

Humánne priónové ochorenia – „state of the art“ 2023

prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO, doc. MUDr. Štefan Sivák, PhD., MUDr. Pavol Skáčík

Neurologická klinika JLF UK a UNM, Martin

Humánne priónové ochorenia (PO) predstavujú osobitnú skupinu letálnych neurodegeneratívnych ochorení. Hlavným zástupcom je Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJD), ktorá je prototypom rýchlo sa rozvíjajúcej demencie. Článok pojednáva o klinických a genetických korelátoch CJD s dôrazom na identifikáciu genetických foriem vrátane genetického poradenstva. Pri získaných PO je zaujímavým faktom ukončenie výskytu kuru a nového variantu CJD, keď ciele epidemiologické opatrenia viedli k prerušeniu vzorca prenosu patologického priónového proteínu (PrP^{Sc}). Zo zriedkavých genetických PO rozoberáme vzácne diagnostikovanú Gerstmannovu-Sträusslerovu-Scheinkеровu chorobu (GSS), ako aj unikátnu fatálnu familiárnu insomniu (FFI). Cieľom príspevku je podať aktuálne informácie o humánných PO.

Kľúčové slová: priónové ochorenia, Creutzfeldtova-Jakobova choroba, kuru, Gerstmannova-Sträusslerova-Scheinkеровa choroba, fatálna insomnie.

Human prion diseases – state of the art 2023

Human prion diseases are a distinct group of fatal neurodegenerative diseases. Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), a prototype of rapidly developing dementia, is the main representative. The article deals with the clinical and genetic correlates of CJD with an emphasis placed on the identification of genetic forms, including genetic counselling. In the case of acquired prion diseases, an interesting fact is the cessation of occurrence of kuru and variant CJD when targeted epidemiological measures have resulted in disrupting the transmission pattern of the pathological prion protein (PrP^{Sc}). As far as rare genetic prion diseases are concerned, the rarely diagnosed Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (GSS) as well as the unique fatal familial insomnia are discussed (FFI). The aim of the paper is to provide current information on human prion diseases.

Key words: prion diseases, Creutzfeldt-Jakob disease, kuru, Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease, fatal insomnia.

Úvod

Priónové ochorenia (PO) predstavujú osobitnú kategóriu veľmi zriedkavých smrteľných neurodegeneratívnych jednotiek. V minulosti sa niektoré z nich (Creutzfeldtova-Jakobova choroba, kuru a scrapie oviec a kôz) považovali za netypické infekčné jednotky spôsobené tzv. pomalými vírusmi (Hunter, 1972). Hádanku vyriešil prelomovou prácou pred 40 rokmi profesor Stanley B. Prusiner (Prusiner, 1982)

opisom príčiny scrapie, ktorou boli proteínové častice nízkej molekulovej hmotnosti pomenované „prions“ (proteinaceous infectious particles), pričom pojem infekčný bol neskôr nahradený termínom prenosný (transmisibilný). Prenos jednotlivých PO vo vertikálnej alebo horizontálnej línii (aj medzi rôznymi biologickými druhmi) podlieha presným, ale nie detailne známym pravidlám a je dnes už čiastočne objasnený.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

EK – 90 %; ŠS – 5 %; PS – 5 %

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(1):19-25

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.005>

Článok prijat redakci: 26. 9. 2023

Článok prijat k publikaci: 21. 1. 2024

prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO

kurca@unm.sk

Patogenéza

Neuropatologický nález napr. pri CJD je charakterizovaný spongiformnými zmenami v sivej hmote, gliózou (osobitne hypertrofickou astrocytózou), rarefakciou neuropilu, stratou neurónov a depozitmi priónového proteínu (PrP) (Iwasaki, 2017). Kým priónová „infekčnosť“ a propagácia už má nejaké vysvetlenia, tak mechanizmy, ktorými PrP^{Sc} spôsobuje poškodenie neurónov a neuropatologické zmeny, zostávajú nejasné. Zdá sa, že práve oligomerné pravdepodobne neinfekčné formy patologicky konfigurovaného PrP (krátke fibrily) sú zodpovedné za neurotoxicitu (Chiesa et al., 2003).

Gén priónového proteínu sa označuje skratkou *PRNP*. Je umiestnený na krátkom ramienku 20. chromozómu (Obr. 1), pričom translačný proces podlieha jednému RNA exónu. To má za následok, že nie je možné alternatívne spájanie úsekov RNA a štandardne vzniká PrP ako polypeptid s 253 aminokyselinami. Fyziologický solubilný PrP^C je 32 kDa veľký glykofosfatidylinozitolom ukotvený povrchový membránový glykoproteín exprimovaný v mnohých tkanivách, v najvyššej miere však v CNS. PrP plní fyziologické funkcie v nervovom systéme (rast axónov, diferenciácia neuronálnych a gliových elementov). PrP sa zároveň pripisujú patologické mechanizmy pri neurodegeneráciách, ale napr. aj v onkogenéze (Grimaldi et al., 2022). PrP je u cicavcov stabilne exprimovaný a medzidruhová homogenita PrP sa pohybuje v rozpätí 92,9 – 99,6 % zhody sekvencie aminokyselín (Schätzl et al., 1995). Miera zhody štruktúry PrP je podľa všetkého rozhodujúca pri možnosti prenosu PO z jedného na druhý biologický druh (tzv. prelomenie medzidruhovej bariéry). Rovnako je potrebné zdôrazniť, že genetický model myši neschopnej syntézy PrP (PrP knock-out mice) nerozvinie scrapie ani po intracerebrálnej inokulácii dostatočného množstva PrP^{Sc} (Sailer et al., 1994). Pojem infekčnosť býva v súvislosti s PO spájaný aj s mechanizmom, ktorým dochádza ku konverzii fyziologického rozpustného PrP^C na patologický nerozpustný PrP^{Sc}. Jeden z modelov procesu konverzie hovorí, že jeden PrP^{Sc} vytvorí s jedným PrP^C heterodimér. Ich vzájomná interakcia má za následok zmenu terciárnej stereoštruktúry rozpustného PrP^C na nerozpustný PrP^{Sc} (tzv. zmena z α -helixu na β -helix) (Obr. 2). Tento proces sa opakuje

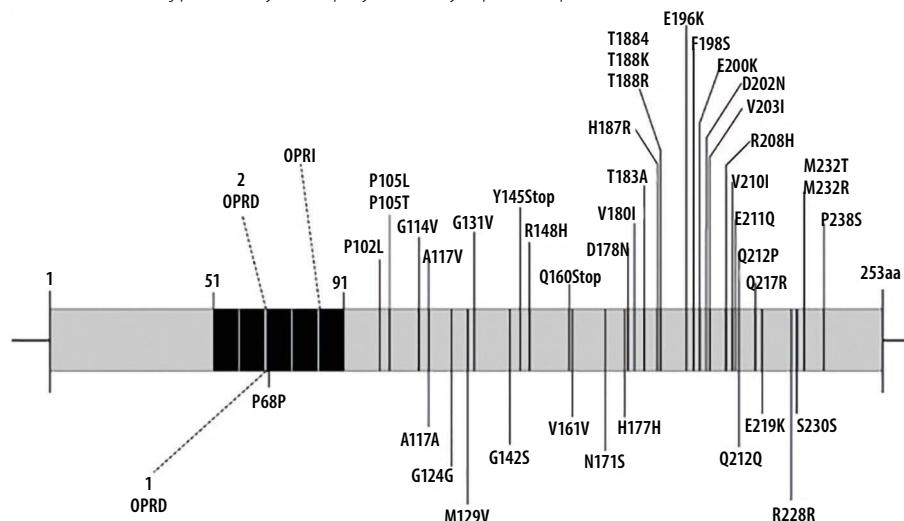
a množstvo PrP^{Sc} rastie geometrickým radom (Joshi et Ahuja, 2023). Proces konverzie sa môže spustiť vniknutím nadprahového množstva PrP^{Sc} do zdravého organizmu (najnižšia prahová dávka je pri priamej intracerebrálnej inokulácii). Konverzia na PrP^{Sc} je možná aj extracerebrálne (sekundárne lymfatické orgány, krv, svaly). PrP^{Sc} sa šíri v organizme centripetálnym smerom, do CNS aj periférnym nervovým systémom. Druhou možnosťou sú mutácie *PrP* génu, ktoré podmieniajú spontánnu alebo uľahčujú podmienenú konverziu PrP^C na PrP^{Sc}.

Poznáme viaceré molekulové mechanizmy neurotoxicity PrP^{Sc}. Napr. PrP^{Sc} viazaný z vonkajšej strany na bunkovú membránu vyvoláva fosforyláciu PERK (eukaryotický translačný iniciačný faktor 2 alfa kinázy 3) so znížením translačných procesov a tým proteosyntézy, alebo ovplyvnením NMDA receptora spôsobuje nadmerný

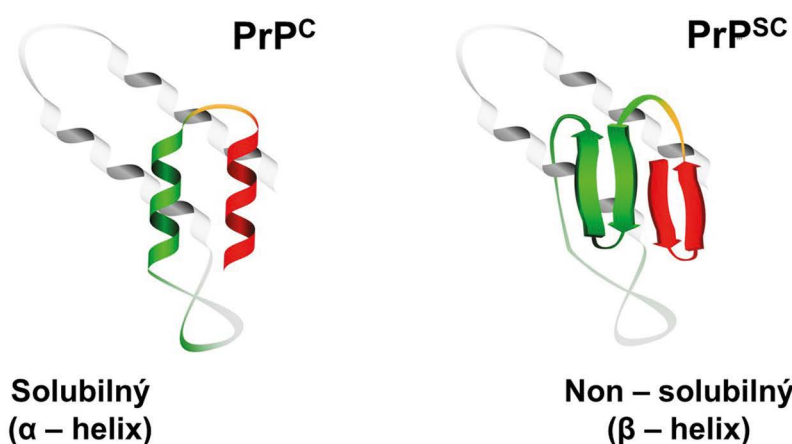
influx Ca²⁺ s rozvratom aktínového cytoskeletu a kolapsom bunky (Mercer et Harris, 2022). Neuróny s nadprahovým množstvom PrP^{Sc} sú aj cieľom astrocytov a buniek mikroglie (vrodená imunita), ktoré spôsobujú ich nekrozu. Zároveň je potrebné uviesť, že organizmus prirodzene toleruje PrP^C, ako aj sekvenčne rovnaký PrP^{Sc} a tým nevzniká výraznejšia zápalová reakcia (získaná imunita).

V súčasnosti hovoríme aj o tzv. prion-like neurodegeneráciách. Sú charakterizované akumuláciou deformovaných proteínov, ktorá má za následok úbytok neurónov a tvorbu plakov. Patrí sem Alzheimerova choroba (amyloid- β), Parkinsonova choroba (α -synukleín), Huntingtonova choroba (huntingtín) a najnovšie aj guamský komplex (amylotrofická laterálna skleróza + parkinsonizmus a demencia), ktorý je charakterizovaný ako

Obr. 1. Gén priónového proteínu schématicky. V hornej polovici sú zobrazené vybrané patogénne mutácie a v dolnej polovici vybrané polymorfizmy (upravené podľa Mead, 2006)



Obr. 2. Schématické zobrazenie PrP^C a PrP^{Sc} (upravené podľa <https://www.shutterstock.com/image-vector/prion-composed-protein-misfolded-form-prions-126252041>)



zvláštne dvojité PO s agregátmi tau proteínu aj amyloidu- β (Condello et al., 2022). Spoločným znakom je, že terciárna stereoštruktúra patologických proteínov s tendenciou k agregácii až tvorbe plakov obsahuje mnoho β -helixov. Postupne narastá aj evidencia o tom, že interakcia PrP s amyloidom- β , tau a α -synukleínom je dôležitá v generovaní toxicity pri Alzheimerovej a Parkinsonovej chorobe (Corbett et al., 2019).

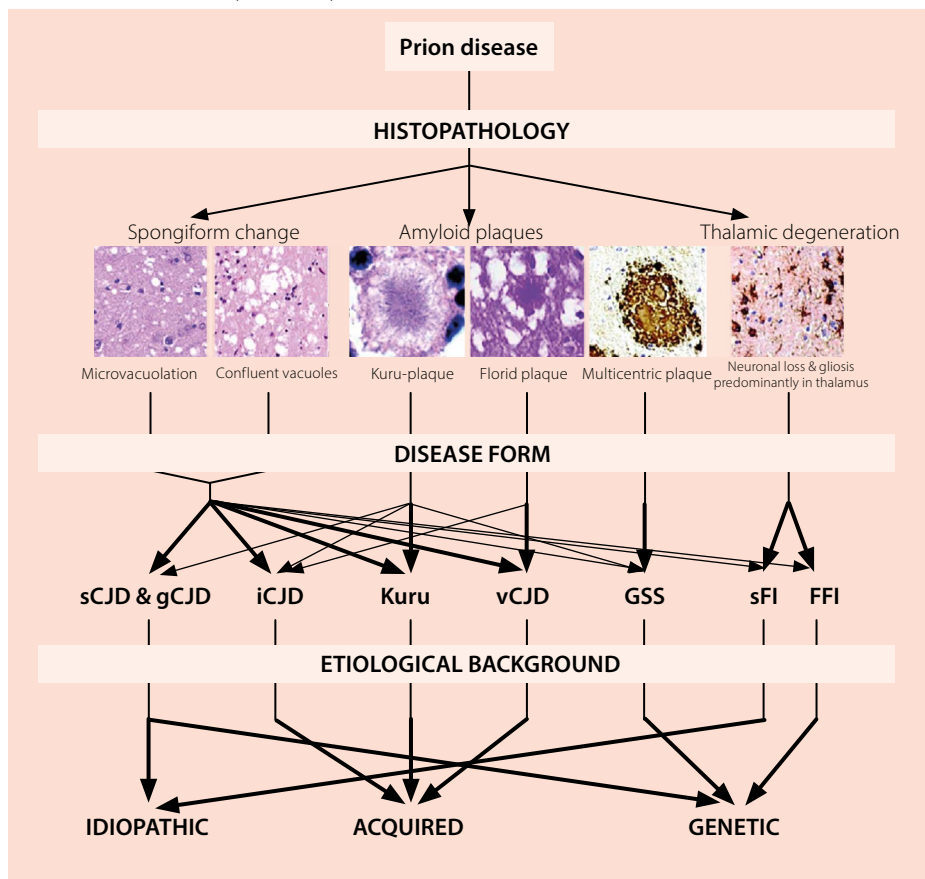
Diagnostický algoritmus

Ako modelový prípad PO uvedieme diagnostiku Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby (CJD), čo je jednoznačne najčastejšia humánna priónóza. Zakladá sa na klinickom obraze a ďalších pomocných vyšetreniach. Nenahraditeľným hlavným klinickým príznakom je rýchlo progredujúca kognitívna porucha. Vedľajšie klinické príznaky sú štyri (1. myoklonus, 2. zrakové a/alebo mozočkové príznaky, 3. pyramídový a/alebo extrapyramídový syndróm a 4. akinetický mutizmus), pričom na stanovenie pravdepodobnej diagnózy sú potrebné dva spolu s jedným patologickým nálezom z trojice pomocných vyšetrení (proteín 14-3-3 v likvore, typické EEG alebo typické MR mozgu) (NCJDRSU, 2020). V poslednom období v hodnotení MR mozgu narástol okrem charakteristických hyperintenzívnych lézií v T2 a FLAIR význam poškodenia viditeľného vo vážení DWI (Jesuthasan et al., 2022).

Priamy dôkaz PrP^{Sc} v likvore a prípadne v iných tkanivách (výter z nosa) umožňuje relatívne nová metodika „real time quaking induced conversion“ (RT-QuIC). Metodika má vysokú presnosť (napr. Rhoads a kolektív udávajú senzitivitu 93 % a špecificitu 99 %) (Rhoads et al., 2020) a pozitívny nález spolu s klinickým obrazom progresívneho neuropsychiatrického syndrómu taktiež umožňuje stanoviť diagnózu pravdepodobnej CJD. Novým užitočným markerom na stanovenie rozpadu tkaniva CNS (okrem proteínu 14-3-3) je aj koncentrácia sérových alebo likvorových neurofilamentových ľahkých reťazcov (NfL).

Neoddeliteľnou súčasťou diagnostického procesu je vylúčenie alternatívnych ochorení vysvetľujúcich klinický stav alebo prípadné zistenie duálnej patológie. Diagnóza definitívnej CJD nevyhnutne vyžaduje okrem progresívneho neuropsychiatrického syndrómu neuropa-

Obr. 3. Kontinuum PO (prevzaté s povolením z Kovacs et Budka, 2009)



tologickú konfirmáciu spongiformnej encefalopatie spolu s imunocytochemickým potvrdením PrP^{Sc} (Hermann et al., 2021). Genetické formy CJD vyžadujú potvrdenie vybraných génových polymorfizmov. Iatrogénne formy CJD vyžadujú vierohodné potvrdenie spôsobu prenosu PrP^{Sc} do organizmu pacienta (v prípade nového variantu CJD to pochopiteľne nemusí byť možné). Senzitivita revidovaných diagnostických kritérií NCJDRSU významne vzrástla v porovnaní s predtým používanými bez ovplyvnenia ich špecificity (Watson et al., 2022).

Klinické a genetické koreláty PO

Poznáme humánne a zvieracie PO. Humánne predstavuje hlavný zástupca CJD, ďalej podstatne menej často diagnostikovaná Gerstmannova-Sträusslerova-Scheinkeroва choroba (GSS) a unikátna fatálna familiárna insomnia (FFI). K najznámejším zvieracím priónózam patrí scrapie oviec a kôz, bovinná spongiformná encefalopatia (BSE) a „chronic wasting disease“ jelenej zveri (CWD). V severnej Amerike a v severnej Európe je CWD na vzostupe (najmä horizontálne šírenie v stádach orofekálnym a orourinálnym mechanizmom),

takže sa dokonca uvažuje o vývoji plošne aplikovateľnej vakcíny vo voľnej prírode (Napper et Schatzl, 2023).

Z hľadiska etiopatogenetického poznáme tri základné typy PO: sporadické, genetické a získané formy. Uvádza sa, že približne 85 % sú sporadické prípady, 10 – 15 % sú genetické formy a zvyšné prípady sú získané. Medzi sporadické formy patrí sporadická CJD (sCJD), sporadická fatálna insomnia (sFI) a veľmi zriedkavo diagnostikované prionopatie s variabilnou senzitivitou k proteázam (variably protease sensitive prionopathy – VPSPR). Ich diagnostika je prakticky možná iba histopatologicky. Genetické formy predstavuje genetická CJD (gCJD), GSS a FFI. K získaným formám radíme kuru, iatrogénnu CJD (iCJD) a nový variant CJD (vCJD) (Appleby et Shetty et Elkasaby, 2022). Niektorí autori dokonca hovoria o kontinuu PO s histopatologickou, klinickou a etiologicko-genetickou charakteristikou (Obr. 3).

Sporadické PO

Klinický obraz, laboratórne a zobrazovacie vyšetrenia sporadickej CJD (sCJD) sú opísané v odstavci diagnostického algoritmu.

Dominantným príznakom je syndróm rýchlo sa rozvíjajúcej demencie. Vznik neprehliadnuteľnej kognitívnej poruchy je niekedy taký rýchly (až v 5 % prípadov), že vzniká dojem náhleho cievného mozgového príhodu (Joshi et al., 2023). V tzv. západných krajinách a v Číne je priemerné prežívanie 7,1 mesiaca a úmrtnosť do jedného roka od vzniku 78,5 % (Chen et al., 2013). Japonská populácia je rozdielna, s najdlhším prežívaním 17,4 mesiaca a ročnou úmrtnosťou 46 % (Nagoshi et al., 2011). Najdlhšie prežívanie pacienta na Slovensku, ale s gCJD, bolo 13 mesiacov (Drobný et al., 2004). Priemerný vek vzniku sCJD je okolo 60 rokov. Podstatou sCJD je stochastický model endogénnej produkcie PrP^{Sc} a neschopnosti cerebrálnych bunkových systémov patologickú bielkovinu odstrániť. Sporadická CJD môže byť spôsobená aj somatickými mutáciami génu *PrP*. Okrem stúpajúceho veku sú s rizikom vzniku ochorenia spojené niektoré polymorfizmy génu *PrP*.

Kľúčovým sa nateraz javí byť kodón 129, kde sa nachádza buď metionín (M), alebo valín (V). V tejto pozícii sú tri možné kombinácie: MM, MV a VV. V zdravej kaukazskej populácii sa uvádza distribúcia 51 % MV, 37 % MM a 12 % VV (Collinge et al., 1991). Homozygotnosť kodónu 129 je výrazne zastúpená (hlavne homozygotnosť MM) v skupine pacientov so sCJD. Okrem zvýšeného rizika vzniku ovplyvňuje kodón 129 aj fenotypovú expresiu ochorenia. Heterozygotní pacienti majú pomalšiu neurologickú deterioráciu a dlhšie trvanie sCJD v porovnaní s homozygotmi VV a s homozygotmi MM, ktorí predstavujú najagresívnejší klinický variant sCJD (Mead et al., 2016). Štruktúra kodónu 129 môže slúžiť ako parciálny prediktor vývoja ochorenia. V zdravej ázijskej populácii je kodón 129MM dominantne zastúpený (viac ako 90 %) a nie je opísaná žiadna jeho príčinná súvislosť so vznikom sCJD. Väčšina prípadov VPSRP je naopak 129 homozygotná VV (viac ako 65 %). V ázijskej populácii boli zistené (aj keď zatiaľ nedostatočne dokázané) informácie o polymorfizmoch kodónu 219, ktoré majú protektívny účinok pred sCJD (Jeong et al., 2004).

Pri kombináciách polymorfizmu 129 s typom PrP (typ 1 alebo typ 2 podľa Western blot analýzy) dostaneme 6 molekulových podtypov sCJD (MM1, MV1, VV1, MM2, MV2, VV2). Tieto sa navzájom odlišujú klinickou

prezentáciou, vekom vzniku, trvaním ochorenia, výsledkami pomocných vyšetrení, ako aj neuropatologickým vzorcom.

Ďalej sa skúmala aj genetická súvislosť sCJD mimo génu *PrP*. Použili sa techniky GWAS (genetic wide association studies). Niektoré štúdie mali redukovanú výpovednú hodnotu z dôvodu počtu probandov. Najväčšia štúdia s 5 208 pacientmi dokázala súvislosť sCJD s génmi *STX6* a *GAL3ST1* (Jones et al., 2020). Na vznik a vývoj sCJD majú nevyhnutne vplyv aj epigenetické faktory (Hernaiz et al., 2022).

Získané PO

Kuru opísali Gajdusek a Zigas ako endemické ochorenie národa Fore (Papua-Nová Guinea) (Gajdusek et al., 1959). Horizontálny prenos ochorenia bol podmienený rituálnym endokanibalizmom. Klinický obraz pozostával z ťažkého mozočkového syndrómu (kuru – triasť sa) so štádiom, keď bol pacient ešte schopný postoj a chôdze, nasledovalo štádium sediaceho a nakoniec iba ležiaceho pacienta. Neurologické poškodenie sa z mozočka postupne rozšírilo do ďalších oblastí CNS a ochorenie končilo v priemere po 12 mesiacoch letálne. V úvodných štádiách chýbala kognitívna porucha. Pozoruhodná bola aj pohlavná a veková distribúcia chorých. 60 % tvorili dospelé ženy, 2 % dospelí muži a zvyšok tvorili deti a adolescenti obidvoch pohlaví. Toto bolo podmienené skutočnosťou, že rituálny endokanibalizmus prebiehal pod patronátom žien, s ktorými žili všetky deti a dospievajúce ženy. Muži a chlapci starší ako 7 rokov boli komunitne oddelení a týchto obradov (a konzumácie) sa väčšinou nezúčastňovali. Veková distribúcia chorých bola od 4 do 60 rokov (Liberski et al., 2019). Posledné úmrtie na kuru bolo hlásené v roku 2005 (Alpers, 2008). Štátne opatrenia na odstránenie kanibalizmu boli (podľa všetkého) úspešné a kuru sa považuje za eradikované ochorenie. Osoby s alelou 129 V boli odolnejšie proti vzniku kuru. V skupine homozygotov 129MM, ktorí nerozvinuli ochorenie, bol zistený protektívny polymorfizmus G127V (Asante et al., 2015).

Ako iatrogénnu CJCh (iCJCh) označujeme ochorenie u pacientov s typickým klinickým obrazom CJCh, na ktorých bolo PO prenesené horizontálnym spôsobom jedným z nasledu-

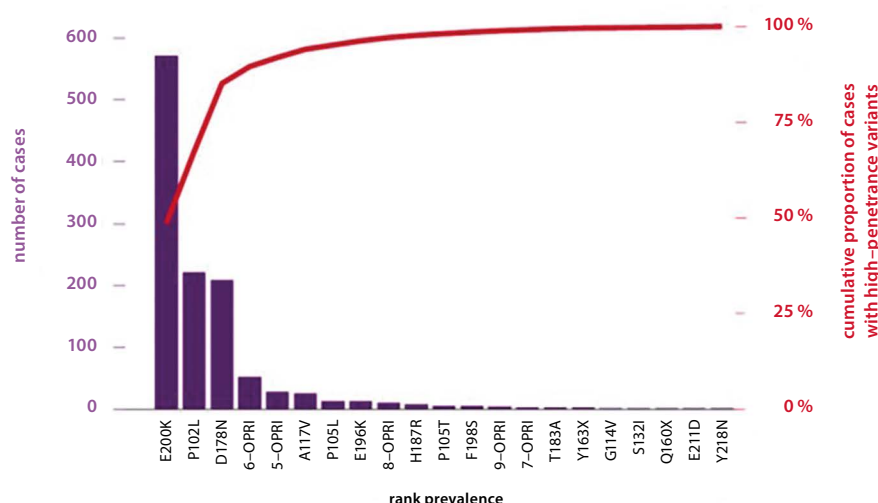
júcich známych mechanizmov: hypofyzárne hormonálne extrakty, korneálne transplantáty a transplantáty dura mater odobraté z kadáverov a kontaminované neurochirurgické inštrumentárium (vrátane intracerebrálnych elektród).

Osobitný typ získaného PO predstavuje nový variant CJCh (vCJCh), ktorý vznikol preložením medzidruhovej bariéry (t.j. prenosom zvieracej prionózy BSE na človeka) konzumáciou kontaminovaných hovädzích produktov. Laická verejnosť hovorí opakovanne o konzumácii hovädzieho mäsa (steaky), ale reálny transmisibilný potenciál majú výrobky obsahujúce signifikantné množstvá nervového a lymfatického tkaniva chorých zvierat. vCJCh je teda antropozoonóza vyvolaná zvieracím PrP^{Sc}. Unikátnym poznáním je, že práve z osôb s nerozpoznaným vCJCh bolo PO horizontálne prenesené na ďalších ľudí kontaminovanými krvnými derivátmi (Ironsides, 2006). Klinicky sa vCJCh prejavuje včasnými psychiatrickými príznakmi a neuropatickou bolesťou, neskôr všetci pacienti manifestovali mozočkovú ataxiu. Priemerný vek vzniku sa udáva 29 rokov a demencia je príznakom pokročilejších štádií ochorenia, nie iniciálneho. Priemerné obdobie prežívania bolo 14 mesiacov. Z pomocných vyšetrení MR mozgu obsahovalo špecifický pulvinarový príznak. Izolácia PrP^{Sc} bola možná aj z tonzíl. Takmer všetci pacienti s vCJCh boli homozygoti 129MM. Napriek tomu existujú nekroptické indície, že klinicky asymptomatické osoby alebo pacienti s diagnózou možnej sCJCh nesúci v pozícii 129 MV alebo 129VV môžu byť zdrojom prenosu vCJCh na ďalších ľudí (oni sami sú pred typickou manifestáciou ochorenia úplne alebo čiastočne chránení zložením kodónu 129) (Peden et al., 2004).

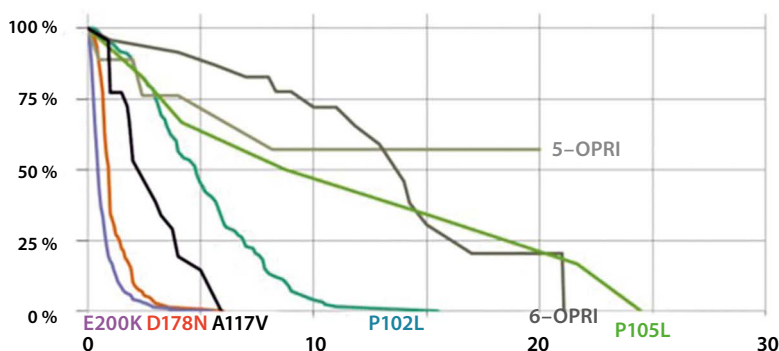
Genetické PO

Genetické PO sú podmienené zmenami v géne *PrP* na chromozóme 20p13. Rozlišujeme tri základné typy génovej zmeny: „missense“ mutácie, inzercie alebo delécie oktapeptidového úseku (OPRI – octapeptide repeat insertions, OPRD – octapeptide repeat deletions) a „non sense“ mutácie (tzv. stop kodón). Nateraz je opísaných viac ako 60 rôznych mutácií. Štyri z nich (E200K, D178N, P102L a A117V) spôsobujú nadpolovičnú väčšinu všetkých genetických PO. Vysoká pene-

Obr. 4. Genetické PO: počty prípadov v závislosti od frekvencie a penetrancie jednotlivých mutácií (prevzaté s povolením z Goldman et Vallabh, 2022)



Obr. 5. Dĺžka prežívania pacientov s genetickými PO podľa typu mutácie (prevzaté s povolením z Goldman et Vallabh, 2022)



trancia je preukázaná v skupine variantov (E200K, D178N, P102L, A117V, 6-OPRI, 5-OPRI a P105L) (Obr. 4). Na druhej strane spektra patogénnych variantov sú mutácie V210I, V180I a M232R, ktorých penetranciu charakterizuje celoživotné riziko v rozpätí 0,1 – 10,0 % (Obr. 5). Konfigurácia v kodóne 129 podobne ako pri sporadických a získaných PO ovplyvňuje riziko vzniku a rýchlosť progresie genetických PO, na druhej strane sa nezdá, že by ovplyvňovala vek vzniku ochorenia. Fenomén anticipácie nebol pri genetických PO potvrdený (ani v prípadoch OPRI). Zmeny génu *PrP* sú unifikujúcim faktorom genetických PO. V kontraste s tým je fenotypová klinická heterogenita manifestácie jednotlivých ochorení. Z historického hľadiska rozpoznávame tri klasické fenotypy (gCJD, GSS a FFI). Reálna prax nám ukazuje prekrývanie sa týchto typov. Rôzne prezentácie nie sú dané iba rôznymi mutáciami, ale sú bežné aj v jednej postihnutej rodine alebo dokonca u jednovaječných dvojčiat (Appleby et Shetty et Elkasaby, 2022). V každom prípade

je možné klinický fenotyp rozdeliť aj podľa trvania ochorenia na rýchlo progredujúce varianty (približne 2/3 PO, smrť do 2 rokov od vzniku, najčastejšie mutácie E200K a D178N) a pomaly progredujúce varianty (GSS a varianty OPRI) (Obr. 5).

Klinické prejavy gCJD sú prakticky totožné so sCJD. Nález na MR mozgu a pozitívita RT-QuIC v likvore umožňujú vo veľkej väčšine prípadov stanoviť diagnózu. FFI je spôsobená mutáciou D178N – podmienkou ale je alela 129M. Je totiž kuriozitou, že mutácia D178N s homozygotnou konšteláciou 129VV zapríčiňuje typický fenotyp gCJch. FFI a GSS majú nižšiu zachytnosť typickej patológie v MR obraze a pri RT-QuIC testoch. Táto skutočnosť sťažuje ich diagnostiku.

FFI je extrémne zriedkavá (celosvetovo opísaných asi 50 rodín) autozómovo dominantne dedičná prionóza (poznáme aj sporadickú formu – sFI) charakterizovaná včasnou poruchou spánku, dennou únavou až zneschopňujúcou vyčerpanosťou, úzkosťou, ha-

lucináciami, paranoidnými bludmi a vegetatívou nestabilitou (tachykardia, kolísavá artérová hypertenzia, záchvaty potenía, poruchy dýchania). Postupne sa zvyrazňuje kognitívna porucha, pridáva sa dyzartria, dysfágia a ataxia a ochorenie končí smrteľne v priemere po 18 mesiacoch od vzniku. Agresívny variant má v pozícii 129 konfiguráciu MM. V diagnostike môžu byť prínosné metodiky, ktoré potvrdia hypometabolizmus v oblasti talamu (SPECT, PET) (Cracco et Appleby et Gambetti, 2018). Cílené genetické testovanie a autopsia mozgu diagnostickú záhadu vyrieši, ak sa k týmto vyšetreniam pristúpi.

GSS je ochorenie s autozómovo dominantným vertikálnym prenosom, pričom kauzálnou príčinou sú mutácie génu *PrP*. Viac ako 80 % prípadov spôsobuje mutácia P102L (veľká časť prípadov sú spontánne mutácie génu), ale známy je aj celý rad ďalších (napr. P105L, P105S, A117V, G131V, A133V, Y145X). Klasický fenotyp tvorí mozočková ataxia s poruchou postoja a chôdze, postupne sa rozvíja kognitívna porucha a dementný syndróm. Klinický obraz dopĺňa extrapyramídový syndróm a spasticita dolných končatín (Rusina et al., 2013). Tesař a kolektív porovnali 7 vlastných pacientov s 87 ďalšími z literatúry (všetci mutácia P102L) a dospeli k záveru, že v súbore existujú 4 klinické fenotypy: klasický, GSS s areflexiou a parestéziami, GSS s „čistou“ demenciou a CJch-like GSS (Tesař et al., 2019). Priemerné trvanie tejto relatívne pomaly sa rozvíjajúcej prionózy je 47 – 59 mesiacov. Z vyššie uvedených dôvodov zohráva v stanovení diagnózy veľmi dôležitú úlohu genetické testovanie a autopsia mozgu.

Klinické prejavy OPRI závisia od počtu opakovaní. Penetrancia sa zvyšuje s počtom opakovaní. Nižší počet opakovaní (menej ako 8) charakterizuje skorší vznik ochorenia a fenotyp gCJch. Vyšší počet opakovaní (viac ako 8) charakterizuje skôr fenotyp GSS a dlhší priebeh ochorenia. Variabilita je však napriek týmto orientačným pravidlám veľká. Sú opísané aj 1-OPRD a 2-OPRD. Prvá oktadecia sa považuje za benígny polymorfizmus a druhá za vzácny patogénny variant (Ladogana et Kovacs, 2018).

Tzv. stop kodón mutácie spôsobujú vznik skrátenej verzie *PrP^{Sc}*, ktorá sťažuje membránové ukotvenie proteínu. Patologickým substrátom je hlavne amyloidová angiopa-

tia a klinicky ide o nešpecifické kognitívne poruchy niekedy pod obrazom Alzheimer-like alebo FTLD-like demencie (Y145X, Y160X, Y226X). Zaujímavosťou je mutácia Y163X, ktorá spôsobuje amyloidovú motorickú a senzitivnú neuropatiu a chronické hnačky spolu s močovou dysfunkciou. Demencia sa manifestuje v neskorom štádiu až 20 rokov trvajúcej choroby. Vykazuje príbuzné črty s familiárnou amyloidovou polyneuropatiou (Mead et al., 2013).

Genetické poradenstvo

Genetické vyšetrenie je možné urobiť pri autopsii, alebo ešte počas života pacienta. Genetické formy PO sú obvyčajne identifikované a v konkrétnej rodine známe. Samozrejme to tak nemusí byť vždy. Mutácie s nízkou penetranciou, chybná diagnostika rodinných príslušníkov, predčasná smrť nositeľov znaku z iných príčin, zatajenie biologického otcovstva, ako aj chýbajúce informácie v rodinnej anamnéze môžu zabrániť stanoviť diagnózu genetického PO.

V prípade potvrdeného genetického PO pacienta (alebo sú v rodine aspoň dve osoby s diagnostikovaným PO) je nevyhnutné ponúknuť členom rodiny (hlavne prvostupňovým príbuzným) možnosť genetického poradenstva. Nie každý má záujem o genetické poradenstvo. Informácia o vlastnom genetickom statuse (som alebo nie som nositeľom patogénnej mutácie) môže byť prospešná pri plánovanom rodičovstve, preventívnom vysporiadaní majetkových a iných rodinných a osobných záležitostí alebo iba pre vnútorný pocit človeka, ktorý jednodu-

cho chce poznať skutočnosť. Na druhej strane sú ľudia, ktorí sa takejto informácii a priori bránia, a je to ich právo. Tretia skupina sú osoby, ktoré mentálne nezvládnu skutočnosť, že sú nositeľmi genetického znaku smrteľného neurodegeneratívneho ochorenia, a reagujú závažným psychiatrickým stavom až s potenciálom suicidálneho konania.

Pred samotným genetickým testovaním jedinec absolvuje neurologické a psychiatrické vyšetrenie a samozrejme obsiahly pohovor, v ktorom sa mu predložia a detailne vysvetlia všetky aspekty problému, aby sa mohol sám následne zodpovedne rozhodnúť. Je žiadúce, aby pri rozhovoroch bol prítomný aj ďalší rodinný príslušník. Treba poskytnúť aj dostatočný čas (aj niekoľko týždňov až mesiacov) na prijatie rozhodnutia. Ideálnym výsledkom poradenstva je pre danú mutáciu špecifická informácia o klinickom obraze ochorenia, priemernom veku jeho vzniku, typickom vývoji a predpokladanom trvaní a samozrejme penetrancii genetického znaku (Goldman et Vallabh, 2022).

Pri plánovanom rodičovstve je možnosť genetického testovania in utero (amniocentéza) s prípadným umelým prerušením tehotenstva v prvom trimestri alebo je alternatívou tzv. predimplantačná genetická diagnostika s in vitro fertilizáciou.

Terapia PO

Komplexná ošetrovateľská starostlivosť je samozrejmosťou akonáhle pacienti stratia sebestačnosť v základných každodenných

činnostiach a následne sa stávajú imobilnými. Symptomatická farmakologická liečba príznakového spektra je rovnako štandardom.

Kauzálna a/alebo patogenetická terapia CJD bola predmetom malého počtu klinických štúdií. Hlavným problémom je vždy malý počet disponibilných pacientov a extrémne rýchla progresia ochorenia. Bez signifikantného prínosu prebehli štúdie s quinacrinom, pentosan polysulfátom, flupirtinóm a doxycyklinom (Shim et Sharma et An, 2022).

Určité nádeje sa vkladali do pomerne nového perorálneho oligomerného inhibítora agregácie proteínov s prienikom cez hematoencefalickú bariéru „anle138b“, klinická štúdia vykonaná na myšacom modeli genetického PO síce preukázala redukciu príonových depozitov, ale neovplyvnila prežívanie laboratórnych zvierat (Vallabh et al., 2023). Určité pozitívne výsledky boli zaznamenané pri ovplyvnení TSE experimentálnych myší a makakov podávaním syntetických chaperónov (Yamaguchi et al., 2019). Plne humanizovaná anti-PrP^C monoklonová protilátka s vnútrožilovým podaním (IgG₄k isotype; PRN100) bola vyskúšaná na 6 pacientoch s pravdepodobnou CJD, pričom v 2 prípadoch ukázala nekropsia mozgu redukciu príionovej záťaže v porovnaní s neliečenými mŕtvymi kontrolami. Zároveň PRN100 ukázal priaznivý bezpečnostný profil a ďalšie pokračovanie klinického skúšania tejto monoklonovej protilátky sa očakáva (Mead et al., 2022).

LITERATÚRA

1. Alpers MP. Review. The epidemiology of kuru: monitoring the epidemic from its peak to its end. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008;363(1510):3707-13. doi: 10.1098/rstb.2008.0071.
2. Appleby BS, Shetty S, Elkasaby M. Genetic aspects of human prion diseases. *Front Neurol.* 2022;13:1003056. doi: 10.3389/fneur.2022.1003056.
3. Asante EA, Smidak M, Grimshaw A, et al. A naturally occurring variant of the human prion protein completely prevents prion disease. *Nature.* 2015;522(7557):478-81. doi: 10.1038/nature14510.
4. Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ. Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet.* 1991;337(8755):1441-2. doi: 10.1016/0140-6736(91)93128-v.
5. Condello C, Ayers JJ, Dalgard CL et al. Guam ALS-PDC is a distinct double-prion disorder featuring both tau and Aβ prions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023;120(13):e2220984120. doi: 10.1073/pnas.2220984120.
6. Corbett GT, Wang Z, Hong W, et al. PrP is a central player in toxicity mediated by soluble aggregates of neurodegeneration-causing proteins. *Acta Neuropathol.* 2020;139(3):503-526. doi: 10.1007/s00401-019-02114-9.
7. Cracco L, Appleby BS, Gambetti P. Fatal familial insomnia

- and sporadic fatal insomnia. *Handb Clin Neurol.* 2018;153:271-299. doi: 10.1016/B978-0-444-63945-5.00015-5.
8. Drobny M, Voško MR, Kurča E, et al. Prolonged course of Creutzfeldt-Jakob disease with excessive central nervous system degeneration. *Acta Clin Croat.* 2004;43:33-38.
9. Gajdusek DC, Zigas V. Kuru; clinical, pathological and epidemiological study of an acute progressive degenerative disease of the central nervous system among natives of the Eastern Highlands of New Guinea. *Am J Med.* 1959;26(3):442-69. doi: 10.1016/0002-9343(59)90251-7.
10. Goldman JS, Vallabh SM. Genetic counseling for prion disease: Updates and best practices. *Genet Med.* 2022;24(10):1993-2003. doi: 10.1016/j.gim.2022.06.003.
11. Grimaldi I, Leser FS, Janeiro JM, et al. The multiple functions of PrP^C in physiological, cancer, and neurodegenerative contexts. *J Mol Med (Berl).* 2022;100(10):1405-1425. doi: 10.1007/s00109-022-02245-9.
12. Hermann P, Appleby B, Brandel JP, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol.* 2021;20(3):235-246. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30477-4.
13. Hernaiz A, Toivonen JM, Bolea R, et al. Epigenetic Changes

- in Prion and Prion-like Neurodegenerative Diseases: Recent Advances, Potential as Biomarkers, and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(20):12609. doi: 10.3390/ijms232012609.
14. Hunter GD. Scrapie: a prototype slow infection. *J Infect, Dis.* 1972;125(4):427-40. doi: 10.1093/infdis/125.4.427.
15. Chiesa R, Piccardo P, Quaglio E, et al. Molecular distinction between pathogenic and infectious properties of the prion protein. *J Virol.* 2003;77(13):7611-22. doi: 10.1128/jvi.77.13.7611-7622.2003.
16. Chen C, Wang JC, Shi Q, et al. Analyses of the survival time and the influencing factors of chinese patients with prion diseases based on the surveillance data from 2008–2011. *PLoS One.* 2013;8(5):e62553. doi: 10.1371/journal.pone.0062553.
17. Ironside JW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: risk of transmission by blood transfusion and blood therapies. *Haemophilia.* 2006;12 Suppl:8-15. doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01195.x.
18. Iwasaki Y. Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology.* 2017;37:174-188. doi: 10.1111/neup.12355.
19. Jeong BH, Nam JH, Lee YJ, et al. Polymorphisms of the prion protein gene (PRNP) in a Korean population. *J Hum Genet.* 2004;49(6):319-324. doi: 10.1007/s10038-004-0150-7.
20. Jesuthasan A, Sequeira D, Hyare H, et al. Assessing

- initial MRI reports for suspected CJD patients. *J Neurol.* 2022;269(8):4452–4458. doi: 10.1007/s00415-022-11087-x.
21. Jones E, Hummerich H, Viré E, et al. Identification of novel risk loci and causal insights for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a genome-wide association study. *Lancet Neurol.* 2020;19(10):840–848. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30273-8.
 22. Joshi T, Ahuja N. The Prion Basis of Progressive Neurodegenerative Disorders. *Interdiscip Perspect Infect, Dis.* 2023;2023:6687264. doi: 10.1155/2023/6687264.
 23. Kovacs GG, Budka H. Molecular pathology of human prion diseases. *Int J Mol Sci.* 2009;10:976–999. doi:10.3390/ijms10030976.
 24. Ladogana A, Kovacs GG. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol.* 2018;153:219–242. doi: 10.1016/B978-0-444-63945-5.00013-1.
 25. Liberski PP, Gajos A, Sikorska B, et al. Kuru, the First Human Prion Disease. *Viruses.* 2019;11(3):232. doi: 10.3390/v11030232.
 26. Mead S. Prion disease genetics. *Eur J Hum Genet.* 2006;14(3):273–81. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201544.
 27. Mead S, Burnell M, Lowe J, et al. Clinical trial simulations based on genetic stratification and the natural history of a functional outcome measure in Creutzfeldt-Jakob Disease. *JAMA Neurol.* 2016;73:447–55. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4885.
 28. Mead S, Gandhi S, Beck J, et al. A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy. *N Engl J Med.* 2013;369(20):1904–14. doi: 10.1056/NEJMoa1214747.
 29. Mead S, Khalili-Shirazi A, Potter C, et al. Prion protein monoclonal antibody (PRN100) therapy for Creutzfeldt-Jakob disease: evaluation of a first-in-human treatment programme. *Lancet Neurol.* 2022;21(4):342–354. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00082-5.
 30. Mercer RCC, Harris DA. Mechanisms of prion-induced toxicity. *Cell Tissue Res.* 2023;392(1):81–96. doi: 10.1007/s00441-022-03683-0.
 31. 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(4):255–62. doi: 10.2188/jea.je20100085.
 32. Napper S, Schatzl HM. Oral vaccination as a potential strategy to manage chronic wasting disease in wild cervid populations. *Front Immunol.* 2023;14:1156451. doi: 10.3389/fimmu.2023.1156451.
 33. National Creutzfeldt-Jakob Disease Research & Surveillance Unit (NCJDRSU) [online]. [cit. 27. 4. 2020]. Dostupné na: https://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/criteria_0.pdf.
 34. Peden AH, Head MW, Ritchie DL, et al. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet.* 2004;364(9433):527–9. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16811-6.
 35. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science.* 1982;216(4542):136–44. doi: 10.1126/science.6801762.
 36. Rhoads DD, Wrona A, Foutz A, et al. Diagnosis of prion diseases by RT-QuIC results in improved surveillance. *Neurology.* 2020;95(8):e1017–e1026. doi: 10.1212/WNL.0000000000010086.
 37. Rusina R, Fiala J, Holada K, et al. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with the P102L pathogenic mutation presenting as familial Creutzfeldt-Jakob disease: a case report and review of the literature. *Neurocase.* 2013;19(1):41–53. doi: 10.1080/13554794.2011.654215.
 38. Sailer A, Büeler H, Fischer M, et al. No propagation of prions in mice devoid of PrP. *Cell.* 1994;77(7):967–8. doi: 10.1016/0092-8674(94)90436-7.
 39. Schätzl HM, Da Costa M, Taylor L, et al. Prion protein gene variation among primates. *J Mol Biol.* 1995;245(4):362–74. doi: 10.1006/jmbi.1994.0030.
 40. Shim KH, Sharma N, An SSA. Prion therapeutics: Lessons from the past. *Prion.* 2022;16(1):265–294. doi: 10.1080/19336896.2022.2153551.
 41. Tesar A, Matej R, Kukal J, et al. Clinical Variability in P102L Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrome. *Ann Neurol.* 2019;86(5):643–652. doi: 10.1002/ana.25579.
 42. Vallabh SM, Zou D, Pitstick R, et al. Therapeutic Trial of an-le138b in Mouse Models of Genetic Prion Disease. *J Virol.* 2023;97(2):e0167222. doi: 10.1128/jvi.01672-22.
 43. Watson N, Hermann P, Ladogana A, et al. Validation of Revised International Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network Diagnostic Criteria for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *JAMA Netw Open.* 2022;5(1):e2146319. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.46319.
 44. Yamaguchi K, Kamatari YO, Ono F, et al. A designer molecular chaperone against transmissible spongiform encephalopathy slows disease progression in mice and macaques. *Nat Biomed Eng.* 2019;3(3):206–219. doi: 10.1038/s41551-019-0349-8.