proLékaře.cz | 13.11.2026

Parkinsonova nemoc NENÍ prionové onemocnění

✉
prof. MUDr. Jan Roth, CSc.
Neurologická klinika
a Centrum klinických neurověd
1. LF UK a VFN v Praze

V současné době se za patogenetický podklad vzniku a rozvoje neurodegenerativních chorob považuje tvorba patologicky změněných proteinů, které poškozují funkce neuronů. K této změně dochází v důsledku tzv. misfoldingu (nefyziologického sbalování) proteinu do biologicky aktivní formy (konformace).

Takto vzniklý aberantní protein poškozuje neuron buď ztrátou své fyziologické funkce, vznikem nové funkce (toxické) či hromaděním aberantních proteinů v podobě agregátu anebo inkluzí.

U Parkinsonovy nemoci (PN) je takovýmto vůdčím proteinem alfa-synuklein (hlavní součást Lewyho tělísek (LB)). Jeho fyziologickou konformací je alfa-helix, který se za patologických situací skládá do patologické podoby, tzv. beta-sheetu (skládaný list). Indukovat tento misfolding alfa-synukleinu může celá řada mechanizmů, např. mutace genu pro tvorbu alfa-synukleinu, nedostatek ochranných bílkovin, tzv. chaperonů, které brání patologickému sbalování, dále přítomnost různých látek, jako je rotenon či protein vznikající v důsledku mutace genu pro glukocerebrosidázu, atd.

Významnou příčinou misfoldingu je také působení prionů – bílkovin, které mají schopnost samoreprodukce po vniknutí do hostitelské buňky. Jako kdyby priony byly „vysoce nakažlivé" proteiny, které mají schopnost navazovat se na zdravé formy prionových bílkovin a konvertovat je na svou – patologickou – formu.

V posledním desetiletí se začalo diskutovat o mechanizmu prionové infekce i u neurodegenerace, tedy i u PN. Pochopitelně se zde nejedná o pravý prionový protein, jak je znám, ale o patologicky změněný alfa-synuklein s potenciálem indukovat konformační změnu fyziologického alfa-synukleinu – replikovat sám sebe a indukovat smrt neuronu.

Následkem této změny konformace je mimořádná odolnost vůči různým fyzikálním vlivům, prakticky absolutní odolnost proti štěpným enzymům odklízejícím vadné bílkoviny

Výzkum prionového mechanizmu u PN započali objevem Braak et al [1], kteří popsali u PN kaudokraniální šíření LB z periferní nervové soustavy až po kortex. V závislosti na etážích s přítomnými LB byly interpretovány jednotlivé klinické projevy PN. Zpětně byla tato kaudokraniální progrese vysvětlována jako šíření patogenetického mechanizmu ze střevního traktu (potravinová „infekce" či podobný děj?) přes periferní nervový systém do centrálního, přes dolní a horní kmen až po kortex. Jiný model navrhuje šíření patologických změn skrz olfaktorický systém. Není však zcela jasné, jak je možné, že LB jsou přítomna i v mozku nemocných s mnohotnou systémovou atrofií, nemoci s difuzními LB a u Niemannovy-Pickovy nemoci typu C. Také existuje dědičná forma PN podmíněná mutací parkinu, kde se naopak LB nevyskytují. Nálezy LB v periferních nervech také nejsou zcela konzistentní, stejně tak i výsledky studií hledajících šíření patologického alfa-synukleinu periferními nervy.

Další, a to velmi významné zjištění vedoucí k úvahám o roli prionu u PN, byla přítomnost LB v transplantované tkáni v mozcích několika pacientů s PN po transplantaci embryonálních buněk [2,3]. Došlo snad k transsynaptickému přenosu patologických proteinů z nemocného mozku do zdravé transplantované tkáně? Transsynaptický transport však není mechanizmus specifický pouze pro priony, ale skutečně se zdá, že došlo k indukci misfoldingu alfa-synukleinu v transplantované tkáni.

V nedávné minulosti vícero studií (např. [4]) prokázalo, že po inokulaci mutovaného alfa-synukleinu do mozku myši došlo k okolním neurodegenerativním změnám s přítomností změn podobných LB.

Na první pohled se zdá, že prionová hypotéza vzniku PN je tedy velmi pravděpodobná. Je však nutné držet se faktů a nikoliv fantazie a ukvapených závěrů.

1. V současné době je přesvědčivě prokázáno, že **pouze za některých specifických podmínek** (kterých lze dosáhnout pouze a jen u zcela arteficiálních experimentů na zvířatech) **je alfa-synuklein v patologické konformaci beta-skládaného listu (beta-sheet) schopen transsynaptického přenosu** (není výlučně vlastností prionů) **a indukovat konformační změnu vedoucí k přeměně fyziologického synukleinu na identický – patologický** (prionový mechanizmus 1).
2. **Neexistuje zatím žádný přímý důkaz, že u nemocných s PN dochází k přenosu patologického alfa-synukleinu z jiného člověka či zvířete, ať již z potravy** (nejvíce „infekční" je nervová tkáň, především mozek) **či jinak** – základní prionový mechanizmus 2.

Podpořeno grantem IGA MZ NT 12094-5/2011.

Literatura

1. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2003; 24(2): 197–211.
2. Jia-Yi Li, Englund E, Holton JL, Soulet D, Hagell P, Lees AJ et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. Nat Med 2008; 14(5): 501–503.
3. Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. Nat Med 2008; 14(5): 504–506.
4. Luk KC, Kehm VM, Zhang B, O'Brien P, Trojanowski JQ, Lee VM. Intracerebral inoculation of pathological α-synuclein initiates a rapidly progressive neurodegenerative α-synucleinopathy in mice. J Exp Med 2012; 209(5): 975–986.