

# Je Alzheimerova choroba infekční?

PRIONY, AMYLOID  
A NEUROFIBRILÁRNÍ KLUBKA

**Mezi deseti hlavními příčinami úmrtí je Alzheimerova choroba jediným onemocněním, kterému dosud nelze předcházet, nelze ho vyléčit a ani významně zpomalit.**

text **MARTIN BALAŠTÍK**

**ALZHEIMEROVA CHOROBA** je podle celosvětových statistik nejčastějším neurodegenerativním onemocněním, jehož prevalence se obzvláště ve vyspělých zemích vzhledem ke stárnutí populace neustále zvyšuje. V USA je touto chorobou postizen každý devátý člověk nad 65 let (ženy 2krát častěji než muži), nad 85 let je to již plná třetina populace a je celkově 6. nejčastější příčinou úmrtí. V ČR je prevalence této choroby sice nižší než v rozvinutých západních zemích (onemocní každý třináctý nad 65 let a každý pátý nad 80 let), nicméně tato čísla se rychle přibližují hodnotám západních zemí. Jde tedy o jeden z nejvýznamnějších zdravotních, sociálních a ekonomických problémů rozvinutých zemí.

Základními histopatologickými znaky Alzheimerovy choroby jsou přítomnost extracelulárních amyloidových (senilních) plaků a intracelulárních neurofibrilárních klubek v mozcích pacientů. Jejich detekce se dodnes používá k post mortem diagnóze Alzheimerovy choroby. Amyloidové plaky jsou tvořeny agregáty amyloidového  $\beta$  peptidu ( $A\beta$ ) a neurofibrilární klubka obsahují z největší části hyperfosforylovaný protein tau. I přes intenzivní studium amyloidových plaků

a neurofibrilárních klubek v posledních desetiletích však jejich role v Alzheimerově chorobě není stále zcela jasná. Zároveň se množí data, která poukazují na to, že peptid  $A\beta$  i protein tau mají vlastnosti prionů.

Priony (proteinové infekční částice) byly prvně popsány Stenlyem Prusinerem v roce 1982 jako původce spongiformní encefalopatie (název odvozen od pórovité struktury postižených mozků připomínající houbu). Prusiner ukázal, že priony jsou ve své podstatě chybně poskládané izomery tělu vlastních proteinů (PrP – „prion protein“), které se „množí“ tím, že mění skládání (konformaci) zbývajících, správně poskládaných izomerů. Změna konformace proteinu PrP vede k jeho agregaci v mozcích infikovaných jedinců, vzniku prionových plaků, pórovatění mozku a neurodegeneraci. Kromě skotu způsobují priony infekční spongiformní encefalopatie s podobnými histopatologickými znaky i u dalších savců (např. scrapy u ovcí, Creutzfeldtova-Jacobova choroba a kuru u lidí). Kvůli sekvenční homologii proteinů PrP je infekce navíc přenosná i mezidruhově. Protein PrP byl prvním proteinem, u něhož byla demonstrována funkce prionu, ukazuje se však, že vlastnosti prionů mohou mít i další proteiny spojené

se vznikem jiných neurodegenerativních onemocnění, např. již zmiňované proteiny  $A\beta$  a tau v případě Alzheimerovy choroby.

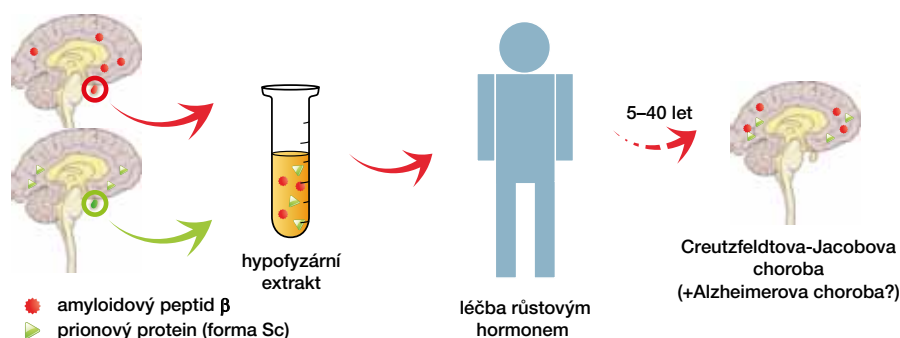
V prvé řadě se prokázalo, že injekce proteinového homogenátu mozku pacientů s Alzheimerovou chorobou do mozku primátů u nich vyvolává vznik amyloidových plaků  $A\beta$  peptidu, podobně jak to bylo ukázáno u spongiformních encefalopatií a prionových plaků. Další podporu získala prionová hypotéza za pomoci zvířecích transgenických modelů (myš nebo potkan) produkujících lidskou formu amyloidového prekurzorového proteinu (což je prekurzor  $A\beta$  peptidů). Injekce patogenních  $A\beta$  peptidů (ať již izolovaných z mozků, či syntetických) do těchto modelů u nich vyvolala tvorbu časných amyloidových plaků, i když za normálních okolností se u nich senilní plaky netvoří (nebo se začínají tvořit ve významně starším věku). Zdá se tedy, že injikované patologicky poskládané  $A\beta$  peptidy mohou plnit funkci „krystalizačních jader“, která inicializují tvorbu plaků podobně, jako to bylo ukázáno v případě aberantně skládaného proteinu PrP u spongiformních encefalopatií.

Transgenní zvířecí modely hrály klíčovou roli i při analýze prionové povahy proteinu tau, jenž tvoří vnitrobuněčná neurofibrilární klubka u pacientů s Alzheimerovou chorobou. I zde intracerebrální injekce minimálního množství mutantní, snadno agregující formy proteinu tau (mutace P301S) iniciovala u transgenických myší exprimujících lidský protein tau tvorbu neurofibrilárních klubek, která se u nich jinak spontánně nevytvorí.

Tato data naznačují, že oba hlavní histopatologické znaky Alzheimerovy choroby by mohly být výsledkem přenosu prionů tau a  $A\beta$  – „zárodků“ špatně skládaného peptidu tau a  $A\beta$ . Argumentem proti těmto závěrům však je, že výše zmíněná data byla získána za použití zvířecích modelů Alzheimerovy choroby, jež však ani v jednom případě tuto chorobu zcela nekopírují.

Výsledky několika nedávno publikovaných prací však poukazují na to, že k přenosu minimálně amyloidových plaků by mohlo docházet i u lidí. Tato data jsou založena na post mortem analýze mozků pacientů s Creutzfeldtovou-Jacobovou chorobou,

**MARTIN BALAŠTÍK, Ph.D., (\*1975)** vystudoval neurovědy na Univerzitě Georga Augusta v Göttingenu a sedm let působil na Harvardově univerzitě v Bostonu. Od r. 2014 je vedoucím oddělení molekulární neurobiologie ve Fyziologickém ústavu AV ČR, v. v. i., ([www.fgu.cas.cz/departments/molekularni-neurobiologie](http://www.fgu.cas.cz/departments/molekularni-neurobiologie)).

**MOŽNÝ PŘENOS prionů PrP a  $A\beta$  při léčbě růstovým hormonem izolovaným z kontaminovaných hypofyzárních extraktů v letech 1958–1985.**



# Skrytý život hvězdnatek

text **MICHAL HRONEŠ A MARTIN DANČÁK**

**KDYŽ BRITSKÝ LÉKAŘ** a přírodovědec William Griffith našel v roce 1834 u města Pala na jižním pobřeží Barmy v podrostu bambusového lesa zvláštní nezáživnou rostlinu zcela nepodobnou čemukoliv, co botanika dosud znala, zřejmě si hned uvědomil, že se stal objevitelem nového rodu. Rostlinu pojmenoval *Thismia* na počest anglického rostlinného anatoma Thomase Smithe.

U nás ve střední Evropě je to rostlina zcela neznámá, a tak nikoho nepřekvapí, že dosud nedostala ani české jméno. Přesto je to rod pro českou botaniku významný, protože naši botanici v tropických deštných lesích Bornea dosud objevili a vědecky popsali už tři jeho druhy (viz obrázky na protější straně). Protože latinské jméno nelze do češtiny přeložit a ani jeho počestněná forma by nezněla dobře, rozhodli jsme se pro rod *Thismia* navrhnout české jméno hvězdnatka a pro čeleď Thismiaceae jméno hvězdnatkovité.

Toto jméno odkazuje na stavbu květu, který u mnoha druhů při pohledu shora připomíná troj- nebo šesticípou hvězdu.

Hvězdnatky jsou rostliny velmi zvláštního vzhledu. Jsou to obvykle velice drobné, nezelené jednoděložné byliny s relativně velkými květy. Protože postrádají chlorofyl, a nejsou tedy schopné fotosyntézy, získávají organické látky z houbových vláken rostoucích v okolním substrátu. Tento jev se odborně nazývá mykoheterotrofie, a protože jde v podstatě o „krádež“, lze jej považovat za určitou formu parazitismu.

Květy hvězdnatek jsou na první pohled neobvyklé. Vzhledem k zjednodušení ostatních částí těla mají překvapivě složitou stavbu, ta má ale velice jednoduché vysvětlení. Jde o důmyslný způsob, jak provést opylovače květem, a přitom zabránit opylení vlastním pylem. Květ působí jako jakýsi jednosměrný tunel znemožňující pohyb opylovačů, drobných mušek, jiným směrem než kupředu, nejdříve kolem blizny a až poté kolem prašníků. Pokud si opylovač nese s sebou pyl z předchozího květu, zanechá jej na blizně, po cestě ven

nabere nový, který může znovu přenést do jiného květu.

Hvězdnatky jsou rostliny extrémně vzácné. Většina z více než šedesáti dnes známých druhů byla v přírodě spatřena pouze jednou, a to v okamžiku jejich objevení. Mnoho druhů je také známo pouze z jediného místa. A často je obtížné je vůbec najít, i když se pohybujeme přímo na lokalitě jejich výskytu, protože vytvářejí nadzemní části (a pouze tehdy si jich všimneme) jen po určitou, obvykle nejlhčí část roku.

Hvězdnatky vyhledávají nejčastěji primární tropické deštné lesy, v jejichž temném podrostu se jim daří také díky nezávislosti na světle. Najdeme je tedy především v tropických oblastech jihovýchodní Asie a Jižní Ameriky, některé druhy však rostou v subtropích i mírném pásmu Japonska nebo Austrálie. Jeden výjimečný druh *Thismia*

**MICHAL HRONEŠ** (\*1987) vystudoval botaniku na Přírodovědecké fakultě UP v Olomouci, kde v současné době dokončuje doktorské studium a působí jako lektor na katedře botaniky. Zabývá se především biosystematikou a evolučními procesy v různých skupinách vyšších rostlin.



**MARTIN DANČÁK** (\*1974) vystudoval botaniku a ochranu a tvorbu životního prostředí na Přírodovědecké fakultě UP v Olomouci, kde působí jako odborný asistent na katedře ekologie a životního prostředí. Zabývá se taxonomií, chorologií a biodiverzitou vyšších rostlin.



**A.** Zatím nejnovějším přírůstkem do rodiny hvězdnatek je drobná, jen do 5 cm vysoká *Thismia inconspicua*; **B.** a **C.** *Thismia hexagona*, druh, který jsme objevili v roce 2013, stál na počátku našeho zájmu o hvězdnatky. Své druhové jméno druh dostal podle nápadného šestiúhelníkovitého prstence lemujícího ústí květní trubky (*hexagona* = šestiúhla); **D.** Velmi tmavě zbarvené květy druhu *Thismia brunneomitra* připomínají mitru (biskupskou čepici).

Snímky A, C - Michal Sochor; snímek B - Michal Hroneš; snímek D - Ondřej Popelka

*americana* byl nalezen dokonce v okolí Chica-ga v USA, ale naposledy byl pozorován v roce 1916, přesně před 100 lety.

S postupující masivní devastací tropických deštných lesů kvůli těžbě dřeva nebo pěstování palmy olejné, především v jihovýchodní Asii, nenávratně zmizelo už mnoho druhů rostlin, aniž byly kdy objeveny a vědecky popsány, hvězdnatky nevyjímaje. Ty, které dnes známe, jsou jen zlomkem skutečného počtu a nikdy se nedovíme, kolik jich opravdu existuje (existovalo).

Naši pozornost si tedy zaslouží nejen jako ohrožené rostliny se zvláštním vzhledem i biologií, ale také proto, že obvykle dobře ukazují na vysokou kvalitu primárního tropického lesa. Doufejme, že se co nejvíc těchto drobných, ale nesmírně zajímavých rostlin podaří objevit a vědecky popsat dřív, než zcela nepoznány navždy se svým biotopem zmizí. ●

více k tématu na [www.vesmir.cz](http://www.vesmir.cz)

kteří se nakazili priony PrP při lékařských zákrocích po použití kontaminovaných vzorků. V prvním případě šlo o léčbu růstovým hormonem, který se v letech 1958–1985 extrahoval z hypofýz kadáverů (viz obr.),<sup>1</sup> v druhé studii šlo o pacienty nakažené při neurochirurgických operacích v osmdesátých letech a na počátku let devadesátých, po aplikaci mozkových plen získaných opět z kadáverů.<sup>2</sup> U určitého počtu těchto pacientů došlo k nákaze priony PrP a rozvinutí Creutzfeldtovy-Jacobovy choroby. Detailní analýza mozků těchto pacientů (stáří 28–63 let) však zároveň odhalila zvýšený výskyt amyloidní angiopatie a amyloidových plaků (50–71 %, v jednotlivých studiích). Tyto patologické znaky jsou obvykle svázané s Alzheimerovou chorobou, která je však v této věkové skupině velmi vzácná a i u pacientů se spontánní formou Creutzfeldtovy-Jacobovy choroby je její četnost výrazně nižší (4–11 %). Tato data naznačují, že spolu s priony PrP mohly být při lékařských zákrocích přeneseny i zárodky amyloidových plaků. Možnost přenosu Alzheimerovy choroby však prokázána nebyla: Jednak při autopsiích nebyla detekována ani v jednom případě přítomnost neurofibrilárních klubek, druhého znaku Alzheimerovy choroby, jednak ani jeden z pacientů netrpěl příznaky typickými pro Alzheimerovu chorobu. Vzhledem k tomu, že však příčinou úmrtí všech těchto pacientů byla Creutzfeldtova-Jacobova choroba, není možné vyloučit, že by se u nich později tau patologie a příznaky Alzheimerovy choroby též neprojevíly.

Přes množství studií ukazujících přenos amyloidové a tau patologie u zvířecích modelů je tedy nutné říci, že dosud neexistují data, která by dokazovala infekčnost Alzheimerovy choroby. Její přenos např. krevními transfuzemi v epidemiologických studiích též nebyl potvrzen. Nová data však poukazují na možný přenos a indukci A $\beta$  patologie z kontaminovaných vzorků, jež by teoreticky mohla vést k Alzheimerově chorobě. Další výzkum by měl být zaměřen tímto směrem. Vzhledem k tomu, že Alzheimerova choroba je mnohem častější než Creutzfeldtova-Jacobova choroba a léčba růstovým faktorem byla aplikována relativně velkému počtu pacientů (odhaduje se okolo 30 000), bude nutné sledovat četnost Alzheimerovy choroby i u těch pacientů, kteří nebyli po aplikaci růstového faktoru infikováni Creutzfeldtovou-Jacobovou chorobou. Kvůli neexistenci dobrých zvířecích modelů Alzheimerovy choroby a její převažující sporadické formě u lidí však nové studie poskytují do značné míry jedinečná data, velmi přínosná pro naše chápání A $\beta$  patologie a mechanismů přenosu zárodků neurodegenerativních onemocnění. ●

1) Zane Jaunmuktane et al., Nature, DOI: 10.1038/nature15369.

2) K. Frontzek et al., DOI: 10.4414/sm.w.2016.14287.