

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 spajovanie úsekov RNA a štandardne vzniká PrP ako polypeptíd 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

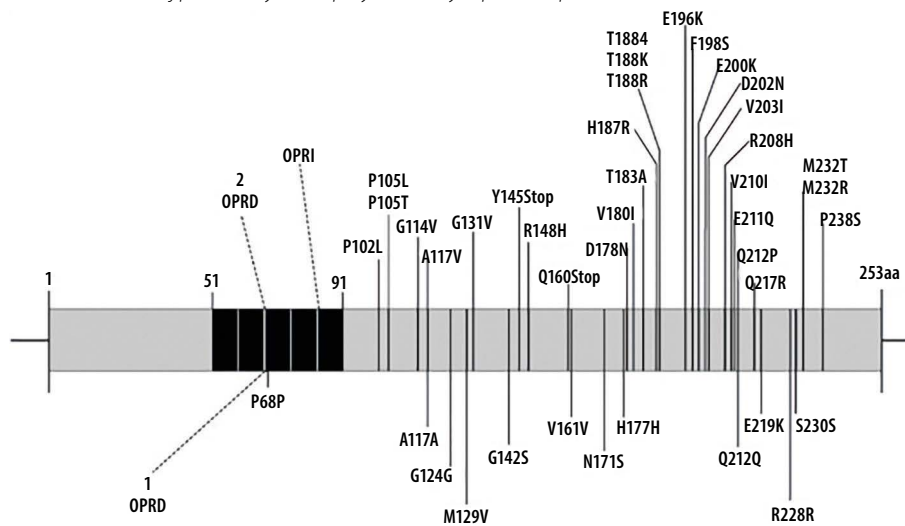
a množstvo PrP^{Sc} rastie geometrickým radom (Joshi et Ahuja, 2023). Proces konverzie sa môže spustiť vniknutím nadprahového množstva PrP^{Sc} do zdravého organizmu (najnižšia prahová dávka je pri priamej intracerebrálnej inokulácii). Konverzia na PrP^{Sc} je možná aj extracerebrálne (sekundárne lymfatické orgány, krv, svaly). PrP^{Sc} sa šíri v organizme centripetálnym smerom, do CNS aj periférnym nervovým systémom. Druhou možnosťou sú mutácie *PrP* génu, ktoré podmieňujú 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 (vrodenná 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 (amyo-trofická 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. Schematické zobrazenie PrP^C a PrP^{Sc} (upravené podľa <https://www.shutterstock.com/image-vector/prion-composed-protein-misfolded-form-prions-126252041>)

