosud neznámý typ mutace.

Priony v obecné patologii

Patogenně působící priony jsou, bohužel, extrémně odolné vůči vnějším fyzikálním a chemickým vlivům – a tudíž prakticky nevyléčitelné. Prionová konformace prakticky znemožňuje jakoukoliv funkci enzymům, odstraňujícím vadné bílkoviny postižené buňky a organismu. Nezbytným důsledkem je, že v postižené nervové buňce narůstají na objemu ložiska vadné formy prionového proteinu, kterých se buňka nedokáže zbavit, dokud nezhyne. U člověka bývá největší měrou prionovou infekcí postižena tkáň mozková, míšňí a tkáňe oční.

Pokusné spalování mozků infikovaných zvířat při +600 °C ukázalo, že jejich popel infikoval cca 33 % pokusných zdravých zvířat. Infikovanou tkáň tedy není možno účinně vysterilizovat. Infikovány přenosem z postižených zvířat mohou být nejen i zvířata jiných druhů, nýbrž i člověk – a naopak. Přitom možnost přenosu prionu mezi druhy je přímo úměrná strukturální podobnosti prionového proteinu obou. Nejpravděpodobnější je přímý přenos konzumací mozku či jiných vysoce inervovaných tkání. Masožravci jsou obecně odolnější než býložravci, jakkoliv obranná role imunitního systému je obecně nízká.

Přítomnost ložisek prionu, infekčního proteinu, v buněčné cytoplasmě se snadno prokáže světelnou mikroskopií tenkého histologického řezu postiženou tkání. Ložiska prionového proteinu se projevují jako ložiska amyloidu, která z řezu vypadávají a zanechávají v něm různě velké okrouhlé otvory. Neuronů ubývá – a tak je prokázána diagnóza tzv. spongiformní encefalopatie – degenerativního onemocnění nervové tkáňe, kdy tato tkáň postupně nabývá houbovitého vzhledu.

Epidemiologický aspekt

Z epidemiologického hlediska jsou známy čtyři formy akvizice kterékoliv spongiformní encefalopatie:

- infekční encefalopatie. Je nejběžnější. V České republice se vyskytuje s průměrnou incidencí 1,45 / 1 000 000 obyvatel. Hlásí se zpravidla okolo 65. roku věku a probíhá jako pomalu postupující demence s ataxií (nepohyblivostí) a svalovou slabostí se sklonem ke křečím. Nemocný umírá do 5 až 12 měsíců od prvních příznaků.
- iatrogenní encefalopatie. Méně častý přenos terapeutickou implantací infikované tkáně z pacienta, krevní transfuzí i chirurgickým instrumentariem.
- familiální encefalopatie. Je dána mutací v genu prnp, s typickou neuropsychiatrickou symptomatologií.
- nová varianta Creutzfeldtovy-Jakobovy choroby (viz níže). Přenáší se nejpravděpodobněji alimentárně, masem z nemocného zvířete. Vyznačuje se dlouhou inkubační dobou – bývá delší než 10 let. Postihuje mladší věkové skupiny lidí a probíhá déle; na celém světě na ni zatím zemřelo asi 200 lidí. Příznaky jsou psychiatrické (úzkost, deprese, změny chování). Ložiska prionového amyloidu před vypuknutím příznaků encefalopatie se vytváří i v lymfoidních tkáních: v krčních mandlích, appendixu a ve slezině.

Prionové choroby zvířat

Ústředními příznaky transmisivních spongiformních spongioptatií u lidí jsou neurologické projevy mozečkové a mimořádně rychle postupující demence. Jejich historii ovšem začaly psát prionové choroby zvířat; a u těch se obecně projevují změnou jejich obvyklého chování: abnormálními pohyby, často nekoordinovanými, třesem těla a nápadně rychle postupující sešlostí.

První prionovou chorobou se tak – už ve 30. letech 18. století – stala scrapie (klusavka) ovcí a koz. Její přenos mezi těmito hospodářskými zvířaty prokázali Francouzi L. Cuillé a P. L. Chell. A ihned se ukázala enormně dlouhá inkubační doba této choroby; trvala 1–5 let u ovcí a 1–2 roky u koz. Experimentální výzkum klusavky začal však až o 25 let později, kdy se anglickému badateli R. L. Chandlerovi podařilo tuto chorobu přenést na laboratorní myši – a hle: zde se inkubační doba zkrátila na 4–8 měsíců. A ukázalo se také, že infekční původce choroby je odolný i vůči patnáctiminutovému varu, který musí usmrtit každou nukleovou kyselinu. Už kolem roku 1970 byla scrapie rozšířena v Evropě (zvláště často ve Velké Británii), v Severní i Jižní Americe, v Indii a Pakistanu, v jižní Africe i jinde na tomto kontinentě. A šíří se dále. Klinicky se projevuje poruchami rovnováhy a chůze i jinými poruchami mozkových funkcí. Nejnápadnějším příznakem je nenesitelné svědění kůže, jež nešťastná zvířata nutí se ustavičně drbat, a to tak intenzivně, že může vést až k jejímu úplnému prodržení či prokousání. Nejdříve ovšem nutí nemocná zvířata k pobíhání. Od těchto typických příznaků je odvozeno také anglické, latinské i české označení choroby: „to scrap“ znamená česky „škrábat“. Choroba vždy končí smrtí zvířete. O histopatologickém obraze houbovitě degenerace mozku jsme se už zmínili.

Na zcela stejném principu jsou založeny i ostatní spongiformní encefalopatie zvířat různých druhů, jež mohou být infikovány priony. V historickém pořadí to byly a jsou: přenosná encefalopatie norků (TME, objevená r. 1950), vysilující encefalopatie jelenů a losů (CWD, prokázána r. 1978), bovinní spongiformní encefalopatie, tzv. nemoc šílených krav (1986) a kočičí spongiformní encefalopatie (FSE, 1990). A pak už přibyla jen exotická encefalopatie kopytníků (antilop, EUE).

Právě nemoc šílených krav vyvolala celosvětově rozšířenou vzrušenou diskusi, která potvrdila vysokou možnost přenosu této spongiformní encefalopatie z hovězího dobytka na člověka, ale současně i nejčastější zdroj této infekce právě pro tento dobytek – a ten vedl k výraznému omezení pro chovy hovězího dobytka na celém světě: zákaz používat masokostní moučku, která byla běžně přidávána jako levná složka ke krmné píce stájového hovězího dobytka. Byla obvykle vyráběna – zase z úsporných důvodů – z mozku zvířat uhynulých. (Zdá se, že právě tato cesta byla a je kauzálního významu pro vysvětlení vzniku nové varianty Creutzfeldtovy–Jakobovy choroby člověka.)

Současně byla však zatím také přes veškeré výzkumné úsilí s téměř stoprocentní jistotou vyloučena možnost mezidruhového přenosu prionů ze zvířat na člověka. Je totiž už dávno známo, že prion působící Creutzfeldtovu–Jakobovu chorobu nelze experimentálně přenést z nemocného člověka na zdravého šimpanze. A přes jakkoliv usilovnou a prakticky celosvětovou snahu dokázat přenos prionu působící nemoci šílených krav z nemocných krav na člověka zůstala tato snaha marná, nicméně podařilo se jej přenést na makaka, u něhož vyvolával pokusné onemocnění podobné Creutzfeldtově–Jakobově chorobě člověka.

Jakýsi maličký stupínek pravděpodobnosti jeho přenosu na člověka lze asi přece jen připustit. Tato maličká pravděpodobnost byla pak hlavně v letech 1986–1993 obdobím velmi ostrých, až hysterických populačních reakcí na mezinárodním politickém kolbišti, spojených s intenzivním a rozšířeným odporem proti dovozu hovězího masa z Anglie do států na evropském kontinentu, jež se dlouho odrážel v oblasti zemědělství; dlouho se tam vybíjela, likvidovala celá stáda a chovy hovězího dobytka a v řadě zemí se zásadně měnily stravovací návyky celých populací obyvatel. Tady konečně zasáhly výsledky experimentů na osvědčeném savčím pokusném rodě – na myších.

Východiskem experimentálních blokády mezidruhových přenosů prionů byl hypotetický předpoklad, že myši, neschopné vytvářet protein PrP^C, nebudou mít ani PrP^{Sc}. Tato domněnka byla potvrzena (zdravá myš pro svůj život protein PrP^C vůbec nepotřebuje). Je-li však na ni gen pro tento protein přenesen uměle (transgenozí), experimentálně, je na ni současně přenesena i citlivost k prionové infekci, jakkoliv standardní myš tímto prionem infikovat nelze, stejně jako ji nelze infikovat ani prionem křečka.

A tak se nakonec podívejme ještě na zajímavou chorobu domorodců na Nové Guinei, jimi pojmenovanou jako kuru. V padesátých letech dvacátého století

pracoval na Nové Guinei mladý americký epidemiolog D. C. Gajdusek, potomek slovenských přistěhovalců. Ten v letech 1956–1957 působil v horských oblastech východní části toho ostrova, obývané domorodou populací melanéského původu – kmenem Fore, žijícím stále ještě v době kamenné včetně kanibalismu. Gajdusek se spolupracovníky si tam všimli domorodců, kteří onemocněli dosud neznámou, těžkou a smrtelnou chorobou, která nesla označení kuru (což v jejich jazyce znamenalo „třesu se“). Tělesný třes byl jedním z nápadných příznaků kuru, k nimž dále patřily ztráta tělesné rovnováhy, poruchy chůze, nevladatelné záchvaty smíchu a v dalším průběhu poruchy řeči, demence, úplná ztráta hybnosti a po několika-měsíčním utrpení generalizovaná paralýza a bez výjimky smrt do 4–24 měsíců.

Tento patologicko-anatomický obraz tedy připomínal scrapii ovcí a koz. I mikroskopický pohled na mozkovou tkáň zemědělných pak připomínal toto neurodegenerativní živočišné onemocnění: houbovitou degeneraci mozkové tkáně se ztrátou mozkových buněk s bujením buněk podpůrných – gliových. Přitom všem však chyběly ztrátové příznaky zánětu, i v mozkomíšním moku. Ovšem to zase odpovídalo dvěma už známým neurodegenerativním chorobám člověka: Creutzfeldtově–Jakobově chorobě a syndromu Gerstmannově–Sträusslerově–Scheinkerově (GSS – viz níže), tedy chorobám prionovým. A touto cestou se přišlo na to, že kuru etiologicky souvisí s rituálním kanibalismem Forejců. Zemřelý nemocný byl totiž příbuznými sněden – a po dlouhé inkubační době nemoc propukla i u nich. Gajdusek si všiml i toho, že přistěhovalci, kteří se na tomto rituálním kanibalismu nepodíleli, nikdy ne onemocněli. A konečným průkazem této etiologie byl prudký pokles výskytu kuru po zákazu kanibalismu australskou vládou. Po návratu do USA Gajdusek naočkoval přivezenou suspenzi buněk z mozků zemědělných různým laboratorním zvířatům včetně opic. Opět po velmi dlouhé inkubační době se příslušné onemocnění objevilo u všech.

Prionové choroby člověka

A tak si na závěr dosud známé prionové neurodegenerativní choroby člověka shrňme. Je jich už 5 a uvádím je opět v pořadí, v němž byla jejich etiologie pochopena.

- Creutzfeldtova–Jakobova choroba, popsaná roku 1920, je charakterizována postupem demence s poruchami všech psychických funkcí, s apatií, se závratěmi, poruchami zraku, halucinacemi, ztrátou schopnosti mluvit a generalizovanými svalovými křečemi, kterých rovněž pomalu přibývá. Nemocný umírá do tří až dvanácti měsíců od nástupu příznaků; ten ovšem bývá plíživý. Objevuje se nejčastěji ve věku kolem 65 let; časnými příznaky jsou vedle demence únavnost, poruchy spánku a chování. Je zajímavé, že postihuje muže i ženy bez rozdílu jejich rasy. Cca 5–10 % nemocných získává nemoc dědičně.

V roce 1996 byla popsána nová varianta této choroby, lišící se už na první pohled od klasické. Vyskytuje se už ve věku 19–39 let a mívá delší průběh.

Pacienti přežívají až 13 měsíců od nástupu prvních příznaků, při čemž příznaky psychické převažují nad somatickými.

- Gerstmannův–Sträusslerův–Scheinkerův syndrom je vždycky určen specifickou mutací v genu pro proteinu PrP. Rovněž usmrcuje do cca 1 roku po nástupu příznaků, může však trvat až 15 roků.
- O kuru, objasněnému na konci padesátých let minulého století, jsme už hovořili. Pokud bude konec kanibalismu na Nové Guinei trvalý, lidstvo přestane tuto smrtelnou chorobu znát.
- Fetální familiální nespavost (insomnie) je rovněž dána specifickou mutací v genu pro protein PrP; také ona končí smrtí do cca 1 roku až 15 měsíců od nástupu choroby.
- A konečně v srpnu 2015 byla badatelskou skupinou z University of California v San Franciscu poznána prionová etiologie již dávno známého smrtelného degenerativního systémového neurologického onemocnění: mnohočetné systémové atrofie. Tito američtí badatelé „humanizovali“ pokusné myši tím, že jim molekulární transfekcí vnesli do jejich nervových buněk lidský gen pro bílkovinu α -synuklein, načež jim injikovali mozkovou tkáň pacientů s mnohočetnou systémovou atrofií (MSA). Všechny tyto myši zhybnuly do 4 měsíců – s příznaky MSA. Kromě toho mozková tkáň z takto zahynulých myši přenášela danou chorobu na jiné humanizované myši a mikroskopický obraz jejich mozkové tkáně věrně připomínal obdobnou tkáň lidských pacientů s MSA.



Schéma molekuly prionu. Zachycena je sekundární struktura molekuly prionu. Vlevo je normální konformace, α struktura helixu fyziologického prionu PrP^c, vpravo β struktura složeného listu patologického prionu PrP^{Sc}.

Zdá se tedy, že pravděpodobně existují ještě další prionové choroby člověka, dosud neobjevené. A jejich poznání snad přispěje i k nalezení terapie všech prionových chorob, dosud bez výjimky smrtelných.

Možná bude dobře, když na konci ještě několika větami shrnu všechny jedinečné a přitom obecné parametry všech patogenních prionů, které jsme už poznali, a jimiž se nápadně liší od všech ostatních infekčních agens člověka a živočichů.

Priony jsou tvořeny pouhou molekulou proteinu; neobsahují žádnou nukleovou kyselinu. Ve své fyziologické konformaci je tedy prion normální složkou proteinového spektra všech savců, včetně každého člověka. Patogenním se stává změnou své sekundární prostorové konformace, sekundární struktury.

Priony jsou mimořádně odolné k celé řadě fyzikálních i chemických faktorů, kterých se běžně užívá ke sterilizaci a dezinfekci.

V infikovaném organismu priony nevyvolávají žádné zánětlivé reakce imunitního systému. Infikovaný organismus se tedy nemůže bránit ani tvorbou protilátek vůči prionům. Proto je každá prionová infekce bez výjimky smrtelná.

Pokud se v organismu objeví patogenní konformace jediné molekuly prionu, množí se dominovým efektem, takže se postupně hromadí v nervové tkáni. Inkubační doba prionové choroby je mimořádně dlouhá. Patogenní prion vytváří v mozku ložiska, která se nezadržitelně zvětšují – čímž zhoršují funkce nervové soustavy až po neodvratnou smrt nemocného.

Redakci Universitas došlo

Renata Jančaříková, **Victims vs. Killers in the British Press**. Masarykova univerzita. Brno 2014. ISBN 978-80-210-6993-0.

Monografie v anglickém jazyce předkládá výsledky studie týkající se prostředků vyjadřování pozitivního statusu obětí a negativního statusu vrahů ve zprávách o zločinu v britském tisku. Výzkum je zaměřen na referenční prostředky vyjadřované pomocí nominální fráze a její informativní a evaluativní potenciál, a to jak v seriózním, tak bulvárním britském tisku. Analýza vychází z předpokladu, že určité referenční strategie akcentují některé charakteristiky obětí a vrahů, což umožňuje tyto osoby vzájemně kontrastovat, např. jako dobro a zlo, a rovněž zohledňuje sociální a kulturní aspekty, s jejichž pomocí lze ilustrovat vzájemné propojení jazyka a společnosti. Výsledky studie naznačují, že ačkoli seriózní tisk je zdrženlivější než tisk bulvární, oba typy novin svým čtenářům předkládají nejen informace, ale také určité sociálně determinované postoje a názory a hodnocení sociální reality.

Martin Sebera, **Statistika – vícerozměrné metody**. Masarykova univerzita. Brno 2014. ISBN 978-80-210-6692-2.

Oblast sportu je jednou z mnoha oblastí, kde je nutné řešit problémy vedoucí k vícerozměrným statistickým metodám. Lidská představivost o datech končí už v 3D prostoru, vyšší dimenze je již složité nikoliv zobrazit, ale spíše pochopit a interpretovat. Vícerozměrné metody pak mohou pomoci zejména při redukci dimenze dat na „rozumné“ množství, resp. najít vztahy, které situaci zjednoduší a umožní lepší pochopení.

pokračování na str. 22