Transfuze 1/06 zlom 28.3.2006 10:25 Stránka 31
proLékaře.cz | 22.11.2026

Přenos prionových chorob krví a novinky v detekci abnormálního prionového proteinu

Broučková A.
Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK, Praha

Souhrn
Prionové choroby, neboli transmisivní spongiformní encefalopatie (TSE), jsou neurodegenerativní onemocnění, která postihují lidi i zvířata. Lidské TSE lze rozdělit na sporadické (85 % případů), dědičné (10–15 % případů) a získané (2–3 % případů). Nejčetnější je sporadická Creutzfeldt-Jakobova choroba (sCJD). O jejich příčině a progresi chybí mnoho informací, a tak stále není k dispozici léčba a co víc, neexistuje rychlý test pro detekci infekčního prionu ante mortem. Ve Velké Británii byly nedávno publikované dva případy pravděpodobného přenosu variantní Creutzfeldt-Jakobovy choroby (vCJD) krevní transfuzí. vCJD vzniká v důsledku konzumace potravin kontaminovaných infekčními priony z tzv. šílených krav, tedy dobytka trpícího bovinní spongiformní encefalopatií (BSE). vCJD se dosud v České republice neobjevila, BSE nicméně ano, a ačkoliv jsou dodržována bezpečnostní opatření, nelze stoprocentně vyloučit možnost výskytu vCJD. Taková možnost při současné neexistenci testu pro detekci prionových chorob ante mortem je alarmující pro transfuzní medicínu. Tento článek seznamuje čtenáře se základními fakty o vCJD a přenosu této prionové choroby krví, v závěru informuje o novinkách na poli detekce infektivity v krvi.
Klíčová slova: prionový protein, PrPsc, Creutzfeldt-Jakobova choroba, CJD, preklinická detekce

Summary
Broučková A.: Transmission of prion disease by blood and hot news in detection methods of abnormal prion protein

Prion diseases, so called transmissible spongiform encephalopathies (TSE), are neurodegenerative diseases, which affect both human and animals. Around 85% of human prion diseases is sporadic, 10–15% is inherited and 2–3% is acquired. The most frequent one is sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD). As yet there is no treatment available, moreover we are not able to rapidly detect prion protein ante mortem. In England two cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) transmitted by blood have been reported recently. vCJD rises due to exposure to bovine spongiform encephalopathy (BSE) contaminated food. There has been no case of vCJD in Czech Republic yet, however, despite preventive measures 20 cases of BSE have been already detected. Therefore, we can not exclude incidence of vCJD in Czech Republic. Such a case is a threat for transfusion medicine, as there is no available screening test. This article is dedicated to vCJD and transmission of this disease by blood. Hot topics from diagnostic field are presented at the end.
Key words: prion protein, PrPsc, Creutzfeldt-Jakob disease, CJD, preclinical detection

Trans. Hemat. dnes, 12, 2006, No. 1, p. 31–36.

Úvod

Za původce prionových chorob (tab. 1) je považována patologická forma normálního buněčného prionového proteinu (PrPc), která se označuje zkratkou PrPsc (1). Prionová teorie předpokládá, že kontaktem mezi těmito dvěma proteiny vzniká z normálního fyziologického proteinu patologický, lišící se od původního pouze konformací. Předpokládá se, že pro šíření PrPsc je významná exprese PrPc v jednotlivých tkáních. Tato hypotéza je podpořena experimentem, který ukázal, že myši neexprimující PrPc nemohou být prionovou chorobou nakaženy. PrPc je membránový protein vyskytující se na mnoha typech buněk. Je kódovaný na krátkém raménku chromozomu 20. Je lokalizován na buňkách nervového systému, ale nalezneme ho například i na krevních buňkách. Funkce proteinu není dosud známá, hypotetizuje se o antioxidační funkci (2), funkci v homeostáze mědi (3), v buněčné adhezi (4),v buněčné signalizaci (5) a funkci v růstu neuritů (6).

Prionové choroby se prokazují nálezem patologického proteinu v mozkové tkáni. Ta se také považuje za nejriskantnější z hlediska konzumace a jedním z opatření týkajících se BSE je vyloučení součástí nervové soustavy ze zpracování v potravinářství. vCJD se od ostatních lidských prionových chorob odlišuje nálezem PrPsc i mimo nervovou tkáň, a to především v lymforetikulární tkáni (7). Tato lokalizace patologického proteinu pravděpodobně souvisí se způsobem jeho přenosu, který je alimentární. Předpokládá se, že do centrální nervové soustavy se PrPsc dostává přes lymfatickou tkáň asociovanou se střevy a dále přes periferní nervový systém.

Infekční protein dosud nebyl detekován v krvi pacientů s vCJD, neboť citlivost dostupných testů není dostačující pro tak nízké hladiny proteinu. Vzhledem k přítomnosti PrPsc v lymforetikulární tkáni v případě vCJD se jeho výskyt v krvi pokládá téměř za jistý. S výskytem PrPsc v krvi ale souvisí další kvantum otázek. Neví se, v jaké krevní frakci je koncentrován, zda se nachází na membráně krevních buněk nebo v jejich cytoplazmě. Tyto informace jsou potřebné jak pro pochopení patogeneze vCJD, tak pro vývoj testu pro detekci prionů v krvi.

Transfuze 1/06 zlom 28.3.2006 10:25 Stránka 32
proLékaře.cz | 22.11.2026

Variantní Creutzfeldt-Jakobova choroba

Creutzfeldt-Jakobova choroba byla poprvé popsána na počátku dvacátých let minulého století Creutzfeldtem a Jakobem. Vykazuje se řadou neurologických projevů, jako je například progresivní demence, myoklonus, progresivní motorická dysfunkce a charakteristický záznam EEG. Zajímavá je nepřítomnost imunitní reakce.

V osmdesátých letech vypukla ve Velké Británii epidemie bovinní spongiformní encefalopatie, tzv. nemoci šílených krav. Zprvu se považovala za důsledek přenosu původce nemoci scrapie prostřednictvím potravy (scrapie je prionová choroba postihující ovce, která se považuje za nepřenositelnou na člověka). Tato domněnka byla záhy vyvrácena (8, 9). Vznik epidemie BSE se nově vysvětluje rozšířením sporadického případu BSE masokostní moučkou. Inkubační doba BSE je 5–6 let. V současnosti je BSE ve Velké Británii po zavedení bezpečnostních opatřeních na ústupu.

V roce 1996 bylo ve Velké Británii zachyceno deset případů nové formy Creutzfeldt-Jakobovy choroby (10). Další případy vCJD byly odhaleny také ve Francii, Irsku, Itálii, USA a Kanadě. Od ostatních případů CJD se odlišovaly nízkým věkem postiženého, klinickými nálezy i EEG netypickým pro CJD. Průměrný věk postižených byl 26 let. Nová forma CJD se ihned začala dávat do souvislosti s epidemií BSE (obr. 1). Biochemické studie tuto spojitost potvrdily analýzou prionových kmenů, které jsou charakteristické glykosylací a molekulovou hmotností PrPsc (11). Prionové kmeny lze odlišit naočkováním inbredních myší a sledováním délky inkubační doby a lokalizace PrPsc v různých částech mozku. PrPsc izolovaný z mozků vCJD případů se odlišuje od PrPsc sporadické a iatrogenní CJD, zatímco vykazuje podobnost s BSE priony.

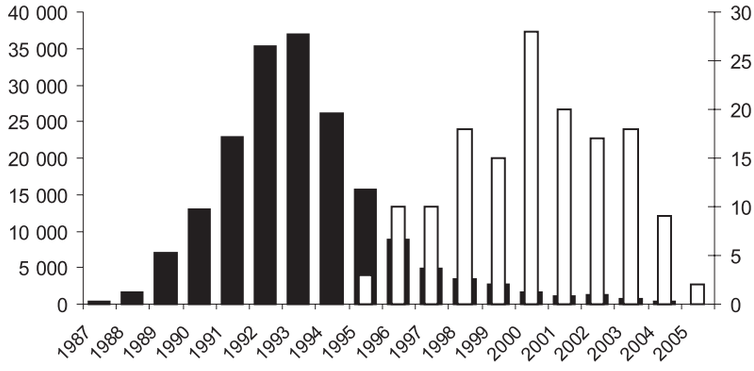
Ve Velké Británii bylo potvrzeno přibližně 180 000 případů BSE, ale aktuální odhady zmiňují číslo jeden milion. Předpokládá se, že do lidského potravního řetězce vstoupilo kolem 750 000 kusů dobytka infikovaného BSE (12).

Až dosud ve Velké Británii zemřelo zhruba 155 pacientů na vCJD, ve všech případech se jednalo o homozygoty pro methionin na kodonu (129 MM) v genu pro prionový protein (ve Velké Británii je jedna třetina populace homozygoti 129 MM). Proč právě MM homozygoti? Dnes se předpokládá, že MM homozygoti jsou k chorobě vnímavější. Je otázkou, zda nemá choroba v jejich případě jen kratší inkubační dobu. Infikovaní jedinci s jiným genotypem a pravděpodobně delší inkubační dobou by tedy mohli být nosiči choroby, a tím pádem také velkým epidemiologickým problémem. Současný pokles v incidenci vCJD by v takovém případě mohl být jen zdánlivý.

Tab. 1. Přehled transmisivních spongiformních encefalopatií (TSE) postihujících lidi a zvířata.

TSE	Druh
Sporadická Creutzfeldt-Jakobova choroba (sCJD)	člověk
Familiární Creutzfeldt-Jakobova choroba (fCJD)	člověk
Variantní Creutzfeldt-Jakobova choroba (vCJD)	člověk
Iatrogenní Creutzfeldt-Jakobova choroba (iCJD)	člověk
Gerstmannův-Sträusslerův syndrom (GSS)	člověk
Fatální familiární insomnie (FFI)	člověk
Kuru	člověk
Transmisivní encefalopatie norků	norek
Bovinní spongiformní encefalopatie (BSE)	dobytek
Chronické kachektizující onemocnění (CWD)	los, jelen
Kočičí spongifromní encefalopatie (FSE)	kočkovité šelmy
Scrapie (klusavka)	ovce

Způsob, jakým se infekční protein šíří do centrální nervové soustavy, není dosud zcela znám. Jsou možné dvě cesty – krví a přes periferní nervovou soustavu. Otázkou však zůstává, jestli je schopen infekční prion překročit hematoencefalickou bariéru. Nedávno realizovaná studie na myších naznačila, že by to mohlo být možné (13). V propagaci PrPsc hrají důležitou roli buňky imunitního systému. SCID myši, kterým chybí funkční B lymfocyty a folikulární dendritické buňky (FDC), jsou při intraperitoneální inokulaci rezistentní k infekci. Oproti tomu je průběh choroby při intracerebrální inokulaci stejný jako u normálních myší. Další studie se věnovaly úloze B buněk a FDC v progresi choroby s využitím myších modelů. Bylo zjištěno, že v množení infektivity v orgánech imunitního systému se uplatňují především FDC. U myší bez FDC nebyl PrPsc po inokulaci lokalizován ve slezině. Funkce B buněk v šíření infektivity je zřejmě nepřímá – umožňují diferenciaci přímému aktéru v podobě FDC. Tato hypotéza byla podpořena experimentem, kdy myši bez PrPc na B buňkách propagovaly patologický protein, zatímco exprese PrPc na FDC byla pro šíření infektivity nutná (14, 15).



Obr. 1. Epidemiologická data BSE (■) a vCJD (□) pro Velkou Británii.
Data pocházejí ze údajů zveřejněných na stránkách World Organisation for Animal Health (OIE) a Department of Health UK. Počty případů BSE jsou udané v tisících, počty případů vCJD v jednotkách. Stav k říjnu 2005 ve Velké Británii je 151 úmrtní s diagnózou vCJD.

Přenos prionových chorob krví

Na základě provedených studií se předpokládá, že většina PrPc v krvi se nachází v plazmě, zbylá třetina na krev-

Transfuze 1/06 zlom 28.3.2006 10:25 Stránka 33
proLékaře.cz | 22.11.2026

ních elementech. Nejvíce PrPc, uvažujeme-li počet molekul na jednu buňku, se nachází na lymfocytech. Bereme-li v úvahu počty krevních elementů, je největší frakce buněčného PrPc na krevních destičkách (16). Původ plazmatického PrPc je možné vztahovat k mikropartikulím vznikajících při apoptóze endoteliálních buněk (17). Jiná studie ukázala, že se při skladování krevních destiček odebraných aferézou uvolňuje PrPc do okolí (18). Předpokládá se, že se jedná o intracelulární pool proteinu, konkrétně o frakci z α-granulí. Otázkou je, jestli k podobnému uvolňování dochází i za podmínek in vivo. A jakou roli by hrál uvolněný protein v destičkovém koncentrátu u nosiče prionové choroby s určitou hladinou infekčního proteinu v plazmě. Mohl by fungovat jako substrát pro namnožení infektivity?

Na začátku článku byly zmíněny dva případy pravděpodobného přenosu vCJD krevní transfuzí (19, 20). V prvním případě se jednalo o pacienta, který obdržel pět jednotek erytrocytů, přičemž jedna jednotka pocházela od dárce, u kterého se symptomy vCJD objevily 3 roky po darování krve. Příjemce zemřel 6,5 let po transfuzi (2002), jednalo se o homozygota MM v kodonu 129 pro prionový protein. V druhém případě obdržel pacient nedeleukotizované erytrocyty od dárce, který zemřel po 18 měsících od darování krve. Pacient zemřel 5 let po transfuzi z jiné příčiny, než vCJD, nicméně, v jeho slezině byl nalezen PrPsc. V mozku patologický protein nalezen nebyl. Jednalo se tedy o preklinický případ, zajímavý tím, že pacient byl heterozygotem MV v kodonu 129. Tento případ naznačil, že i heterozygoti jsou vnímaví k chorobě a mohou být latentními nosiči infekce.

Přenositelnost prionových chorob krví a úloha jednotlivých krevních elementů byla studována na řadě zvířecích modelů, nicméně, teprve výše popsané případy týkající se humánní medicíny, přinesly na tomto poli zvrat. V obou případech se jednalo o transfuzi erytrocytů, o infektivitě dalších transfuzních přípravků či krevních derivátů máme k dispozici pouze experimentální průkazy na zvířecích modelech.

Přenositelnost infekčního činitele vCJD prokázal dříve Herzog studií na primátech *Macaca fascicularis* (21). Porovnáním intravenózního a orálního přenosu dosáhli zajímavých výsledků: inkubační doba byla v případě intravenózního přenosu významně kratší, distribuce PrPres byla podobná – slezina, mandle, Peyerovy plaky, svalová inervace, periferní pohybové nervy a autonomní nervový systém. Pokud vztáhneme tyto výsledky na vCJD, lze očekávat v případě přenosu krevní cestou kratší inkubační dobu než po nákaze konzumací BSE infikované potravy. Ke zkrácení inkubační doby při přenosu krví by měla přispět nepřítomnost mezidruhové bariéry.

Jaké je rozložení infektivity v krvi ukázaly některé studie na zvířecích modelech se společným výsledkem – infektivita se zdá být koncentrována v buffy coatu, přičemž během inkubační fáze choroby obsahuje 5–10 IU/ml a během symptomatické fáze se zvýší až na 100 IU/ml (22, 23). Mezi bezpečnostní opatření v UK patří deleukotizace transfuzních přípravků. V klinické fázi choroby infikované myši byla infektivita nalezena i v plazmě. Na infektivitu plazmy má ovšem vliv její zpracování, například Cohnova frakcionace (24).

Detekce infekčního prionu v krvi – novinky ve výzkumu

V současné době neexistuje spolehlivá metoda pro diagnostiku prionových chorob ante mortem. Používané metody jsou optimalizovány pro post mortem detekci PrPsc v mozku nebo v lymforetikulární tkáni k potvrzení diagnózy. Naprostá většina metod zahrnuje krok, při kterém je infekční materiál štěpen proteinázou K (PK). Zatímco je normální prionový protein zcela degradován, PrPsc je k PK rezistentní a odštěpuje pouze část proteinového řetězce z N-konce. PrPsc po odštěpení tohoto fragmentu se nazývá PrPres. Po rozdělení SDS-elektroforézou a „přeblotování“ není na neinfekčních vzorcích detekovatelný žádný protein a na infekčních ano. Díky odštěpení části proteinového řetězce sledujeme i pokles molekulové hmotnosti, který je charakteristický pro různé varianty prionových chorob a má tudíž informační hodnotu (25). Podle elektroforetické pohyblivosti PrPres se lidské TSE rozdělují do čtyř typů: pro sporadickou CJD je to typ 1 a 2, u získaných CJD se vyskytuje typ 3 a pro vCJD je charakteristický typ 4 (26).

Pro detekci PrPsc v mozku je k dispozici řada testů, pro post mortem diagnózu BSE existují testy schválené EU. Jedná se o testy na principu ELISA nebo Western blot s různými uspořádáními. Ke klasickým způsobům diagnózy patří histologické vyšetření mozkové tkáně, při kterém se sledují neuropatologické znaky jako je spongiformní degenerace, astroglióza a úbytek neuronů a jako specifický znak depozita PrPsc.

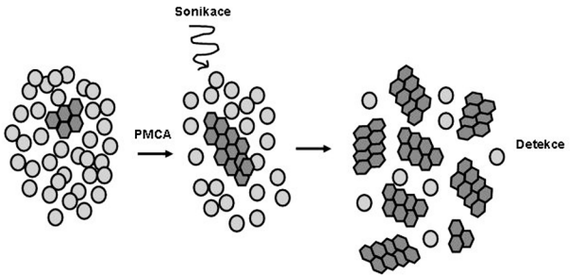
Všechny dostupné testy jsou používané pro post mortem případy, pro stavy ante mortem byly publikovány metody detekce PrPsc na zvířecích modelech. Detekce prionů v krvi zůstává stále jednou z nejvíce problematických oblastí, pokusy na zvířecích modelech byly úspěšné, ale pro lidskou diagnostiku se zatím nepodařilo evaluovat žádný test. Dostupné metody využívající PK se nezdají být vhodnými kandidáty, protože se ukazuje, že v krvi je přítomná frakce PK senzitivního PrPsc (27). Hladina infekčního proteinu v krvi je velmi nízká, což znesnadňuje jeho průkaz a snížení jeho koncentrace proteinasovou degradací by snižovalo citlivost testu.

O možnostech detekovat PrPsc v krvi informuje přehledný článek od Holady (28). Poslední novinky výzkumu v této problematice jsou prezentovány níže. Jedná se o čtyři metody, kde dvě zahrnují krok s PK, jedna metoda je založena na interakci PrPsc se specifickým ligandem, dvě využívají protilátky, avšak bez PK štěpení, přičemž jedna z nich využívá i specifický ligand.

„Protein misfolding cyclic amplification“ (PMCA)

Tato metoda je založena na amplifikaci malého

Transfuze 1/06 zlom 28.3.2006 10:25 Stránka 34
proLékaře.cz | 22.11.2026

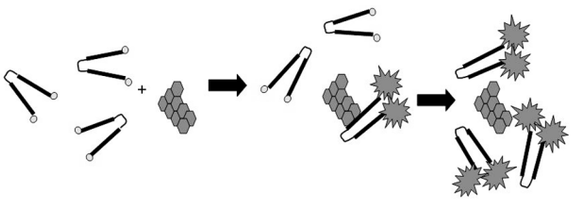


Obr. 2. Princip metody Protein misfolding cyclic amplification.
Malé množství infekčního vzorku se inkubuje s přebytkem PrPc dodaného v podobě normálního mozkového homogenátu. Během inkubace dochází k transformaci PrPc za vzniku agregátů PrPsc, které jsou v následujícím kroku rozbity sonikací. Střídáním kroků inkubace/sonikace dojde k namnožení abnormálního proteinu na mez, kterou je možno detekovat standardními metodami.

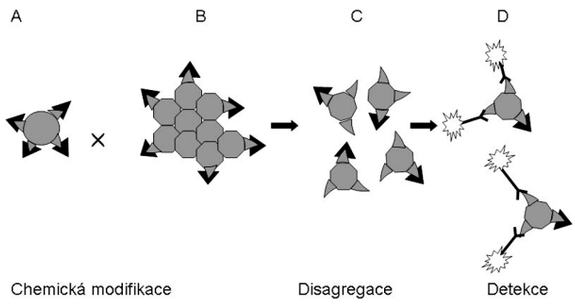
množství PrPres izolovaného z testované tkáně (po štěpení PK) inkubací s normálním mozkovým homogenátem jako zdrojem PrPc, který slouží jako substrát (obr. 2). Během inkubace vznikají agregáty, které jsou v následujícím kroku rozbity sonikací. Vzniknou tak menší agregáty, které fungují jako reakční místa pro přeměnu dalších molekul PrPc. Opakováním cyklů sonikace a inkubace se docílí namnožení PrPres, které jsme již schopni detekovat metodou western blot. Tato metoda byla úspěšně použita pro amplifikaci PrPres z mozkového homogenátu křečků infikovaných 263K kmenem laboratorního scrapie v presymptomatické fázi choroby (29) a v poslední publikované studii také v krvi křečků s 89% senzitivitou a 100% specificitou (30). Probíhající studie stejné skupiny ukazují možnost detekce infekčního prionu v krvi intraperitoneálně infikovaných křečků 20 dnů po inokulaci a objevují se zprávy o úspěšné detekci prionů v krvi BSE krav.

Použití specifického ligandu

Streptomycin je schopen za určitých fyzikálně-chemických podmínek vázat PrPres ve vzorcích po PK štěpení. Takto agregovaný protein je specificky vyvázaný chemickou látkou calix-6-aren sulfonát, což umožňuje její zvláštní makrocyklická struktura s kavitou. Následuje vyhodnocení pomocí anti-PrP protilátky. Perron takto určil devět z deseti krevních vzorků CJD pacientů jako pozitivní a žádný z pětiset zdravých dárců nebyl určen jako pozitivní (31).



Obr. 3. Princip metody Misfolded protein diagnostic assay.
Interakce PrPsc s palindromickými peptidy navodí změnu jejich konformace. Postupně takto konvertují všechny peptidy ve směsi, což vede k amplifikaci fluorescenčního signálu odpovídající přítomnosti PrPsc (32).



Obr. 4. Princip metody chemické modifikace epitopů.
Vysoce reaktivní chemické činidlo modifikuje přístupné epitopy proteinů. Na molekule PrPc je modifikováno 99 % epitopů (A), zatímco na agregátech PrPsc pouze epitopy exponované do prostředí (B). Po disagregaci (C) se nemodifikované epitopy odkryjí a lze je detekovat protilátkou (D).

Misfolded protein diagnostic assay (MPD)

Tato metoda využívá syntetické palyndromatické peptidy obsahující mezi druhy vysoce konzervovanou sekvenci z N-konce PrP. Interakce mezi tímto peptidem a PrPsc vede ke změně konformace peptidu, podobně, jako se mění převážně α-helikální konformace PrPc po interakci s PrPsc na konformaci bohatou na β-struktury (obr. 3). A stejně jako je infekční protein schopen indukovat změnu konformace dalších PrPc molekul, je peptid schopen indukovat změnu konformace dalších peptidů. Na peptidech je navázána fluorescenční značka. Změnou konformace peptidu na β-helikální dochází ke změně emisního maxima, což umožňuje snadné vyhodnocení metody. Grosset publikoval detekci PrPsc touto metodou v mozku experimentálně infikovaných křečcích, optimalizace pro detekci v krvi zatím probíhá (32, 33).

Chemická modifikace epitopů

Štěpení vzorku PK je nutné ve chvíli, kdy chceme odstranit normální prionový protein. Protilátka pak detekuje zbylý infekční protein. Pokud by byla k dispozici kvalitní specifická anti-PrPsc protilátka, není tento krok nutný. V takovém případě bychom se nemuseli obávat snížení citlivosti testu odstraněním PK citlivé frakce PrPsc. Dosud však nebyla validována metoda využívající specifickou protilátku, ačkoliv výzkum se jimi intenzivně zabývá.

Metoda chemické modifikace epitopů umožňuje detekovat PrPsc ve vzorku anti-PrP monoklonální protilátkou bez použití PK. Vzorek obsahující PrPsc a velký přebytek PrPc je inkubován s vysoce reaktivním chemickým činidlem s krátkým poločasem života. Během inkubace se modifikují aminokyseliny exponované do prostředí. Ostermann zjistil, že na molekule PrPc je takto zmodifikováno, a tedy protilátce nepřístupno, 99 % epitopů (34). Naproti tomu, u PrPsc se modifikuje pouze povrch agregátu a kvůli krátkému poločasu chemického činidla nejsou modifikovány epitopy skryté uvnitř (obr. 4). Po disagregaci mohou být detekovány standardními metodami, například metodou DELFIA.

Transfuze 1/06 zlom 28.3.2006 10:25 Stránka 35
proLékaře.cz | 22.11.2026

Závěr

O biologii prionového proteinu a patogenezi prionových chorob je k dispozici obrovské kvantum informací. Pomineme-li základní mystérium – existenci infekčního proteinu, které nedá mnoha vědcům spát, zůstávají dva nevyřešené problémy. Diagnostika a terapie, jedno souvisí s druhým. Jak ukázaly dva britské případy, může být krev zdrojem infektivity. Krev je také nejpřístupnější tkání pro preklinickou detekci choroby, zatím se však žádný z existujících testů pro detekci PrPsc neosvědčil. Hlavním problémem je nízká hladina infekčního proteinu, která se může ještě více snížit krokem používajícím proteinázu K. Slibným přístupem je amplifikace PrPsc, ať už koncentrací chemickou cestou nebo fyzikálními metodami, jako je tomu u metody PMCA. Další cestou, která se zcela vyhýbá proteolytickému kroku, je využití specifických protilátek nebo ligandů. Pozitivem tohoto přístupu je snížení pozadí způsobeného přebytkem PrPc ve vzorku. Ukazuje se, že v populaci se mohou vyskytovat latentní nosiči vCJD. Vývoj preklinického testu pro detekci PrPsc je tedy velmi důležitý z hlediska screeningu dárců krve, obecněji, z hlediska diagnózy a terapie.

Seznam použitých zkratek

TSE	transmisivní spongiformní encefalopatie
sCJD	sporadická Creutzfeldt-Jakobova choroba
vCJD	variantní Creutzfeldt-Jakobova choroba
BSE	bovinní spongiformní encefalopatie
PrPc	normální prionový protein
PrPsc	patologický (abnormální) prionový protein
PrPres	resistentní prionový protein
FDC	folikulární dendritické buňky
IU	infekční jednotka
PK	proteinasa K
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
PMCA	Protein Misfolding Cyclic Amplification
MPD	Misfolded Protein Diagnostic assay
DELFIA	Dissociation Enhancement Lanthanide Fluoroimmunoassay

Literatura

1. **Prusiner SB.** The prion diseases. Brain pathology 8, 1998; 499–513.
2. **Milhavet O, McMahon HE, Rachidi W, et al.** Prion infection impairs the cellular response to oxidative stress. Proc Natl cad Sci USA 2000; 97: 13937–13942.
3. **Brown DR, Clive C, Haswell SJ.** Antioxidant activity related to copper binding of native prion protein. J Neurochem 2001; 76: 69–76.
4. **Gauczynski S, Hundt C, Leucht S, et al.** Interaction of prion proteins with cell surface receptors, molecular chaperons, and other molecules. Adv Protein Chem 2001; 57: 229–227.
5. **Spielhaupter C, Schatzl HM.** PrPC directly interacts with proteins involved in signaling pathways. J Biol Chem 2001; 27: 44604–44612.
6. **Chen S, Mange A, Dong L, Lehmann S, et al.** Prion protein as trans-interacting partner for neurons is involved in neurite outgrowth and neuronal survival. Mol Cell Neurosci 2003; 22: 227–233.
7. **Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, et al.** Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. The Lancet 1999; 353: 183–189.
8. **Bruce M, Chree A, McConnell I., et al.** Transmission of bovine spongiform encephalopathy and scrapie to mice: stain variation and the species barrier. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1994; 343: 405–411.
9. **Cutlip RC, Miller JM, Race RE, et al.** Intracerebral transmission of scrapie to cattle. J Infect Dis 1994; 169: 814–820.
10. **Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al.** A new variant of Creutzfeldt–Jakob disease in the UK. Lancet 1996; 347: 921–925.
11. **Safar J, Wille H, Itri V, et al.** Eight prion strains have PrP^{Sc} molecules with different conformations. Nat Med 1998; 4: 1157–1165.
12. **Anderson RM, Donnelly CA, Ferguson NM, et al.** Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. Nature 1996; 382: 779–788.
13. **Banks WA, Niehoff ML, Adessi C, et al.** Passage of murine scrapie prion protein across the mouse vascular blood-brain barrier. Biochem Biophys Res Commun. 2004; 318: 125–130.
14. **Klein MA, Frigg R, Raeber AJ, et al.** PrP expression in B lymphocytes is not required for prion neuroinvasion. Nature 1998; 4: 1429–1433.
15. **Brown KL, Stewart K, Ritchie DL, et al.** Scrapie replication in lymphoid tissues depends on prion protein-expressing follicular dendritic cells. Nat Med 1999; 5: 1308–1312.
16. **Holada K, Vostal JG.** Different levels of prion protein (PrPc) expression on hamster, mouse and human blood cells. Br J Haematol 2000; 110: 472–480.
17. **Šimák J, Holada K, D`Agnillo F, et al.** Cellular protein is expressed on endothelial cells and is released during apoptosis on membrane microparticles found in human plasma. Transfusion 2002; 42: 334–342.
18. **Bessos H, Drummond O, Prowse Ch, et al.** The release of prion protein from platelets during storage of apheresis platelets. Transfusion 2001; 41: 61–66.
19. **Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, et al.** Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. The Lancet 2004; 363: 417–421.
20. **Peden AH, Head MW, Ritchie DL, et al.** Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. The Lancet 2004; 264: 527–529.
21. **Herzog C, Salès N, Etchergaray N, et al.** Tissue distribution of bovine spongiform encephalopathy agent in primates after intravenous or oral infection. The Lancet 2004; 363: 422–428.
22. **Brown P, Cervenáková L, McShane LM, Barber P, et al.** Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in humans. Transfusion 1999; 36: 1169–1178.
23. **Bons N, Lehmann S, Mestre-Francès N, et al.** Brain and buffy coat transmission of bovine spongiform encephalopathy to the primate Microcebus murinus. Transfusion 2002; 42: 513–516.
24. **Brown P, Rohwer RG, Dunstan BC, et al.** The distribution of infectivity in blood components and plasma derivatives in experimental models of transmissible spongiform encephalopathy. Transfusion 1998; 38: 810–816.
25. **Notari S, Capellari S, Giese A, et al.** Effects of different experimental conditions on the PrPSc core generated by protease digestion: implications for strain typing and molecular classification of CJD. J Biol Chem 2004; 279: 16797–16804.
26. **Hill AF, Joiner S, Wadsworth JD, et al.** Molecular classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Brain 2003; 126: 1333–1346.
27. **Yakovleva O, Janiak A, McKenzie C, et al.** Effect of protease treatment on plasma infectivity in variant Creutzfeldt-Jakob disease mice. Transfusion 2004; 44: 1700–1705.
28. **Holada K.** Prionové choroby a pokrok ve vývoji testu pro pekli-

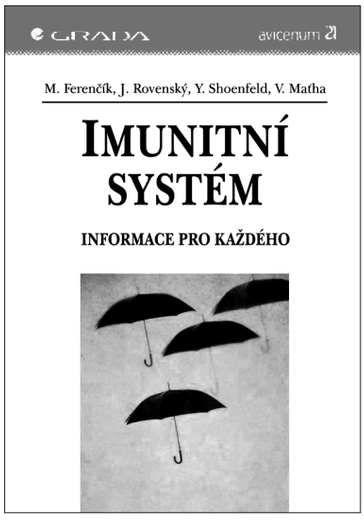
Transfuze 1/06 zlom 28.3.2006 10:25 Stránka 36
proLékaře.cz | 22.11.2026

nickou detekci abnormálního prionového proteinu (PrPsc). Klin Mikrob Inf Lék 2005; 5: 151–160.
29. **Soto C, Anderes L, Suardi S, et al.** Pre-symptomatic detection of prions by cyclic amplification of protein misfolding. FEBS Lett 2005; 579: 638–642.
30. **Castilla J, Saa O, Soto C.** Detection of prions in blood. Nat Med 2005; 11: 982–985.
31. **Perron H, Dupin M, Cecillon S, et al.** novel immunoassay for the detection of resistant prion protein (PrPres) in human plasma. Prion 2005; ORAL–48, 67.
32. **Grosset A, Moskowitz K, Nelsen C, et al.** Rapid presymptomatic detection of PrP^{Sc} via conformationally responsive palindromic PrP peptides. Peptides 2005; in press.
33. **Orser C, Pan T, Sethi J, et al.** A new TSE diagnostic blood test. Prion 2005; ORAL–50, 69.
34. **Ostermann J, Lehto M, Gong B, et al.** Epitope protection as a novel tool to characterize prion structures and for diagnosis of prion infections. Prion 2005; ORAL-51, 70.

Poděkování
Podporováno grantem IGA MZ 7416-3 a DG GAČR 201175.
Děkuji Dr. Holadovi za odborné připomínky.

Ing. Adéla Broučková
Prionová laboratoř
Ústav imunologie a mikrobiologie
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze
Studničkova 7, 128 20 Praha 2
e-mail: adela.brouckova@lfl.cuni.cz

Došlo do redakce: 28. 11. 2005
Přijato: 20. 12. 2005



IMUNITNÍ SYSTÉM

M. Ferenčík, J. Rovenský, Y. Shoenfeld, V. Maťha

Překlad skvěle napsané knihy slovenského autorského kolektivu (předmluvu napsala prof. MUDr. J. Bartůňková, DrSc.). Publikace je přínosem pro odborníky i laiky – je určena zejména studentům středoškolského i vysokoškolského studia, laborantům, medikům, farmaceutům, biochemikům, biologům a samozřejmě lékařům.Tato učebnice má leccos navíc, co v existujících českých imunologiích dosud nezaznělo: jsou zařazeny kapitoly o prionózách, o imunotoxikologii, o vztazích nervového, endokrinního a imunitního systému. To jsou okruhy, kterým se většina autorů pro náročnost obvykle vyhýbá. Kniha by rozhodně neměla chybět ve Vaší knihovničce.

Vydala Grada Publishing v roce 2005. ISBN 80-247-1196-6, kat. číslo 1400, 170 x 230, brož. vazba, 240 str., cena 345 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz