

Dr. STANLEY B. PRUSINER - NOSITEL NOBELOVY CENY ZA MEDICÍNU ZA ROK 1997

MUDr. Stanley B. Prusiner (55 let) je profesorem neurologie, biochemie a biofyziky na Kalifornské univerzitě v San Francisku. Narodil se v Des Moines ve státě Iowa a svoji vysokoškolskou přípravu a titul doktora medicíny získal na Pensylvánské univerzitě. Získal četné ceny a uznání - cenu Alberta Laskera za základní lékařský výzkum, cenu J. Elliota Royera, Potamkinovu cenu, Wolfovu cenu, Ehrlich-Darmstaedterovu cenu, cenu Gairdnerova fondu, cenu Charlese A. Dany a Max-Planckovu cenu za výzkum.

Prusiner objevil a popsal zcela novou třídu proteinů nazvanou priony, které způsobují několik vzácných a smrtelných neurodegenerativních onemocnění. Jeho práce a experimenty mohou být revolučními při stanovení příčiny některých nejzáhadnějších nemocí centrálního nervového systému. Identifikace zcela nové třídy patogenů, které se replikují bez genů, je jedním z nejrevolučnějších pojmových pokroků v medicíně otevírajícím novou éru biologického výzkumu. Vysvětlení toho, co mnozí vědci považovali za kacířskou myšlenku, že přenosným agens u několika vzácných neurodegenerativních nemocí je protein a ne pomalu působící virus, jak se všeobecně věřilo, vyžadovalo velkou vědeckou a osobní odvalu.

K těmto nemocem patří scrapie (infekční onemocnění ovci), infekční prionové onemocnění způsobující především ve Velké Británii epidemii u dobytka (tzv. nemoc šílených krav) krmeného potravou z masa a kostí kontaminovanou priony scrapie. Nejexotičtější infekční prionovou nemocí u lidí je nemoc kuru, která se rozšířila rituálním kanibalismem mezi domorodci na Nové Guineji.

V roce 1982 Prusiner vyslovil domněnku, že infekčním agens způsobujícím scrapii je záhadný patogen (bílkovinná infekční částice), který nazval prion. Z mozků zvířat nemocných scrapii rafinovali Prusiner a jeho kolegové prion, který sestává pouze z proteinu. Když Prusiner v prionu hledal nukleovou kyselinu (DNA nebo RNA), která by mohla řídit syntézu prionů, žádnou nenašel. Tento objev ohrozil samotné základy moderní biologie, protože nukleové kyseliny jsou stavebními bloky genů - základních jednotek dědičnosti nalézáných ve všech živých organismech, včetně virů. Tyto geny musí být předány potomstvu každé generace. Geny kódují syntézu proteinů, které následně ovládají metabolismus, pohyb a růst. Přesto se priony, které geny očividně postrádají, množí. Výzkum prováděný Prusinerem a jeho kolegy odhalil, že prion byl odvozen z normálního proteinu, který je kódován

genem nalezeným u všech vyšetřovaných zvířat i lidí. Prusiner nazval tento protein „prionový protein“ (PrP).

V roce 1986 Prusiner a jeho kolegové podstatně pokročili vpřed ve výzkumu prionu, když zjistili, že rychlost průběhu scrapie u zvířat je řízena sledem stavebních bloků nukleové kyseliny v genu kódujícím prionový protein PrP.

Tři roky nato informovali o tom, že pacienti umírající na Gerstmann-Straussler-Scheinkerovu nemoc (GSS) vykazují zvláštní substituci nukleové kyseliny nebo mutaci v genu PrP. Nepatrně odlišné mutace v genu PrP byly rovněž nalezeny u Creutzfeldt-Jakobovy nemoci (CJD).

Prusiner a jeho kolegové mají k dispozici transgenetické myši přechovávající geny PrP s mutací lidského onemocnění. Výsledkem tohoto genetického pozměnění bylo, že se u těchto zvířat po inokulaci prionů spontánně rozvinula degenerace mozku obdobná jako u scrapie. Závěr z těchto studií, že prionové onemocnění může být výsledkem genetických změn, obnáší ještě další hádanku pro ty vědce, kteří věřili, že scrapie, GSS a CJD jsou způsobeny pomalu působícími viry, které nejsou generacemi přenášeny podle zákonů genetiky.

Výsledky experimentů na zvířatech vedly Prusiner k dosud skutečně nevídanému závěru, že prionové onemocnění může být jak dědičné, tak současně infekční. Jeho závěry vysvětlily, že prionové nemoci u lidí mohou:

1. spontánně vzniknout u některých jedinců,
2. být zděděny u osob s rodinnou anamnézou prionového onemocnění,
3. být získány infekcí.

Při studiu, které trvalo téměř 10 let, hledali Prusiner a jeho kolegové rozdíl mezi normální formou PrP a formou PrP u nemocného. Nakonec objevili, že normální forma PrP je zvrásněna do točitého spirálovitého nebo šroubovitého tvaru, zatímco forma související s onemocněním existuje jako vyhlazený pás.

Po několik desetiletí se předpokládalo, že každý protein má pouze jednoduchý, přirozený tvar. Proto

Prusiner prokázal, že normální spirálovitá forma prionového proteinu může změnit svůj tvar na deskovitou formu související s onemocněním, a tak zpochybnil další základní dogma biologie. Tvar je pro protein životně důležitý, protože určuje aktivitu proteinu. Studie na myších upravených genovým inženýrstvím za posledních 6 let ukázaly, že interakce normální („C“ formy) PrP s formou způsobující onemocnění („S“ forma) představuje základ množení prionů. Zdá se, že „S“ forma PrP hraje úlohu matrice při vytváření dalšího PrP způsobujícího onemocnění z normálního PrP.

Prusiner zdůrazňuje, že replikace prionu je komplikovaný proces. V rodině s anamnézou zděděného prionového onemocnění mohou ve stejném jedinci existovat dvě rozdílné formy „C“ prionového proteinu. Jedna „C“ forma PrP je normální a další „C“ forma PrP je mutantní forma, ve které byla pozměněna jedna nebo více aminokyselin. Zdá se, že právě substituce aminokyselin destabilizuje tvar „C“ prionového proteinu a činí jej více náchylným ke zvrásnění do formy „S“. U lidí nosících mutaci genu PrP se téměř u všech rozvine prionové onemocnění, zatímco u lidí s normálním PrP onemocní pouze jeden z milionu.

Zatímco je Prusiner uznáván vůdčí osobností ve studiu neurodegenerativních nemocí, on sám připsuje svůj úspěch mnoha letům tvrdé práce svých dalších talentovaných kolegů. Jeho přínos k moderním výzkumům všech neurodegenerativních nemocí, včetně všeobecně známějších poruch, jako je Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc a ALS (Lou Gehrigova nemoc) je široce uznáván.

(Dr. Robert A. LaBudde - zpráva pro tisk, Internet (PROMED MAIL SERVICE), 11. 10. 1997)

Upravili a přeložili: doc. MUDr. Jiří Beran, CSc.
Ing. Rudolf Rychlý, CSc.
VLA JEP Hradec Králové

Do redakce došlo 15. 12. 1997