

PRENOSNÉ ŠPONGIOFORMNÉ ENCEFALOPATIE: NEUROINFEKČIE S NEKONVENČNÝMI IMUNITNÝMI REAKCIAMI

MITROVÁ E.

TRANSMISSIBLE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHIES: NEUROINFECTIONS WITH UNCONVENTIONAL IMMUNITY REACTIONS

Transmissible spongiform encephalopathies (TSE) as well as the properties of the major component of the infectious agent — prion, and the most important human and animal prion diseases are characterized. Considering the recent biochemical and molecular biological data, possible explanations of natural resistance, species barrier and lack of the immune response to the unconventional infectious particles are presented. Finally the importance of immunoblotting and immunostaining as the most specific confirmation of TSE diagnosis is underlined. (Ref. 11.)

Key words: transmissible spongiform encephalopathies, scrapie, prion, cellular and pathological isoform, tolerance, TSE-specific amyloid immunodetection.

Práca charakterizuje skupinu prenosných špongiformných encefalopatií (TSE), ako aj vlastnosti infekčného agensu — priónu a najvýznamnejších humánných a animálnych priónových nákaz. Vychádzajúc z biochemických a molekulovo-biologických údajov predkladá názory na príčiny prirodzenej rezistencie, druhovej bariéry a neprítomnosti imunitnej reakcie pri nákuze nekonvenčným infekčným agensom. Na záver sa zdôrazňuje význam techniky imunoodtlačkov a imunofarbenia ako najcitlivejšej špecifickej metódy diagnostiky TSE. (Lit. 11.)

Kľúčové slová: prenosné špongiformné encefalopatie, „scrapie“, prión, celulórna a patologická izoforma, tolerancia, imunodetekcia amyloidu špecifického pre TSE.

Bratisl Lek Listy 1997, 98: 209–211

Bratisl. lek. Listy, 98, 1997, č. 4, s. 209–211

Prenosné (transmisné) špongiformné encefalopatie (TSE) (pomalé vírusové neuroinfekcie vyvolané nekonvenčnými agensmi, nekonvenčné infekcie CNS, infekčné amyloidózy, priónové choroby) tvoria hrozivo narastajúcu skupinu nákaz CNS človeka aj zvierat. Creutzfeldtova—Jakobova choroba (CJD), bovinná špongiformná encefalopatia (BSE), klusavka (scrapie) oviec a ďalšie TSE — donedávna nič nehovoriace pojmy, iba fascinujúci predmet výskumu malej skupiny vedcov — sa stali dôverne známymi aj v laickej spoločnosti. Sú stredobodom záujmu nielen humánej a veterinárnej medicíny, ale aj ekonómov a hlavne — politikov EÚ.

Epidemický výskyt BSE v Anglicku a predovšetkým vznik 13 prípadov novej formy CJD, ktorá sa v štátoch nepostihnutých BSE nevyskytla — upriamili celosvetový záujem na výskum TSE. Sú to neuroinfekcie, ktorých etiologický agens nebol zatiaľ jednoznačne charakterizovaný, sú neliečiteľné, letálne a nekonvenčné, ako dokazujú výsledky vyšetrovania pomocou biochemických a molekulovobiologických metód.

Prvá známa TSE bola klusavka (scrapie) opísaná u oviec už roku 1738. Poznatok, že ide o prenosnú chorobu, sa datuje až do roku 1938. Veda zaň vďačí imunizácii. Po očkovaní proti „louping ill“ (ovčou vakcínou inaktivovanou formalínom) síce nevznikol „louping ill“, ale klusavkou sa nakazilo viac ako 1500 oviec.

Podobne aj pri Creutzfeldtovej—Jakobovej chorobe — najvýznamnejšej a najdlhšie známej (1920) humánej TSE prenosnú povahu dokázal Gajdušek takmer o 50 rokov neskôr (Gibbs a Gajdušek, 1969).

Z hľadiska vzniku nových foriem CJD alebo prenosu TSE na ďalší živočíšny druh je pozoruhodné, že veľmi často ide o zjavný následok zásahu človeka. Kuru na Novej Guinei je dôsledkom kaniibalizmu, prenosná encefalopatia noriek (TEM) vzniká výlučne u noriek na chovných farmách (kŕmených mäsom a vnútornosťami nakazených oviec) a iatrogénna CJD, ktorá sa objavuje od roku 1985 u mladistvých v dôsledku dlhodobého liečenia rastovým hormónom, pripraveným z (CJD kontaminovaných) ľudských hypofýz (Koch a spol., 1985).

Roku 1986 sa zistila bovinná špongiformná encefalopatia (BSE) ako dôsledok perorálneho kŕmenia kostnou múčkou, pripravenou z uhynutých zvierat, vrátane oviec, postihnutých klusavkou (Wilesmith a spol., 1988). Koncom 70. a začiatkom 80. rokov tepelný a chemický postup prípravy bol modifikovaný, v dô-

sledku čoho už nedochádzalo k inaktivácii pôvodcu klusavky. U dojníc sa prejavila BSE v dôsledku dlhodobého kŕmenia kostnou múčkou a aj preto, lebo sa chovali dostatočne dlho, aby sa nákaza mohla u nich klinicky manifestovať.

Z poznania rovnakých biologických vlastností agensu a neuropatologických nálezov pri TSE zvierat a človeka vznikla naliehavá otázka — nakoľko nakazené zvieratá ohrozujú človeka.

Hodnotenie rizika zoonózy pôvodu nákazy u človeka dlho ovplyvňovala skúsenosť, že prirodzený výskyt choroby u zvierat bol limitovaný takmer dve storočia na dva druhy (ovce a kozy). Druhovú bariéru zdôraznil už Sigurdsson (1954), keď ako prvý skupinovo charakterizoval pomalé vírusové infekcie.

Proti možnosti prenosu nákazy zo zvierat na človeka sa používal argument, že CJD sa vo vyššom počte nezistila pri profesiách, kde je častý kontakt s ovcami alebo ich produktmi. Nezistilo sa to ani v štátoch, kde sa klusavka (scrapie) vyskytuje u oviec endemicky (Anglicko, Francúzsko).

Významný rozdiel znamenali výsledky epidemiologickej analýzy CJD na Slovensku zameranej na potenciálne rizikové faktory a ich porovnanie v ložiskách zvýšeného výskytu nákazy a na ostatnom území SR. Výskyt profesii súvisiacich so živočíšnou výrobou bol u pacientov z oblastí ložiskového nahromadenia CJD významne vyšší ako u pacientov mimoložiskových, ako aj v celej slovenskej populácii (Mítrová a spol., 1991).

So vznikom BSE sa okrem hrozivých kvantitatívnych rozmerov spája aj zásadný kvalitatívny (epidemiologický, biologický) zvrät v závažnosti problému TSE.

Druhovú bariéru, ktorá sa javila ako spoľahlivý limitujúci faktor, očividne prestala mať rozhodujúcu úlohu. Nákaza sa perorálne (spôsobom, ktorý dával dovtedy pri experimentálnej infekcii nespoľahlivé výsledky) preniesla na hovädzi dobytok. Tento sa predtým desaťročia pásol s postihnutými ovcami a „správal“ sa ako „prirodzene nevnímavý“ druh. Ako nasvedčujú pribúdajúce varovné údaje o perorálnom prenose nákazy na značný počet nových nakazených druhov (mačka domáca, značný počet vzácnych druhov chovaných v ZOO), pasážovanie infekčného agensu cez hovädzi dobytok zmenilo jeho biologické vlastnosti.

Epidemiologický problém, ktorý vznikol v dôsledku epidémie BSE v Anglicku a exportu nakazených zvierat do Nemecka a Švajčiarska, vyvrcholil vznikom novej varianty CJD (Will a spol., 1996). Charakterizuje ju výrazne nižší vek postihnutých pacientov (19–40 rokov), neurohistopatologické odlišnosti (početné amyloidové plaky v CNS) a dlhší priebeh klinicky manifestnej fázy.

Doterajšie poznatky umožňujú zatiaľ iba čiastočne nahliadnuť do mechanizmov, ktoré rozhodujú o tom, či určitý druh alebo jedinec bude postihnutý TSE a aký bude klinickopatologický obraz ochorenia.

Z imunologického hľadiska je fascinujúci poznatok, že aj keď ide o neuroinfekciu, u postihnutého organizmu nemožno dostupnými metódami detegovať prítomnosť bunkami sprostredkovanej alebo humorálnej imunitnej reakcie.

Vysvetlenie tejto skutočnosti sa dáva do súvislosti s poznatkom, že v patogenéze TSE má hlavnú úlohu glykoproteín — (proteínová partikula — PrP), ktorého hlavným komponentom je modifikovaná forma bunkovej bielkoviny hostiteľa (PrP^c), ktorá tvorí súčasť membrán (lymfatického aj nervového tkaniva). Táto bielkovina je nielen štruktúrnou a funkčnou súčasťou bunkovej mem-

brány, ale navyše aj rozdiel, ktorý podmieňuje jej patologické správanie, je nepatrný, spočíva iba v zmene konformácie pri zachovanej sekvencii aminokyselín. Druhý rozdiel je v tom, že bunkový PrP^c (33–35 kDa) po pôsobení proteínázy K podlieha proteolyze, kým konformačne modifikovaný PrP^{sc} je proti proteínáze K rezistentný.

PrP^{sc} izoforma je nízkomolekulový veľmi hydrofóbny amyloid s molekulovou hmotnosťou 27–30 000. Prvýkrát ho izolovali z mozgu zvierat experimentálne infikovaných „scrapie“ a jeho množstvo koreluje s infekčnosťou. Pomocou elektrónového mikroskopu ho možno demonštrovať v podobe vlákien alebo paličiek. Prusiner ho nazval priónom (PrP) (Prusiner a spol., 1981). Prekurzor PrP^{sc} je zakódovaný u človeka na krátkom ramene 20. chromozómu (u myši na 2. chromozóme).

PrP^c sa vyskytuje u všetkých doteraz skúmaných druhov (myš, chrček, ovca, koza, prasa, krava, primáty). Ide o geneticky široko zakonzervovaný druh bielkoviny. Rozdiely u jednotlivých živočíšnych druhov sú relatívne malé, ale predsa dostatočné na vytvorenie „druhej bariéry“, ktorá sa prejavuje pri medzidruhových experimentálnych prenosoch nákazy v prvej pasáži neúplným počtom úspešného prenosu infekcie a dlhšou latentnou fázou, v porovnaní s druhou a ďalšou pasážou (Prusiner, 1995).

Výskum opakovane potvrdil, že v rámci druhu hostiteľský organizmus neprijíma ani PrP^c, ani PrP^{sc} ako cudziu bielkovinu, je k obom tolerantný a správa sa tak počas infekcie agensom „scrapie“, ako aj po imunizácii PrP, a to aj v prípade aplikácie adjuvancií (Kascak a spol., 1987).

K ďalším poznatkom v tejto oblasti patrí, že pri imunizácii myši s použitím heterológneho PrP napríklad chrčka sa protilátky (reagujúce s PrP chrčka, ale nie myši) vytvárajú. U PrP-deficientných myši nemožno vyvolať infekciu „scrapie“. Imunizácia použitím PrP a adjuvancií však vyvoláva u nich silnú anti-PrP protilátkovú odpoveď (samo PrP tvorbu protilátok nevyvolá). Je opodstatnený predpoklad, že myš je tolerantná k PrP^c aj PrP^{sc}, a teda aj k infekčnému agensu v dôsledku klonovej delécie PrP-reaktívnych T-buniek počas ich vývoja v týmuse.

Jedným z možných vysvetlení neprítomnej imunitnej reakcie by mohlo byť, že pri infekcii „scrapie“ nedochádza k aktivácii nešpecifických mediátorov, ktorá obyčajne signalizuje inváziu patogénnych mikroorganizmov. Nepozoruje sa uvoľňovanie napríklad interferónov, TNF, interleukínov (IL-1, IL-6) a nenastáva ani aktivácia makrofágov, ktoré „nedopravia“ antigén k T-bunkám. Pre nedostatok IL-1, IL-6 a iných cytokínov nedochádza k aktivácii a diferencovaniu buniek T a B a vzniká celkový obraz, že pri TSE je imunitný systém „slepý“.

Tvorba protilátok proti heterológnemu PrP sa využíva pri špecifickej diagnostike TSE. Prítomnosť TSE-špecifického amyloidu možno dokázať pomocou dostupných monoklonových a polyklonových protilátok imunofarbením v histologických rezoch, alebo pri použití čistého PrP izolovaného z mozgu alebo sleziny pomocou techniky „Western blot“. Čistý PrP z chrčkov, opíc a pacientov postihnutých CJD možno detegovať pomocou myšich monoklonových protilátok 3F4 (spoločný epitop Met-Lys-His-Met). U kráv a oviec sa používajú králičie polyklonové protilátky 1B3 a SO40.

Získanie veľmi čistých PrP a monoklonových protilátok umožňuje dokonca technikami „immunoblot“ a imunofarbením diferencovať jednotlivé formy CJD.

Detegovanie amyloidu špecifického pre TSE imunocytometrickými a imunohistochemickými metódami patrí k najcitlivejším dôkazom TSE a dopĺňa až nahrádza tradičné diagnostické metódy (experimentálny prenos nákazy, neurohistopatológiu).

Doterajší poznatkový stav nasvedčuje, že imunitná reakcia pri TSE má významnú úlohu v diagnostike, ale je neúčinná pri obrane postihnutého organizmu.

Literatúra

Berg J.L.: Insights into the role of the immune system in prion diseases. Proc. Natl. Acad. Sci, USA, 91, 1994, s. 429—432.

Gibbs J.C., Gajdusek D.C., Asher D.M.: Creutzfeldt—Jakob disease (Subacute Spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. Science, 161, 1968, s. 388—389.

Kascak R.J., Rubenstein R., Merz P.: Mouse polyclonal and monoclonal antibody to scrapie-associated fibril proteins. J. Virol., 61, 1987, s. 3688—3693.

Koch T.K., Berg B.O., De Armand S.J., Gravina R.F.: Creutzfeldt—Jakob disease in a young adult with idiopathic hypopituitarism: possible

relationship to administration of cadaveric human growth hormone. New Engl. J. Med., 313, 1985, s. 731—733.

Mitrová E.: Some new aspect CJD in epidemiology Slovakia. Europ. J. Epidemiol., 7, 1991, č. 5, s. 439—449.

Prusiner S.: Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science, 216, 1982, s. 136—144.

Prusiner S.: The Prion disease. Scient. Amer., 1995, s. 30—37.

Sigurdsson B.: Rida, a chronic encephalitis of sheep: with general remarks on infections which develop slowly and some of their special characteristics. Brit. Vet. J., 110, 1954, s. 341—354.

Smith D.M., Zeidler M., Ironside J.W.: Creutzfeldt—Jakob disease in a dairy farmer. Lancet, 346, 1995, s. 898.

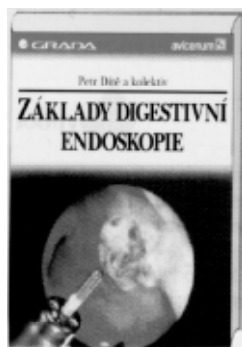
Wilesmith J.W., Wells G.H., Cranwell M.P., Ryan J.M.B.: Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies. Vet. Rec., 123, 1988, s. 638—644.

Will R.G., Ironside J.W., Zeidler M.: A new variant of Creutzfeldt—Jakob disease in UK. Lancet, 347, 1996, s. 921—925.

Do redakcie došlo 22.10.1996.

PREDSTAVUJEME NOVÉ KNIHY

Dítě P. a spol.: Základy digestivní endoskopie. Praha, Grada-Avicum 1996, 229 strán, 48 obrázkov, 15 čiernobielych a 32 farebných fotografií, 6 tabuliek, formát B5, väzba V2, cena 288 Sk.



Profesor Dítě prizval 10 gastroenterológov-endoskopistov (dr. Černoch, dr. Doseděl, doc. dr. Dufek, doc. dr. Dvořák, doc. dr. Jirásek, dr. Kocna, doc. dr. Kotrlík, doc. dr. Špičák, doc. dr. Vavrečka, dr. Zbořil, L. Wiśniewski), ktorí mu pomohli vytvoriť prehľadnú a informatívnu príručku základov digestívnej endoskopie. Monografia je určená najmä lekárom pripravujúcim sa na atestáciu z gastroenterológie alebo pre získanie licencie pre digestívnu endoskopiu. Som presvedčený, že s chuťou a so záujmom ju budú čítať chirurgovia, internisti, pediatri aj mnohí praktickí lekári.

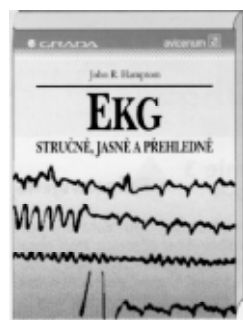
V siedmich kapitolách všeobecnej časti je zachytená história digestívnej endoskopie, vysvetlené princípy používaných endoskopov, údržba endoskopických prístrojov, príprava pacientov na vyšetrenie a základy premedikácie, monitorovanie počas endoskopického vyšetrenia, úloha endoskopickéj sestry, dokumentácia v endoskopii — terminológia a počítačové spracovanie.

V rozsiahlej špeciálnej časti je v 13 kapitolách spracované endoskopické vyšetrenie pažeráka, žalúdka a dvanástnika, enteroskopia, kolonoskopia, endoskopická retrográdna cholangiopankreatikografia, endoskopická papilosfinkterotómia, terapeutická endoskopia pankreasu, využitie laseru v gastroenterológii, perkutánna gastrotómia, endoskopická ultrasonografia, perkutánna transhepatická cholangioskopia, pediatrická endoskopia, rektoskopia a laparoskopia.

Zrozumiteľne a zreteľne pre prax spracovaná monografia úspešne spĺňa to, čo si autori zaumienili: začiatočníkov rýchlo a presne uviesť do problematiky a pokročilým poskytnúť niektoré nové poznatky a prehľad v dynamicky rozvíjajúcej sa digestívnej endoskopii.

J. Pechan

Hampton J.R.: EKG stručně, jasně, přehledně. Praha, Grada Publ. 1996. 1. vydanie, 112 strán, 85 obrázkov, formát B6, väzba V2, cena 118 Sk.



Od prvého vydania tejto knižôčky už ubehlo 17 rokov a predalo sa viac ako 200 tisíc kusov. Napriek tomu, že v elektrokardiológii sa objavujú stále presnejšie, zložitejšie metódy, klasická elektrokardiografia zostáva nosnou informáciou pre každého lekára a jej pochopenie v praxi znamená dostatočnú informáciu pre prvé rozhodovanie lekára vo vzťahu ku kardiologickému pacientovi. Oproti predchádzajúcim vydaniám sú v tomto vydaní prepracované obrázky 12-zvodového ekg do

formy 3-kanálových prístrojov, s ktorými sa dnes lekár najčastejšie stretáva pri prvom kontakte s pacientom. Knižôčka neodpovie na všetky otázky z oblasti elektrokardiológie, ale spoľahlivo napovie. Sám autor túto skutočnosť jasne vyjadril v prenesenom význame v konštatovaní, že „nejde o publikáciu pre botanikov, ale o príručku pre záhradníkov“. Množstvo prehľadne a schematicky zaradených obrázkov, tabuliek a ekg kriviek robí pomerne zložitú problematiku zrozumiteľnou a dobre zapamätateľnou. Preto odporúčam túto publikáciu aj všetkým medikom, ba dokonca aj zdravotným sestram.

M. Bernadič