

Kanibalové, pomalé viry, Nobelova cena a hošící: příběh Daniela Carletona Gajduseka (1923–2008), laureáta Nobelovy ceny za medicínu a fyziologii (1976) a doktora honoris causa Univerzity Komenského v Bratislavě (1996)

prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN¹, prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.^{2,3},
prof. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D., FEAN, MBA¹, MUDr. Lucie Tučková^{1,4},
MUDr. Dominik Hraboš^{1,4}, prof. MUDr. Egon Kurča, Ph.D., FESO⁵

¹Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice, Olomouc

²Ústav patologie, 3. lékařská fakulta Karlovy Univerzity a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

³Ústav patologie a molekulární medicíny, 3. lékařská fakulta Karlovy univerzity a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

⁴Ústav klinické a molekulární patologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice, Olomouc

⁵Neurologická klinika Jesseniovej lékařské fakulty UK a UN, Martin, Slovensko

Daniel Carleton Gajdusek by se právě dožil sta let. Potomek přistěhovalců (otec Slovák, matka Maďarka) v první generaci se narodil v New Yorku a vystudoval medicínu na prestižních vysokých školách, stejně tak dosáhl postgraduálního doktorátu. Po armádní službě pracoval v Austrálii, kde se dozvěděl o existenci zvláštního fatálního neurologického onemocnění na ostrově Nová Guinea. Uskutečnil tam bez váhání výpravu (doprovázen místním úředním lékařem Vincentem Zigasem), během které popsal kuru; studiu této nemoci potom věnoval řadu let. Podařilo se mu prokázat její infekční původ transferem na primáty, jako první na šimpanze. Původce nemoci byl objeven a pojmenován prion až Stanleyem Prusinerem, pětadvacet let po Gajdusekově objevu. Gajdusek i Prusiner obdrželi za objevy spojené s prionovými onemocněními Nobelovu cenu za fyziologii a lékařství, a to v letech 1976 a 1997. Gajdusek se později věnoval i studiu endemického onemocnění manifestujícího se amyotrofickou laterální sklerózou a parkinsonismem s demencí v jižní části východní Nové Guiney. Doma, ve Spojených státech, pracoval v NINCDS v Bethesda a přijímal stážisty z celého světa. Ve věku 75 let byl obviněn z pohlavního zneužívání tří nezletilých mladíků, původně dětí, které adoptoval a přivezl z Tichomoří do USA, aby nabyly řádného vzdělání; celkem těchto dětí adoptoval 55. Byl odsouzen k osmnácti měsícům vězení; po propuštění odcestoval do Evropy, kde strávil zbytek života, zemřel ve věku 85 let v Norsku.

Klíčová slova: D. C. Gajdusek, kuru, prionová onemocnění.

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:

PK, RM, KM, LT, DH, EK – conceptualisation, writing of the first draft; KM – references evaluation; DH – illustrations, copyright negotiations; RM, KM, EK – final critical reading

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(1):45–52
<https://doi.org/10.36290/neu.2024.012>
Článek přijat k publikaci: 17. 1. 2024

prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN
petr.kanovsky@fnol.cz

Cannibals, slow viruses, Nobel Prize and young lads: the story of Daniel Carleton Gajdusek (1923–2008), laureate of the Nobel Prize in Physiology or Medicine (1976) and honorary doctor of Comenius University in Bratislava (1996)

Daniel Carleton Gajdusek would turn 100 years old this year. A first-generation descendant of immigrants (father Slovak, mother Hungarian), Gajdusek was born in New York and studied medicine at prestigious universities, and earned a postgraduate degree as well. After serving in the military, he worked in Australia where he learned about the existence of a strange, fatal neurological disease in New Guinea. Without hesitation, he undertook an expedition there (accompanied by the district medical officer Vincent Zigas) during which he described kuru; he then devoted many years to the study of this disease. He managed to demonstrate its infectious origin by transfer to primates, initially to chimpanzees. The disease's causative agent was discovered and named prion by Stanley Prusiner, only twenty-five years after Gajdusek's discovery. Gajdusek and Prusiner were awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine for their discoveries associated with prion diseases in the years 1976 and 1997, respectively. Later on, Gajdusek studied an endemic disease manifested by amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism with dementia in the southern part of eastern New Guinea. At home, in the United States, he worked at the NINCDS in Bethesda and accepted interns from all over the world. When he was 75 years old, he was accused of molesting three minor boys, originally children he had adopted and brought with him from the Pacific to the United States to obtain proper education; a total of 55 children had been adopted by him. He was sentenced to eighteen months in prison; after his release, he left for Europe where he spent the rest of his life, dying at the age of 85 years in Norway.

Key words: D.C. Gajdusek, kuru, prion diseases.

Dětství a mladá léta

Daniel Carleton Gajdusek se narodil 9. září 1923 v Yonkers ve státě New York. Jeho otec Karol Gajdúšek, rodem Slovák, pocházel z Búdöskö v župě Poszony (dnes Lázne Smrdáky v Trnavském kraji), pracoval v Americe jako řezník. Rodiče Gajdusekovy matky byli etnickí Maďaři a pocházeli z Debrecenu. Rodiny obou Gajdusekových rodičů byli protestanti kalvínské církve (Goudsmit, 2009; Roos, 2015).

Gajdusek vystudoval biologii, chemii a fyziku na University of Rochester, kde promoval v roce 1943; medicínu studoval na Harvardu, doktorem medicíny byl promován v roce 1946. Postgraduální studium absolvoval na Columbia University, CalTech a znovu na Harvardu, jeho školiteli byli tři laureáti Nobelovy ceny: Linus Pauling, Max Delbrück a John Enders (Roos, 2015). V roce 1951 byl povolán do armády a ustanoven virologem ve Walter Reed Army Medical Research Center and Graduate School, které vedl Joseph Smadel. Poté, co absolvoval vojenskou službu, se stal hostujícím výzkumníkem ve Walter and Elisa Hall Institute of Medical Research v Melbourne v Austrálii (Tower, 1977; Roos, 2015).

Kuru

Melbourne bylo místo, kde se poprvé dozvěděl o existenci „podivného“ onemocnění na ostrově Nová Guinea a odkud také začala

jeho cesta k Nobelově ceně. V roce 1956, když v Melbourne pracoval na imunologických studiích hepatitidy, se potkal s doktorem Royem Scraggem, ředitelem zdravotního úřadu v Port Moresby, administrativním centru Papuy Nové Guiney. Doktor Scragg Gajduseka informoval o dopisu Vincenta Zigase, vládního úředního lékaře v Kainantu, ve kterém úřady informoval o existenci zvláštního onemocnění, které domorodci nazývali „kuru“ a které se zdálo být častou (a z epidemiologického hlediska významnou) příčinou úmrtí příslušníků domorodých kmenů, které žily v oblasti východní Guinejské vysočiny (Eastern Highlands).

Gajduseka tato informace mimořádně zaujala. Spojil se s doktorem Zigasem a o rok později, začátkem roku 1957, spolu podnikli výpravu do této oblasti, kde se první běloši, australští prospektori, objevili až na začátku dvacátých let minulého století (na západní Vysočině dokonce až v polovině třicátých let dvacátého století).

Gajdusek se Zigasem byli domorodými průvodci dovedeni do oblasti, obývané kmenem jižních Fore. Z dochovaných záznamů a z korespondence, kterou Gajdusek stále udržoval s Josephem Smadlem, je zřejmé, že oba byli ohromeni četností a tíží neznámého onemocnění, které u Foreů postihovalo jen ženy a děti obého pohlaví, a takéž ženy, které se do kmene přivdaly z jiných kmenů: „I am in one of the most remote,

Obr. 1. Daniel Carleton Gajdusek (1923–2008)

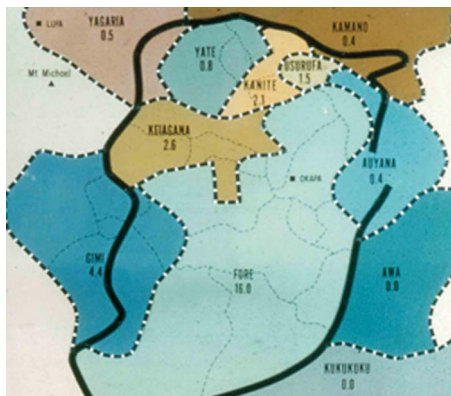


Obr. 2. Carleton Gajdusek a Vincent Zigas vyšetřují pacienty ve vesnici kmene jižních Fore během první výpravy na Novou Guineu v roce 1957 (převzato z Gajdusek 2008, ref. 28)



recently opened regions of New Guinea (in the Eastern Highlands), in the center of tribal groups of cannibals, only contacted in the last ten years and controlled for five years – still

Obr. 3. Gajdusekovy mapy z prvního reportu o kuru, dokumentující rozšíření nemoci ve vesnicích jižních Fore a území sousedních kmenů – jazykových skupin (převzato z Gajdusek et Zigas 1959, ref. 13)



Obr. 4. Gajdusekův snímek oběti kuru těsně před zahájením rituálního endokanibalismu (převzato z Liberski 2019, ref. 38)



Obr. 5. Gajdusekův snímek pacientů Fore a jejich ošetřovatelů před „domem nemocných“, nemocné jsou pouze ženy a děti (převzato z Gajdusek 2008, ref. 28)



spearing each other as of a few days ago, and only a few weeks ago cooking and feeding the children the body of a kuru case, the disease I am studying. This is a sorcery-induced disease, according to the local population, and that it has been the major disease problem of the region, as well as a social problem for the past five

Obr. 6. Gajdusekův snímek domorodé léčby ženy Fore postižené kuru; muž držící pacientku za hlavu je domorodý šaman (převzato z Gajdusek 2008, ref. 28)



Obr. 7. Gajdusekův snímek pacientky v terminálním stadiu kuru (převzato z Gajdusek 2008, ref. 28)



Obr. 8. Zigasův snímek oběti kuru, připravované pro pohřební rituál (převzato z Gajdusek 2008, ref. 28)



years is certain. It is so astonishing an illness that clinical description can only be read with skepticism, and I was highly skeptical until two days ago, when I arrived and began to see the cases on every side..." (Roos, 2015).

Kuru znamená v jazyce kmene Fore „třásti se“ ve smyslu třesavky při horečce nebo při pocitu chladu. Domorodci výzkumníkům většinou udávali, že onemocnění se v kmeni vyskytuje „už dlouho, hodně dlouho“, ale při cíleném dotazování bylo patrné, že incidence nemoci stoupala až v posledních desítkách let a že v mladých letech nejstarších příslušníků kmene se prakticky nevyskytovalo (Gajdusek et Zigas, 1957; Zigas et Gajdusek, 1957; Aguzzi et al., 2003; Beasley, 2004; 2006; 2008; 2009).

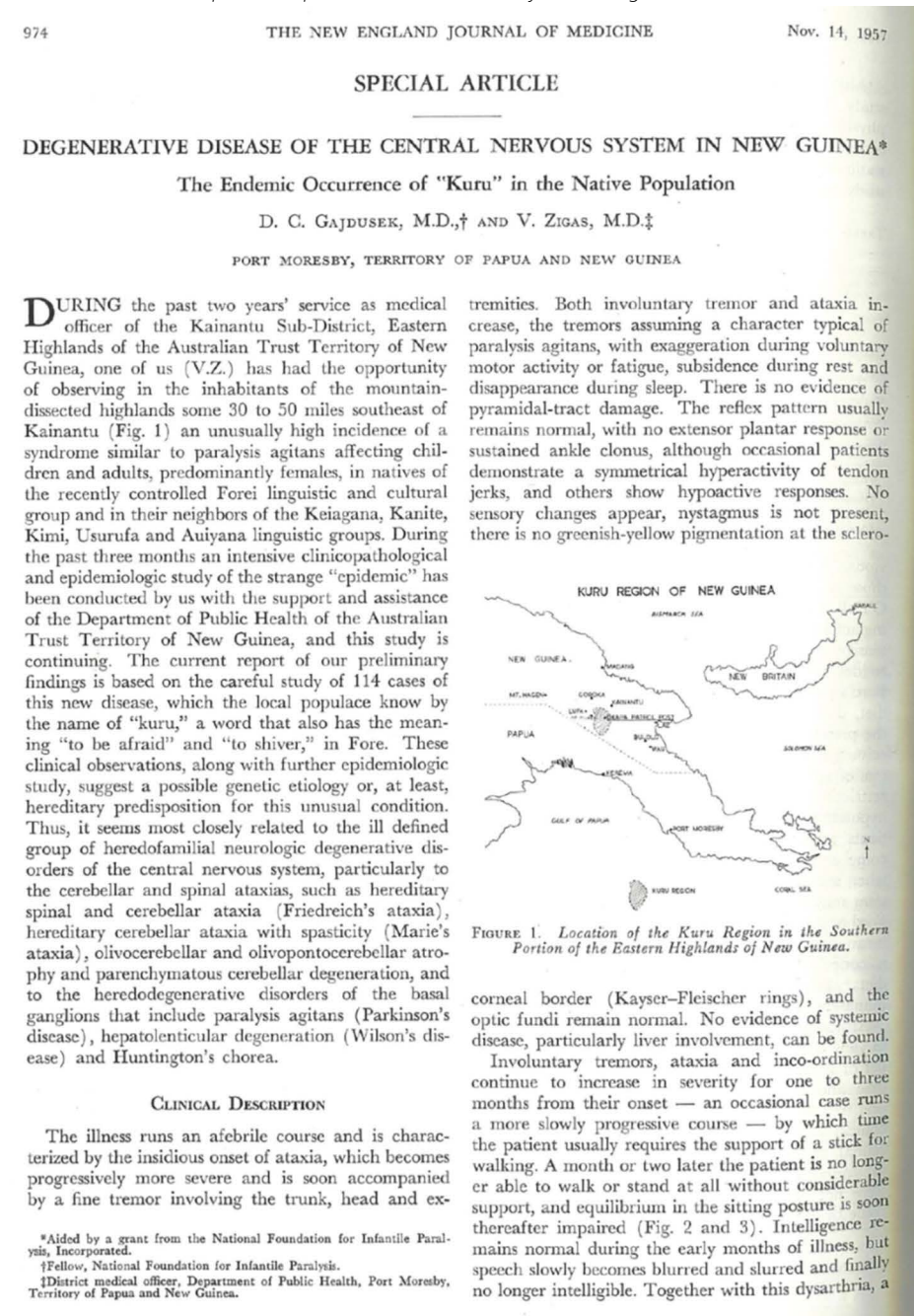
Gajdusek se Zigasem detailně propátrali oblast kmene Fore a sousední oblasti osídlené dalšími kmeny. Záhy zjistili, že nemoc postihuje ženy a děti pouze u kmenů jazykové skupiny Fore a sousedních jazykových skupin, které si s Fore vyměňovaly ženy: Auiana, Awa, Usurufa,

Kanite, Keigana, late, Kamano a Kimi. Sousední kmeny, kde se kuru nemocní Fore neusazovali sňatkem nebo adopcí, byly ušetřeny (např. Anga, které od území Fore oddělovala pouze nevelká řeka Lamari).

Kuru se zřejmě poprvé objevilo na počátku dvacátého století, jak zaznamenala Shirley Lindenbaum, a to ve vesnici Uwami, obývané kmenem Keigana (Lindenbaum, 1979). Odsud se rozšířilo do vesnice Awande, obývané severními Fore, se kterými měli Keigana četné sociální kontakty: sing-sing, rituální hostiny, rituální koitus, iniciační rity a kmenové války. Během dalších dvaceti let se rozšířilo dále do vesnic severních Fore – Kasokana a Miarasa, a o deset let později je již dokumentováno u jižních Fore ve vesnicích Wanikanto a Kamira (Gajdusek et Zigas, 1961a; 1961 b; 1961c; 1981; Matthews, 1967a; 1967 b; Matthews et al., 1968; Asher et al., 2008; Alpers et al., 2008). Toto pomalé šíření nemoci bylo inkonzistentní s Bennetovou genetickou hypotézou a nasvědčovalo spíše „pomalé infekci“. Fore žili v osadách, jež při kmenových válkách byly spojenecké a ve kterých nikdy nesídlilo více než 1 000 lidí; kauzální mutace by se prozradila mnoha způsoby (Bennet et al., 1958; Bennet et al., 1959).

Kuru se stalo endemickým ve všech vesnicích, kde se objevilo, a hyperendemické bylo ve vesnicích jižních Fore. Ve všech těchto vesnicích byl praktikován rituální kanibalismus (ve skutečnosti endokanibalismus), při kterém bylo v průběhu smutečního obřadu úplně zkonsumováno tělo zemřelého ženami a dětmi z maternálního rozrodu. Tento rituální endokanibalismus dokumentovala etnoložka Shirley Lindenbaum v době, kdy kuru zkoumal Gajdusek (Lindenbaum, 1979; 2001; 2004; 2008). Patrně jako první západní badatel detailně popsala celý proces: „When a body was considered for human consumption, none of it was discarded except the bitter gall bladder. In the deceased's old sugarcane garden, maternal kin dismembered the corpse with a bamboo knife and stone axe. They first removed hands and feet, then cut open the arms and legs to strip the muscles. Opening the chest and belly, they avoided rupturing the gall bladder, whose bitter content would ruin the meat. After severing the head, they fractured the skull to remove the brain. Meat, viscera, and brain were all eaten. Marrow was

Obr. 9. Titulní strana prvního reportu o existenci kuru (Gajdusek et Zigas 1957, ref. 12)



Obr. 10. Gajdusekův snímek z vesnice jižních Fore v roce 1957, dívka uprostřed snímku má na hlavě omentum (převzato z Gajdusek 2008, ref. 28)



Obr. 11. Náves ve vesnici západních Fore více než 50 let po zahájení Gajdusekova a Zigasova výzkumu (spoluautorka článku právě váhá, zda přijme pozvání obyvatel vesnice k obědi); foto ©Petr Kaňovský



sucked from cracked bones, and sometimes the pulverized bones themselves were cooked and eaten with green vegetables. In North Fore but not in the South, the corpse was buried for several days, then exhumed and eaten when the flesh had 'ripened' and the maggots could be cooked as a separate delicacy" (Lindenbaum, 1979).

Kuru „in natura“ poprvé viděli australští prospektori, jmenovitě Ted Ubank, v roce 1936. Koncem třicátých a začátkem čtyřicátých let minulého století se trvale zvyšuje počet zlatokopů, kteří navštívili severní hranici regionu, kde se kuru vyskytovalo, a nemocné viděli; zároveň detailně poznali praktiky ri-

tremities. Both involuntary tremor and ataxia increase, the tremors assuming a character typical of paralysis agitans, with exaggeration during voluntary motor activity or fatigue, subsidence during rest and disappearance during sleep. There is no evidence of pyramidal-tract damage. The reflex pattern usually remains normal, with no extensor plantar response or sustained ankle clonus, although occasional patients demonstrate a symmetrical hyperactivity of tendon jerks, and others show hypoactive responses. No sensory changes appear, nystagmus is not present, there is no greenish-yellow pigmentation at the sclero-



FIGURE 1. Location of the Kuru Region in the Southern Portion of the Eastern Highlands of New Guinea.

corneal border (Kayser-Fleischer rings), and the optic fundi remain normal. No evidence of systemic disease, particularly liver involvement, can be found.

Involuntary tremors, ataxia and inco-ordination continue to increase in severity for one to three months from their onset — an occasional case runs a more slowly progressive course — by which time the patient usually requires the support of a stick for walking. A month or two later the patient is no longer able to walk or stand at all without considerable support, and equilibrium in the sitting posture is soon thereafter impaired (Fig. 2 and 3). Intelligence remains normal during the early months of illness, but speech slowly becomes blurred and slurred and finally no longer intelligible. Together with this dysarthria, a

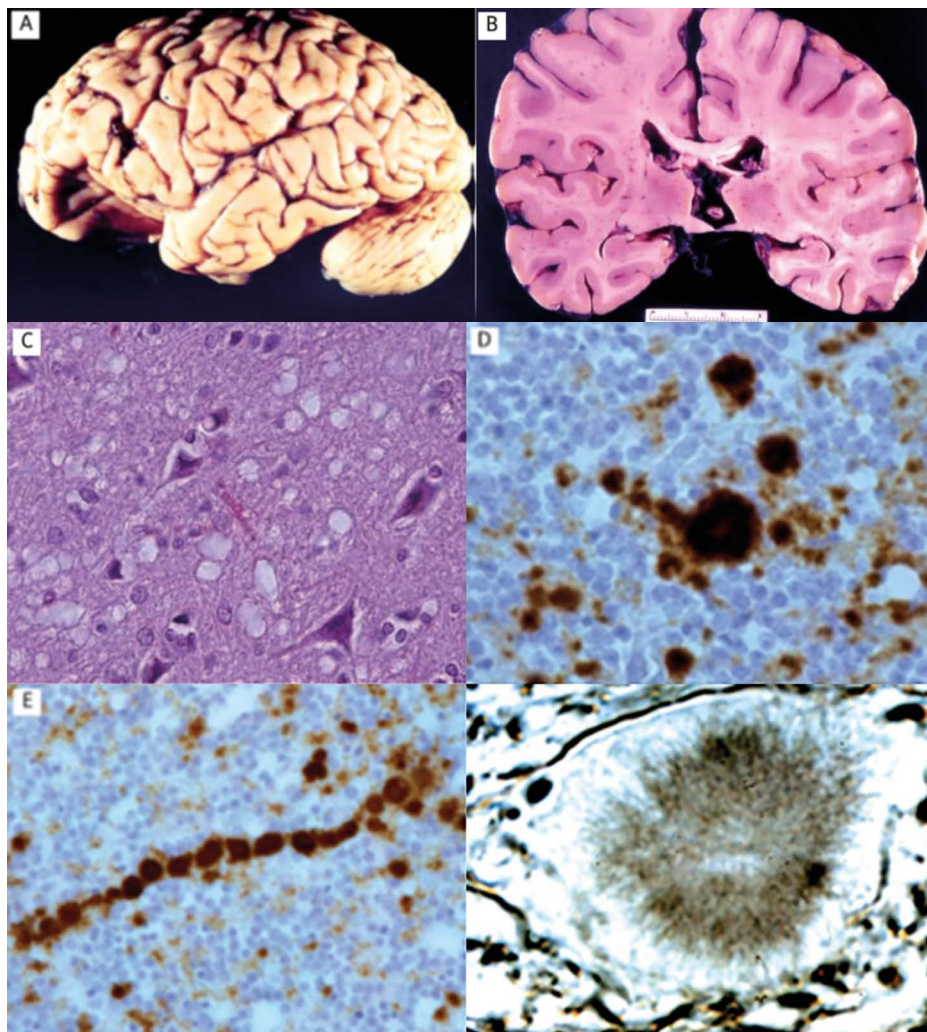
tuálního endokanibalismu. Antropologové, manželé Berndtovi, se setkali s nemocnými kuru v roce 1952 (Berndt, 1953). V roce 1955 referovali o existenci kuru australští vládní komisaři a v roce 1956 napsal do Port Moresby o kuru doktor Zigas; v roce 1957 potom spolu Gajdusekem zahájili systematický výzkum.

V šedesátých letech byl Gajdusek tázan, zda bylo již v padesátých letech předpokládáno, že vektorem kuru je zmíněný rituální endokanibalismus. Jeho odpověď byla tato: „Anyone would come to the conclusion that a disease endemic among cannibals must be spread by eating corpses“. Hypotéza o kanibalismu jako cestě přenosu nemoci nebyla

nikdy nijak zpochybňována a byla považována za důvěryhodnou, potvrzena byla ovšem až v roce 1965 přenosem kuru na šimpanzy. V kmeni Fore panovalo přesvědčení, že onemocnění kuru je výsledkem čarodějnictví. Pokud byl takový „čaroděj“ označen a „odhalen“, byl rituálně ubit a sněden. Vzhledem k tomu, že čarodějové bývali výlučně muži, srovnávala tato praktika mírně „sex ratio“ obětí kuru.

Gajdusek a Zigas o kuru informovali ihned po návratu z výpravy, článek vyšel 14. listopadu 1957 v New England Journal of Medicine. V článku Gajdusek uvádí, že původ kuru je naprosto nejasný, s výjimkou důvodné domněnky, že nemá postinfekční etiologii. Etiologie kuru tedy nebyla známa, ale environmentální přenos agens (dosud neznámého) byl předpo-

Obr. 12. Makroskopický obraz ozřejmuje povšechnou nespecifickou atrofii (A), která je patrná i na koronárním řezu v barvení hematoxylinem a eosinem (B). Mikroskopicky je v mozku ve standardním barvení patrná různě výrazná numerická atrofie regresivně změněných neuronů doprovázená reaktivní astroglíózou (C). Charakteristickým obrazem jsou různě početná amyloidová depozita – kuru plaky – pozitivní v průkazu patologické formy prionového proteinu (D), někdy s tendencí se lineárně šířit podél neuritu (E). Dystrofické neurity jsou patrné v okolí plak (F) (převzato z Hainfellner et al., Brain Pathol. 1997, a Liberski 2019, ref. 38)



kládán, stejně jako že se jedná o onemocnění infekční. Žádné nálezy, včetně patologických, v té době však nesvědčily pro přítomnost zánětu v nervové soustavě. Žádnou stopu nepřinesly ani genetické studie. Všechny pokusy o přenesení (inokulaci) kuru na obvyklá laboratorní zvířata byly neúspěšné.

V červenci 1959, když byl opět na výzkumu v novoguinejské džungli, dostal Gajdusek dopis od amerického veterináře, působícího v Anglii, Williama Hadlowa z Comptonu u Newbury v Berkshire. Doktor Hadlow v něm Gajduska informoval o analogiích mezi kuru a scrapie, progresivním neurodegenerativním onemocněním ovcí a koz, jež bylo endemické ve Spojeném království a bylo známo již od 18. století, a které se podařilo experimentálně přenést již v roce 1936: „I’ve been impressed

with the overall resemblance of kuru and an obscure degenerative disorder of sheep called scrapie [...]. The lesions in the goat seem to be remarkably like those described for kuru. However, aside from this aspect of the diseases, other features appear to have much in common. All this suggests to me that an experimental approach similar to that adopted for scrapie might prove to be extremely fruitful in the case of kuru. [...] because I’ve been greatly impressed by the intriguing implication, I’ve submitted a letter to The Lancet.“ Hadlow později zdůraznil, že jej na patologickém obraze kuru upoutaly zejména změny, které zaznamenal u scrapie před 40 lety: intracelulární vakuoly, které byly u scrapie popsány ve skutečnosti již Besnoitem et al. v roce 1898 (Hadlow, 1959).

Obr. 13. Historický snímek D. C. Gajduseka spolu s Evou Mitrovou a Michalem Drobným ve „staré“ posluchárně Neurologické kliniky JLF a UN v Martině v roce 1996, kdy byl Gajdusekovi udělen čestný doktorát UK v Bratislavě; foto © Egon Kurča



Obr. 14. Stanley Prusiner (uprostřed) po své přednášce o prionech na Heinrich-Heine Universität v Düsseldorfu v srpnu 2018 během své poslední návštěvy v Evropě před pandemií covidu-19 ©HHU Düsseldorf, Germany



Gajdusek v roce 1959 odpověděl toto: „As you may have been able to gather from our articles on kuru, we are pursuing the matter of possible infectious etiology extensively – I am, in fact, a virologist by training. However, we have thus far had poor luck with inoculation experiments and the possibility of doing more extensive inoculation work has, until now, been small. We are, however, proceeding accordingly at the present time and frozen and fresh material is being injected into a number of animal hosts during this year’s work on kuru. In your note to The Lancet, which I am deeply grateful to you for bringing to my attention, I note that you probably have not seen our extensive pathological description of kuru which includes some features which were little stressed in the report you have quoted.“ Po poukazu na podobnost se scrapie nabralo pátrání po příčině kuru již určitý směr. Vzhledem k tomu, že scrapie se opakovaně podařilo inokulací přenést z ovcí na jiné kopytníky, Gajdusek navrhl jako první model pro experimentální model kuru šimpanze, výsledky publikoval v letech 1966 a 1967 (Gajdusek et al., 1964; 1966; 1967). Potom následovaly úspěšné

experimenty s přenosem na další primáty (Gajdusek et Gibbs, 1971; 1972).

Kuru se neurologicky manifestovalo jako neodvratitelně fatální progresivní cerebelární ataxie doprovázená třesem trupu, choreou a athetózou s variabilní distribucí; klinická symptomatika a její progrese byly významně uniformní. Postiženy byly pouze ženy a děti. Kognitivní deteriorace nebyla většinou významněji přítomna, mírné známky kognitivní poruchy bývaly přítomny až v pozdních stadiích nemoci. Nápadné byly emoční změny: euforie a kompulzivní smích (což vedlo k označení nemoci také jako „*laughing death*“); výjimečně bývala přítomna deprese. Tři klinická stadia kuru byla označena v angličtině a pidgin takto: 1. ambulatorní – *wokabaut yet*; 2. sedavé – *sindaun pinis*; 3. terminální – *slip pinis*. Poměrně záhy bylo kuru také studováno patologicky. První report o morfologickém korelátu onemocnění publikovali Klatzo a Gajdusek již v roce 1959 (Klatzo et Gajdusek, 1959). Mírná atrofie a nevýrazné makroskopické změny byly v kontrastu s dramatickým mikroskopickým obrazem, zřetelná byla zejména různě výrazná numerická atrofie regresivně změněných neuronálních struktur, typicky v mozečku a bazálních gangliích. Patrná byla proliferace mikroglie a také výrazná reaktivní astroglie. Kolísavě nápadná spongiformní dystrofie se nelišila od případů Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci. Nápadným nálezem byla také přítomnost amyloidových depozit vytvářejících plaky různé velikosti oválného či kulovitěho tvaru s denzním jádrem a periferním „halo“. Tyto struktury se vyskytovaly zejména v mozečku a striatu, ale bylo možné je pozorovat s různou denzitou i v mozkové kůře, thalamu a v bazálních gangliích. Tyto plaky jsou histochemicky pozitivní v PAS, alcianové modři a konžské červeni, jen částečně při impregnaci solemi stříbra. Po objevu imunohistochemických metod byla prokázána depozita patologicky změněného prionového proteinu nejen v samotných plakách, ale i difúzně synapticky a perineuronálně; ultrastrukturální studie pomocí elektronové mikroskopie ukazují uspořádání amyloidních fibril v plakách s dystrofickými neurity cirkulárně v jejich okolí.

V roce 1961 Gajdusek na konferenci na Havaji pronesl přednášku s názvem „*Kuru*:

an appraisal of five years of investigation“. V rámci této přednášky konstatoval: „*In spite of all the genetic evidence, both the pathological picture and the epidemiological peculiarities of the disease persistently suggest that some yet-overlooked, chronic, slowly progressive, microbial infection may be involved in kuru pathogenesis... It continues to suggest the possibility that in man there may be infections analogous to the slow infections of the nervous system of animals which were intensively studied by Björn Sigurdsson, the Icelandic investigator who formulated the concept of slow virus infections...*“ Tato přednáška předešla výše zmíněný první průkaz možného přenosu na primáty o čtyři roky. Je rovněž zajímavým faktem, že prvním onemocněním, jehož patofyziologie byla přirovnávána ke kuru, byl Gerstmannův-Strausslerův-Scheinkerův syndrom popsaný v Rakousku Seitelbergerem již v roce 1961, Gajdusek s Neumanem ji zmínili již v práci z roku 1964 (Seitelberger, 1961; Neuman et al., 1964). První práce o úspěšném přenosu Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci mezi primáty (resp. na jiné primáty, jednalo se o šimpanze) byla publikována v roce 1968, a přelomový článek o „pomalé infekci“ jako příčině této choroby vyšel ve Science v roce 1969 (Gibbs et al., 1968; 1969). V této době již byla všechna tato podobná onemocnění považována za některou z forem „spongiformní encefalopatie“ (Gibbs et Gajdusek, 1971).

V roce 1974 byl Gajdusek za výzkum transmisních spongiformních encefalopatií nominován na laureáta Nobelovy ceny za medicínu a fyziologii, Karolinska Institutet spolu se Švédskou královskou akademií nominaci přijaly a Gajdusek Nobelovu cenu obdržel v roce 1976 (Gajdusek, 1977). V roce 1982 izoloval Stanley Prusiner agens, předpokládané Gajdusekem a Gibbem jako vektor spongiformních encefalopatií, a pojmenoval jej **prion** (Prusiner, 1982a; 1982 b). V roce 1997 obdržel za formulaci prionové teorie Nobelovu cenu za medicínu a fyziologii (Prusiner, 1998). V roce 2002 obdržel Nobelovu cenu za chemii Kurt Wüthrich, švýcarský chemik, který se věnoval zkoumání molekulárních struktur za použití magnetické rezonance, a pomocí této metody

detailně popsal mj. strukturu prionového proteinu (Wüthrich, 2003). A tak je kuru, bizarní endemické onemocnění kanibalů z novoguinejské Vysočiny, patrně jedinou chorobou na světě, na základě jejíhož výzkumu byly uděleny tři Nobelovy ceny.

Amyotrophic lateral sclerosis/ Parkinsonism – Dementia Complex (ALS/PDC) of West Papua

V roce 1962, když rozšiřoval území, na kterém pátral po přítomnosti kuru nebo dalších neurologických onemocnění, navštívil Gajdusek i jižní pobřeží Nové Guiney v oblasti západní poloviny ostrova, který tehdy náležel Nizozemí. V rámci komunisty globálně mohutně podporovaného osvobozenického a dekolonizačního procesu, kdy se Nizozemí vzdalo svých asijských kolonií, připadla podivuhodně tato část ostrova novodobým kolonizátorům: Indonésii. Nyní se nazývá West Papua – Irian Jaya.

Gajdusek v té době již věděl o endemickém výskytu ALS/PDC komplexu na ostrově Guam, a místními orgány provincie Irian Jaya byl zpraven o výskytu podobného onemocnění na území obývaném kmeny Jakai a Ayuju, v pidgin bylo onemocnění označováno jako „*lumpu*“. Gajdusek se výzkumu ALS/PDC na Irian Jaya věnoval celkem 18 let. Dohromady 6 výzkumných výprav do této jižní části Nové Guiney se uskutečnilo v letech 1962–1980 (1962, 1974, 1976, 1978, 1979 a 1980), Gajdusek zde zkoumal toto onemocnění v populaci čítající celkem 7 000 příslušníků obou kmenů. Během výprav identifikovali extrémně vysokou incidenci amyotrofické sklerózy (ALS) a Parkinsonovy nemoci (PD), anebo kombinace obou poruch samostatně nebo s demencí (PD/D). Prevalence ALS byla 100× vyšší než v běžné evropské nebo americké populaci. Celkem identifikovali 97 nemocných s ALS, 17 nemocných s PD, 86 nemocných s kombinací ALS/PD a 17 nemocných s kombinací PD/D. O výsledcích prvního výzkumu informoval Gajdusek hned v roce 1963 v článku uveřejněném v New England Journal of Medicine, tehdy však pouze o existenci ALS; jiné fenotypy této endemické neurodegenerace při první výpravě neviděl (Gajdusek, 1963). Parkinsonský fenotyp „*lumpu*“ a fe-

notyp se symptomatikou parkinsonismu a demence identifikovali se Salazarem až při výpravách v sedmdesátých letech dvacátého století (Gajdusek et Salazar, 1982). Gajdusekova skupina věnovala také velkou pozornost pátrání po původu těchto endemických neurodegenerativních onemocnění. Znali tzv. cykasovou teorii z ostrova Guam a japonského poloostrova Kii, ale zjistili, že domorodci cykas neznají; ani oni sami na území obou kmenů žádné cykasy neobjevili. Pátrali tedy po přítomnosti jiné neurotoxické noxy, především zkoumali obsah různých látek v půdě a ve vodě místních řek. Nenalezli však žádný důvěryhodný důkaz o přítomnosti specifické noxy.

O velké důkladnosti a pečlivosti, s jakými Gajdusekův tým dokumentoval klinické charakteristiky „lumpu“, svědčí tabulky, které tvořily součást seminální práce o „lumpu“, publikované v *Neurology* v roce 1982. Mimořádná pozornost byla věnována důkladnému klinickému vyšetření, jak je patrné ze sloupce Ver., prakticky všechny pacienty (v tomto případě s fenotypem PDD) vyšetřoval Gajdusek osobně (Gajdusek et Salazar, 1982). V letech 1987 a 1990 pátral po příčině „lumpu“ v jihovýchodní části Irian Jaya tým Petera Spencera a Valerie Palmer, renomovaných neurotoxikologů z Portlandu. V rámci tohoto neurotoxikologického výzkumu prováděli i konfirmační epidemiologickou studii prevalence a incidence ALS/PDC ve stejné oblasti jako Gajdusekova skupina, tj. v povodí řeky Digul a jejích přítoků Mappi, Obaa, Edera, Bangi, Passue, Dumut, Sebu a Kia. Portlandský tým se už cíleně soustředil na přítomnost známých neurotoxických nox, jako je přítomnost rostlin z čeledi *Annonaceae* sp. a *Cycas* sp. (Spencer et al., 1987). Překvapivě však portlandský tým zjistil, že prevalence a incidence „lumpu“ v dané oblasti doznala významných změn ve srovnání s lety, kdy ve stejné oblasti a stejných vesnicích prováděl průzkum Gajdusekův tým. Tento výrazný pokles obou parametrů dávali do souvislosti se dvěma faktory: politikou „přesídlení“ indonéské vlády, která obměnila složení obyvatelstva těchto vesnic, a ústupem praktik lidového léčitelství, ke kterým patřila lokální léčba otevřených ran obklady z kůry či dužiny cykasů, na rozdíl od Gajduseka totiž objevili v oblasti cykasy. Jak píše Spencer, byli domorodci přímo dovedeni v hloubi pralesa k mohutnému cykasu, o kterém domorodci

údajně věděli, že jeho semena jsou jedovatá. Výše zmíněná hypotéza byla Spencerem formulována v roce 2005 a beze změny ji zastává dodnes (Spencer et al., 2005).

Pravděpodobně však nejdůkladnějším a nejvíce systematickým výzkumem skutečného stavu prevalence a incidence „lumpu“ na jihovýchodě Nové Guiney prováděl japonský tým z Kyota, jehož výpravy do oblasti proběhly v letech 2001–2012. Tento tým replikoval metodologii Gajdusekových studií a výzkum probíhal v identických vesnicích v oblasti. Autoři potvrdili Spencerem udávaný pokles incidence a prevalence „lumpu“, jež však i tak byly u obou fenotypů (ALS i PD/D) výrazně vyšší než je globální průměr v běžné populaci. Nepotvrdili (i při cíleném dotazování) Spencerem udávanou praktiku lidového léčitelství za použití dužiny cykasových plodů; zda pozorovali ve volné přírodě cykasové rostliny, neuvádějí (Okumiya et al., 2014). Spencer výsledky skupin z Kyota komentoval v rozsáhlém review, kterým zavedl zastřešující termín „Western Pacific ALS/PDC“, a snesl další důkazy o vzájemném vztahu expozice cykasovým toxinům a neurodegenerace (Spencer, 2022). Gajdusek reagovat nemohl, neboť v době publikace výsledků japonských „survey“ byl již šest let po smrti.

Hošíci

V roce 1996 byl Gajdusek v USA obviněn z pohlavního zneužívání mladistvých, kterého se měl dopouštět na chlapcích, které přivázel ze svých výprav na Novou Guineu. Celkem v Tichomoří adoptoval 55 dětí (52 chlapců a 3 dívky), kterým poskytl ubytování ve svém domě a vzdělání na amerických školách. Z 52 hochů svědčil proti Gajdusekovi jeden.

V režimu „*plea bargain*“ byl Gajdusek odsouzen na 18 měsíců do vězení „minimum security prison“, a v takovémto zařízení u Baltimore strávil většinu let 1997 a 1998, po propuštění ihned odcestoval do Evropy. Léta trávil v Amsterdamu, zimy v norském Tromsø. Udržoval velmi cílý korespondenční styk s kolegy ze „starých dob“, několik měsíců trávil každý rok cestováním a přednášením v Číně. Celou dobu evropského exilu si dopisoval s Oliverem Sacksem, s frekvencí jednoho dopisu týdně (Sacks, 2009).

Gajdusek zemřel ve svém hotelovém pokoji v Tromsø pravděpodobně 12. prosince 2008, jeho tělo bylo personálem nalezeno o dva dny později.

Post skriptum

Gajdusekova příslušnost do slovenského (a nepochybně i československého) „vědecko-společenského“ okruhu byla otevřeně vítána prakticky po celou dobu jeho vědecké kariéry. Jeho spolupracovníky se stali Larisa Červenáková, původně pracovnice Slovenské akademie věd (Červenáková et al., 1998), a mezinárodně uznávaný neurovědec českého původu Jiří Šafář, který po skončení Gajdusekovy odborné kariéry zamířil za Stanleyem Prusinerem do Kalifornie (Safar et al., 1993). V roce 1996 udělila (na návrh Jesseniovej lékařské fakulty, který iniciovali prof. Drobný a dr. Mitrová) Gajdusekovi čestný doktorát Univerzity Komenského v Bratislavě (Značka -am- 2008).

Gajdusekův životopisec, profesor psychiatrie na Columbia University Robert Klitzman, který byl Gajdusekovým doktorandem na Nové Guineji (Klitzman et al., 1984; Klitzman, 2001), řekl Donaldu McNeilovi, autorovi Gajdusekova nekrologu v *New York Times*, že „jeho (Gajdusekův) mozek pracoval rychleji a na mnohem vyšší úrovni, než u kohokoliv jiného, koho jsem v životě potkal“ (McNeil, 2008).

Jaap Goudsmit v nekrologu uveřejněném v *Nature* použil pro Gajduseka slova „nejbizarnější z potulných lovců mikrobů“ (Goudsmit, 2009). Oliver Sacks označil Gajduseka za „jednoho z nejmimořádnějších lékařů – přírodovědců našich dob“ (Sacks, 2009).

Nedlouho před smrtí Gajdusek souhlasil s osobním interview pro film, který pro BBC4 natáčel švédský režisér Bosse Lindquist; premiéra díla s názvem „*The Genius and The Boys*“ proběhla až po Gajdusekově skonu 1. června 2009. Celý film lze (po přihlášení) shlédnout na YouTube na odkazu <https://www.youtube.com/watch?v=4Ox-ppDxzSww>.

Poděkování

Autoři děkují za poskytnutí informací a za laskavou recenzi pracovní verze textu prof. Dr. Jirimu Safarovi z Case Western Reserve University v Clevelandu, USA.

LITERATURA

1. Aguzzi A, Heikenwalder M. Prion diseases: cannibals and garbage piles. *Nature*. 2003;423:127-129.
2. Alpers MP, Gajdusek DC. Changing pattern of kuru: epidemiological changes in the period of increasing contact of the Fore people with western civilization. *Am J Trop Med Hyg*. 1965;14:852-879.
3. Alpers MP. The epidemiology of kuru: monitoring the epidemic from its peak to the end. *Phil Trans R Soc B*. 2008;363:3707-3713.
4. Asher DM. Kuru: memories of the NIH years. *Phil Trans R Soc B*. 2008;363:3618-3625.
5. Beasley A. Frontier journals. Fore experiences on the kuru patrols. *Oceania*. 2009;79:34-52.
6. Beasley A. Frontier Science: the early investigation of kuru in Papua New Guinea. In: Dew K, Fitzgerald R (eds.). *Challenging Science: Issues in New Zealand*. Palmerston North, New Zealand, Dunmore Press. 2004:146-166.
7. Beasley A. Kuru truths: obtaining Fore narratives. *Field Methods*. 2006;18:21-42.
8. Beasley A. Richard Hornabrook's first impressions of kuru and Okapa. *Phil Trans R Soc*. 2008;363:3626-3627.
9. Bennett JH, Rhodes FA, Robson HN. Observations on kuru. I. A possible genetic basis. *Australas Ann Med*. 1958;7:269-275.
10. Bennett JH, Rhodes FA, Robson HN. A possible genetic basis for kuru. *Am J Hum Genet*. 1959;11:169-187.
11. Berndt RM. Reaction to contact in the eastern highlands of New Guinea. *Oceania*. 1953;24:190-228.
12. Cervenáková L, Goldfarb LG, Garruto R, et al. Phenotype-genotype studies in kuru: implications for new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:13239-13241.
13. Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. The endemic occurrence of „kuru“ in the native population. *New Engl J Med*. 1957;257:974-978.
14. 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 Papua. *Am J Med*. 1959;26:442-469.
15. Gajdusek DC, Zigas V. Studies of kuru. I. The ethnologic setting of kuru. *Am J Trop Med Hyg*. 1961a;10:80-91.
16. Gajdusek DC, Zigas V, Baker J. Studies on kuru. III. Patterns of kuru incidence: demographic and geographic epidemiological analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 1961b;10:599-627.
17. Gajdusek DC, Reid HL. Studies of kuru. IV: The kuru pattern in Moke, a representative Fore village. *Am J Trop Med Hyg*. 1961c;10:628-638.
18. Gajdusek DC. Motor-neuron disease in natives of New Guinea. *N Engl J Med*. 1963 Feb 28;268:474-6.
19. Gajdusek DC, Gibbs CJ. Attempts to demonstrate a transmissible agent in kuru, amyotrophic lateral sclerosis, and other sub-acute and chronic system degenerations of man. *Nature*. 1964;204:257-259.
20. Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers MP. Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature*. 1966;209:794-796.
21. Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Alpers PM. Transmission and passage of experimental kuru to chimpanzees. *Science*. 1967;155:212-214.
22. Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. Transmission of two subacute spongiform encephalopathies of man (kuru and Creutzfeldt-Jakob disease) to New World monkeys. *Nature*. 1971;230:588-591.
23. Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. Transmission of kuru from man to Rhesus monkeys (Macaca mulatta) 8.1/2 years after inoculation. *Nature*. 1972; 351.
24. Gajdusek DC. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru In: Les Prix Nobel en 1976. Nobel Fdn PA Norstedt & Soner, Stockholm 1977; pp. 167-216.
25. Gajdusek DC. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru (Nobel lecture). *Science*. 1977;197:943-960.
26. Gajdusek DC, Farquhar J (eds.). Kuru. Early letters and fieldnotes from the collection of D. Carleton Gajdusek. Raven Press, New York 1981.
27. Gajdusek DC, Salazar AM. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonian syndromes in high incidence among the Auyu and Jakai people of West New Guinea. *Neurology*. 1982;32(2):107-26.
28. Gajdusek DC. Early images of kuru and the people of Okapa. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008;363(1510):3636-43.
29. Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Asher DM, et al. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to chimpanzee. *Science*. 1968;161:388-389.
30. Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC. Infection as the etiology of spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *Science*. 1969;165:1023-1025.
31. Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC. Transmission and characterization of the agents of spongiform virus encephalopathies: kuru, Creutzfeldt-Jakob disease, scrapie and mink encephalopathy. In: *Immunological Disorders of the Nervous System*. Ass Res Nerv Mental, Dis. 1971;49:383-410.
32. Goudsmit J. Daniel Carleton Gajdusek (1923–2008). *Nature*. 2009;457:394.
33. Hadlow WJ. Scrapie and kuru. *Lancet*. 1959;2:289-290.
34. Klatzo I, Gajdusek DC. Pathology of kuru. *Lab Invest*. 1959;8:799-847.
35. Klitzman RL, Alpers MP, Gajdusek DC. The natural incubation period of kuru and the episodes of transmission in three clusters of patients. *Neuroepidemiology*. 1984;3:3-20.
36. Klitzman R. The trembling mountain: a personal account of kuru, cannibals and mad cow disease. Perseus Publishing, Cambridge, Mass., 1998.
37. Liberski P. Kuru: a journey back in time from Papua New Guinea to the Neanderthals' extinction. *Pathogens*. 2013;2:472-505.
38. Liberski PP, Gajos A, Sikorska B, Lindenbaum S. Kuru, the first human prion disease. *Viruses*. 2019;11:232.
39. Lindenbaum S. Understanding kuru: the contribution of anthropology and medicine. *Phil Trans R Soc B*. 2008;363:3715-3720.
40. Lindenbaum S. Kuru sorcery. Disease and danger in the New Guinea Highlands, Mayfield Publishing Company, Palo Alto 1979.
41. Lindenbaum S. Kuru, prions, and human affairs. *Annu Rev Anthropol*. 2001;30:363-385.
42. Lindenbaum S. Thinking about cannibalism. *Annu Rev Anthropol*. 2004;33:475-498.
43. Mathews JD. A transmission model for kuru. *Lancet*. 1967a;285:821-825.
44. Mathews JD. The epidemiology of kuru. *Papua new Guinea Med J*. 1967 b;10:76-82.
45. Matthews JD, Glasse RM, Lindenbaum S. Kuru and cannibalism. *Lancet*. 1968;292:449-452.
46. McNeil DG. D. Carleton Gajdusek, who won Nobel for work on brain disease, is dead at 85. NY Times 2008, Dec 15.
47. Okumura K, Wada T, Fujisawa M, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism in Papua, Indonesia: 2001-2012 survey results. *BMJ Open*. 2014;4:e004353.
48. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*. 1982;216:136-44.
49. Prusiner SB, Gajdusek DC, Alpers MP. Kuru with incubation periods exceeding two decades. *Ann Neurol*. 1982;12:1-9.
50. Prusiner SB. Prions (Nobel lecture). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(23):13363-83.
51. Roos R. Daniel Carleton Gajdusek (1923–2008). *Proc Am Philos Soc*. 2015;159:97-106.
52. Sacks OD. Carleton Gajdusek, MD (1923–2008). *Arch Neurol*. 2009;66:676-677.
53. Safar J, Roller P, Gajdusek DC, Gibbs CJ. Thermal stability and conformational transitions of scrapie amyloid (prion) protein correlate with infectivity. *Protein Sci*. 1993;2:2206-2216.
54. Seitelberger F. Eigenartige familiar-hereditäre Krankheit des Zentralnervensystems in einer niederösterreichischen Sippe. *Wien Klin Wochenschr*. 1962;74:687-691.
55. Spencer PS, Palmer VS, Herman A, Asmedi A. Cycad use and motor neuron disease in Irian Jaya. *Lancet*. 1987;330:1273-1274.
56. Spencer PS, Palmer VS, Ludolph AC. On the decline and etiology of high-incidence motor system disease in West Papua (Southwest New Guinea). *Mov Disord*. 2005;20(suppl. 12):S119-S126.
57. Spencer PS. Parkinsonism and motor neuron disorders: lessons from Western Pacific ALS/PDC. *J Neurol Sci*. 2022;433:120021.
58. Tower DB. D. Carleton Gajdusek, M.D. – Nobel Laureate in Medicine for 1976. *Arch Neurol*. 1977;34:205-208.
59. Wüthrich K. NMR studies of structure and function of biological macromolecules (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl*. 2003;42(29):3340-63.
60. Zigas V, Gajdusek DC. Kuru. Clinical study of a new syndrome resembling paralysis agitans in natives of the eastern Highlands of Australian new Guinea. *Med J Australia*. 1957;44:745-754.
61. Zigas V, Gajdusek DC. Kuru. Clinical, pathological and epidemiological study of a recently discovered acute progressive degenerative disease of the central nervous system reaching „epidemic“ proportions among natives of the Eastern Highlands of New Guinea. *PNG Med J*. 1959;3:1-31.
62. Značka -am-. Slávny aj nechcený. Zomrel nobelista so slovenskými koreňmi. Pravda, Bratislava, 19. 12. 2008.