

Lidské prionové nemoci v ČR: 22 let zkušeností Národní referenční laboratoře pro diagnostiku lidských prionových chorob

MUDr. Nikol Jankovská, Ph.D.¹, prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.^{1, 2, 3}

¹Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN, Praha

²Ústav patologie FNKV, Praha

³Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Praha

Lidská prionová onemocnění (TSE) jsou skupinou progresivních fatálních neurodegenerativních onemocnění způsobených agregací patologicky konformovaného prionového proteinu v nervové tkáni. Vzhledem k riziku přenosu podléhají aktivní surveillance – v České republice jsou data centralizována v Národní referenční laboratoři pro diagnostiku prionových chorob (NRL) při Ústavu patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN.

Veškeré případy klinicky možné či pravděpodobné TSE jsou podrobeny povinné pitvě na pracovišti NRL dle standardizovaného protokolu. Od začátku existence NRL v roce 2001 do roku 2022 bylo v ČR potvrzeno 361 případů sporadických či genetických TSE, včetně 10 vzácných případů Gerstmannova-Sträusslerova-Scheinkeroва syndromu (GSS). Od ledna 2007 v rámci NRL navíc běží celosvětově unikátní projekt testování mozkové tkáně všech dárců rohovky pro zvýšení bezpečnosti korneálních transplantací. Všechny 7 950 doposud vyšetřených vzorků mozkové tkáně dárců rohovky bylo negativních na přítomnost depozit patologicky konformovaného prionového proteinu.

Klíčová slova: lidská prionová onemocnění, prionózy, TSE, PrP, Creutzfeldtova-Jakobova choroba, Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom.

Human prion diseases in the Czech Republic: 22 years of experience of the National Reference Laboratory for the Diagnosis of Prion Diseases

Human prion diseases (TSEs) are a group of progressive fatal neurodegenerative diseases caused by aggregation of pathologically conformed prion protein in nervous tissue. Due to the risk of transmission, they are subject to active surveillance – in the Czech Republic, the data are centralized in the National Reference Laboratory for the Diagnosis of Prion Diseases (NRL) at the Institute of Pathology and Molecular Medicine of the Third Faculty of Medicine of Charles University and FTN.

All cases of clinically possible or probable TSEs are subjected to a mandatory autopsy at the NRL according to a standardized protocol. Since the beginning of the NRL in 2001 to 2022, 361 cases of sporadic or genetic TSEs were confirmed in the Czech Republic, including 10 rare cases of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (GSS). Since January 2007, the NRL has been running a globally unique project to test the brain tissue of all corneal donors to increase the safety of corneal transplants. All 7950 samples of corneal donor brain tissue examined were negative for the presence of deposits of pathologically conformed prion protein.

Key words: human prion diseases, prionoses, TSE, PrP, Creutzfeldt-Jakob disease, Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Autoři prohlašují, že výzkum byl proveden bez jakýchkoli obchodních nebo finančních vztahů, které by mohly být vykládány jako potenciální střet zájmů.

Tato studie vznikla za podpory MZ ČR–DRO: Koncepční rozvoj výzkumné organizace, Všeobecná Fakultní nemocnice Praha (VFN, 00064165); Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha (TUH, 00064190); Agentura pro zdravotnický výzkum Ministerstva zdravotnictví (NU23-04-00173); Univerzity Karlovy (Projekt Cooperatio Medicínská diagnostika) a projektu Národní ústav pro neurologický výzkum LX22NPO5107.

Consent for publication:

Data byla analyzována s ohledem na soukromí pacientů se souhlasem Etické komise Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze a Fakultní Thomayerovy nemocnice, č. G-19-18 získané 26. června 2017.

Authors' contribution:

The authors contributed to the paper as follows: N.J. design, original draft and final manuscript preparation; R.M. conception, supervision of the project, review and editing. Both authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(1):9-14

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.002>

Článek přijat redakcí: 16. 10. 2023

Článek přijat k publikaci: 8. 1. 2024

MUDr. Nikol Jankovská, Ph.D.

nikol.jankovska@ftn.cz

Přehled lidských prionových onemocnění

Prionové choroby jsou přenosné, progresivní, fatální neurodegenerativní poruchy spojené s agregací patologicky konformovaného prionového proteinu (PrP^{Sc}) (Baiardi et al., 2023). Lidské transmisivní spongiformní encefalopatie (TSE) zahrnují Creutzfeldtovu-Jakobovu chorobu (CJD), Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom (GSS), kuru a fatální familiární insomni (FFI) (Asher et Gregori, 2018). Podrobnější informace o klinických aspektech prionových onemocnění a jejich klinické diagnostice přináší článek Humánne priónové ochorenia – „state of the art“ 2023, který je součástí tohoto čísla Neurologie pro praxi (Kurča et al., 2024).

Laboratorní diagnostický proces a diferenciální diagnostika

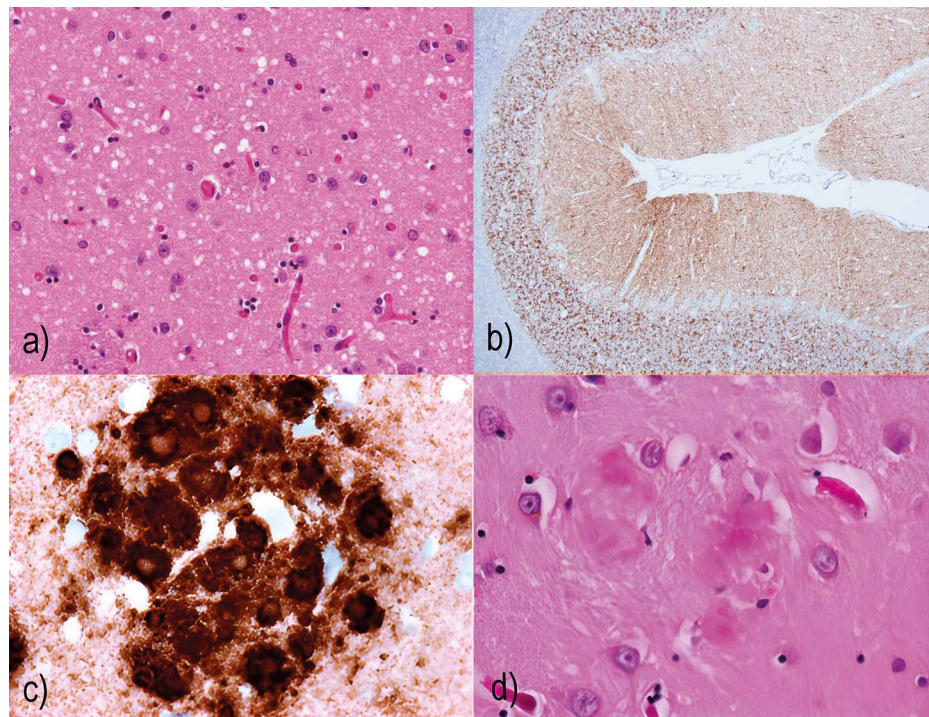
Diagnostický proces

RT-QuIC a analýza 14-3-3 v mozkomíšním moku (CSF) patří mezi dnes již rutinně užívané biomarkery k potvrzení diagnózy pravděpodobné CJD. Kompletní definitivní diagnóza prionové choroby má tři složky – neuropatologickou, imunologickou (western blot) a molekulárně genetickou. Pouze kombinace těchto přístupů může poskytnout definitivní diagnózu sporadického nebo genetického prionového onemocnění.

Protein 14-3-3

Protein 14-3-3 je v mozku exprimován ve vysokém množství. Je lokalizován v cytoplazmatickém kompartmentu, intracelulárních organelách a v plazmatické membráně neuronů (Satoh et al., 2010). Jeho detekce v CSF je součástí diagnostických kritérií WHO pro pravděpodobnou sCJD (Hermann et al., 2021). Přestože existuje sedm izoform proteinu 14-3-3, jen čtyři z nich byly detekovány v CSF pacientů se sCJD a pouze dvě (β- a γ-izofорма) se zdají být vhodnými biomarkery pro diferenciální diagnostiku (Foote et Zhou, 2012). Protein 14-3-3 obecně ukazuje na rychle probíhající destrukci neuronů u řady progresivních neurologických poruch, není tedy pro sCJD zcela specifický (Cuadrado-Corrales et al., 2006). Celkový protein (t)-tau rovněž může odrážet neuronální destrukci a má se za to,

Obr. 1. (a) Nález spongiformní dystrofie typický pro mozkový a/nebo mozečkový kortex a/nebo subkortikální šedou hmotu. (b) Difúzní synaptické pozitivitu PrP^{Sc} v mozečku pacienta se sCJD patrné v imunohistochemickém průkazu protilátkou klonu 12F10. (c) + (d) Multicentrická plak – charakteristický nález u pacientů s GSS s typickou denzní pozitivitou imunohistochemického průkazu v reakci s protilátkou klonu 6H4 (c) a v přehledném zvětšení v barvení hematoxylinem a eosinem (d)



že koreluje s rychlostí axonální degenerace (Skillbäck et al., 2014).

Protože hladiny t-tau jsou u pacientů s prionovými onemocněními dramaticky zvýšené, porovnávali jsme ROC křivky 14-3-3β, t-tau a jejich kombinace u prionových vs. neprionových neurodegenerativních onemocnění. Přítomnost 14-3-3β byla stanovena pomocí standardizovaného protokolu western blot (používaného všemi laboratořemi pro diagnostiku CJD) a podle standardů EURO-CJD s přísnou kontrolou kvality. Provedli jsme standardizovanou kvalitativní analýzu western blot pro 14-3-3p v duplikátech. Hladiny t-tau byly měřeny pomocí komerčně dostupných souprav ELISA (INNOTEST hTAU Ag, kat. #80323, Innogenetics/FUJIREBIO a Total-Tau ELISA, kat. #EQ 6531-9601-L, EUROIMMUN) podle pokynů výrobců.

Při porovnání positivity 14-3-3 a hladin t-tau u prionových vs. neprionových onemocnění pomocí ROC křivek byly hodnoty AUC 0,738 a 0,927 (obě $p < 0,0001$). Pro pozitivitu 14-3-3 u prionových onemocnění byla senzitivita 63,1 % a specifita 81,1 %. Pro t-tau byla hraniční hodnota stanovena na 1 200 pg/ml, se senzitivitou 87,5 % a spe-

cifitou 91,5 %. Když byly obě proměnné brány současně, AUC byla 0,909 ($p < 0,0001$), což poskytlo nejvyšší citlivost (93,2 %), ale nejnižší specifitu (66,7 %). Naše výsledky ukazují, že hladiny t-tau i hladiny t-tau kombinované s pozitivitou 14-3-3 fungují pro detekci probíhající prionové choroby spolehlivěji než samotná pozitivita 14-3-3, kterou jsme popsali a využívali dříve. Pozitivita 14-3-3 je však stále jediným proteinovým markerem WHO diagnostických kritérií (Rohan et al., 2015). Celkové hladiny tau mohou být užitečným nástrojem v diferenciální diagnostice sCJD, a proto by měly být stanovovány spolu s 14-3-3, zvláště pokud RT-QuIC není k dispozici (Brůžová et al., 2021).

RT-QuIC

Real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) se používá k prokázání schopnosti PrP^{Sc} (přítomného v CSF) iniciovat přeměnu konformace fyziologického PrP^C na patologický PrP^{Sc}, v němž převládá konformace β-skládaného listu s výraznou tendencí k agregaci v reálném čase. Zobrazení se provádí vazbou na thioflavin T, který emituje fluorescenci, kterou lze okamžitě de-

tekovat. Metoda byla představena v roce 2010 a umožnila detekci malých množství PrP^{Sc} přibližně do 90 hodin (Green, 2019) s vysokou mírou specifity i senzitivity (100% specifita, 95,8% diagnostická senzitivita), čímž se odlišuje od jiných biomarkerů v CSF (Orrú et al., 2015). Druhá generace RT-QuIC (nazývaná QuIC CSF nebo IQ-CSF), která využívá jako substrát trunkovaný křeččí PrP, si zachovává specifitu 98–100 %, reakční doba se však zkracuje na 30 hodin (Wilham et al., 2021). Kromě toho má RT-QuIC schopnost detekovat PrP^{Sc} ve vzorcích čichové sliznice nebo v biopsii kůže. RT-QuIC umožňuje přesnou a rychlou diagnostiku, což hraje významnou roli v diagnostice léčitelných onemocnění klinicky imitujících TSE. Tato metoda však dosud nebyla zavedena do rutinní klinické praxe a v ČR zůstává dostupná pouze pro vědecko-výzkumné účely. Podrobnější popis zkušeností s RT-QuIC v ČR je součástí článku Pokrok v intravitální laboratorní diagnostice prionových onemocnění: vysoce citlivá a specifická detekce prionů v mozkomíšním moku pomocí RT-QuIC v tomto čísle Neurologie pro praxi (Holada et al., 2024).

Definitivní diagnóza

Definitivní diagnóza TSE je založena na průkazu PrP^{Sc} v mozkové tkáni obvykle z pitvy mozku (WHO, 2003). Biopsie mozku intra vitam by měla být vyhrazena pro hledání léčitelných příčin progresivní demence. Po potvrzení prionové choroby western blotem a imunohistochemickými metodami je rutinně prováděno molekulárně genetické testování zaměřené na detekci polymorfismů kodonu 129 a případných mutací v genu *PRNP* u genetických forem. Přes negativní rodinnou anamnézu má v ČR asi 16 % prionových onemocnění dědičný podklad (Jankovská et al., 2021).

Western blot

Western blot je citlivější a rychlejší metodou než metody imunohistochemické. Doba fixace celého mozku trvá asi 3–4 týdny, teprve poté lze provést neuropatologické vyšetření. Doba od pitvy k definitivní diagnóze, včetně vyloučení dalších možných neurodegenerativních onemocnění, je tedy kolem šesti týdnů, nicméně může trvat i déle. Western blot umožňuje prokázat přítom-

nost PrP^{Sc} druhý den po pitvě. Při western blotu se rutinně analyzuje frontální lalok, přičemž tato analýza poskytuje základní informaci o přítomnosti PrP^{Sc} a dokáže rozlišit jeho typy (1, 2, 1 + 2 nebo 3). Pro úplné informace o variantě PrP^{Sc} je nutné doplnit další vyšetřovací metody.

Western blot v předtransplantačním testování dárců rohovky

Vzhledem k tomu, že sítnice a zrakový nerv jsou prodloužením centrálního nervového systému, WHO je řadí do kategorie I: vysoce infekční tkáň. V ČR se ročně provede přibližně 500 transplantací rohovky a od ledna 2007 je povinné testování všech dárců rohovky na PrP^{Sc} s cílem zvýšit bezpečnost těchto transplantací. Pro detekci PrP^{Sc} v mozkové tkáni metodou western blot je rutinně analyzován frontální lalok, kompletní neuropatologické vyšetření se u dárců rohovky běžně neprovádí. Až na několik případů CJD nebyl přenos jiných neuropatologií zaznamenán (Armitage et al., 2009).

Všechna vyšetření provádí výhradně imunologická laboratoř v NRL spolupracující se všemi očními bankami v ČR. Během let 2007–2023 bylo otestováno 7 950 vzorků; všechny byly negativní, u 4 bylo podezření na přítomnost PrP^{Sc}, ale po dalším vyšetřování byly také shledány negativními. Sledovatelnost dárců prostřednictvím Národního registru dárců a Národního transplantačního registru po dobu 30 let je garantována zákonem o transplantacích (Sbírka Zákonů, 2019). Dle našich znalostí je ČR jedinou zemí na světě, kde legislativa vyžaduje western blot testování mozkové tkáně u každého dárce oční tkáně (Jirsová et al., 2010). Na Slovensku, kde gCJD tvoří 74,2 % případů (Mitrová et Belay, 2002) oproti 16,28 % v ČR, je stanovení genotypu kodonu 129 spolu s detekcí mutace *E200K* metodou volby pro testování dárců rohovky (Mitrová et al., 2011).

Imunohistochemie

Imunohistochemické vyšetření pomáhá znázornit distribuci PrP^{Sc} v různých částech mozku a mikromorfologii imunoreaktivních struktur, jelikož PrP^{Sc} se může vyskytovat

ve formě plak, plakám podobných struktur nebo difuzních synaptických depozit. Podle kritérií WHO stačí k potvrzení definitivní diagnózy prionové choroby jedna z výše uvedených metod, nicméně se doporučuje kombinace obou.

Genetické testování

Mezi diagnostikovanými případy v ČR je distribuce polymorfismů na kodonu 129: 60 % methioninová homozygotita (MM), 24 % methionin/valinová heterozygotita (MV) a 16 % valinová homozygotita (VV); přibližně 16 % případů souvisí s dědičnými mutacemi v genu *PRNP*. Společný kódující polymorfismus na kodonu 129 v *PRNP* mezi methioninem a valinem (c.385 A>G) hraje kritickou roli v individuální náchylnosti k prionovým onemocněním, přičemž homozygoté (tj. MM nebo VV) jsou vystaveni vyššímu riziku. Snazší dimerizace a oligomerizace PrP^{Sc} u MM či VV homozygotů ve srovnání s heterozygoty je důležitým faktorem v patogenezi prionových onemocnění.

Po světě bylo popsáno přibližně 50 mutací genu *PRNP*. Nejčastější mutace genu *PRNP* v české populaci je *E200K*, následována mutacemi *D178N*, *R208H*, *P102L*, a také delece či inzerce (del/ins) v repetitivní sekvenci. Obecná penetrance těchto mutací se zvyšuje s věkem a v některých populacích dosahuje po 85. roce věku 100 %; v jiných populacích, například na Slovensku nebo v Itálii, je penetrance odhadována okolo 60 % (Mitrová et Belay, 2002).

Mutace *E200K* je nejrozšířenější v ČR (42 případů), stejně jako na Slovensku, odkud byla do ČR importována.

Mutace *D178N* byla nalezena u 5 pacientů. Klinický fenotyp byl v těchto případech ovlivněn polymorfismem na kodonu 129, protože mutace *D178N* s VV polymorfismem na kodonu 129 vyvolává gCJD. Pokud by byl na kodonu 129 přítomen MM polymorfismus, rozvinula by se fatální familiární insomnie, která ovšem nebyla v ČR nikdy zastižena.

Mutace *P102L* byla nalezena v 9 případech, přičemž nebyly pozorovány žádné klinicky specifické příznaky odlišující tuto mutaci od ostatních, nicméně byl v ČR

popsán jeden případ GSS s touto mutací klinicky mimikující gCJD (Rusina et al., 2013).

Mutace R208H je velmi vzácná, v České republice s ní žije jen jedna rodina, jejichž klinické projevy mimikují progresivní supranukleární paralýzu (Matěj et al., 2012).

Del/ins dvou nebo více oktapeptidových repetit jsou považovány za patogenní, protože inserce oktapeptidových repetit zvyšuje rychlost tvorby PrP^{Sc} rezistentního vůči proteáze. Klinický fenotyp pacientů je vysoce variabilní a často se v něm mísí rysy CJD a GSS onemocnění. Pacienti s inserčními mutacemi obvykle vykazují známky onemocnění v raném věku, trvající několik let. Některé případy postrádají specifické histopatologické změny. Molekulární podklad pro tuto fenotypovou heterogenitu zůstává nevysvětlený, ale zdá se, že závisí na velikosti inserce páru bází a polymorfismu kodonu 129.

Diferenciální diagnóza

U pacientů s klinickým podezřením na TSE někdy bývá zjištěna jiná etiologie jejich obtíží – z neurodegenerativních chorob se povětšinou jedná o jejich komorbidity vyvolávající atypický klinický průběh onemocnění. V tabulce 1 jsou shrnuty neuropatologické diagnózy, které byly klinicky hodnoceny jako možná CJD.

Lidská prionová onemocnění v ČR v letech 2001–2022 – výsledky celostátního průzkumu

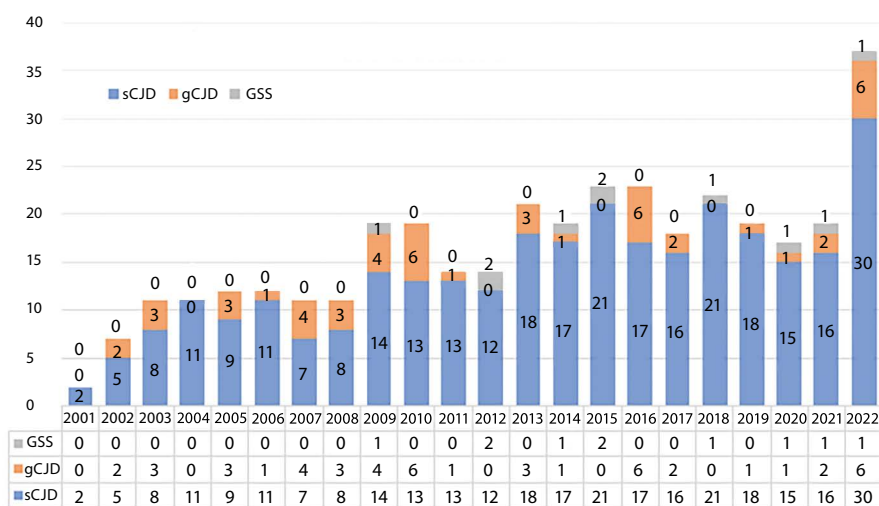
Počty zjištěných případů

Autoptické vyšetření všech podezření na prionová onemocnění je v ČR povinné a řídí se hygienicko-epidemiologickou surveillance. Veškerá získaná klinická data případů možných prionových chorob, které jsou následně potvrzeny neuropatologicky, imunologicky a geneticky, jsou uložena v NRL prionových chorob v Ústavu patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze. Klinicky suspektní neurodegenerace tvoří asi třetinu pitev provedených na ústavu. NRL je jediným referenčním centrem pro neuropatologickou verifikaci prionových onemocnění v ČR, takže

Tab. 1. Definitivní neuropatologické diagnózy neprionových onemocnění u případů klinicky referovaných jako možná CJD

Neurodegenerativní nemoci (často komorbidní)	Alzheimerova nemoc	112
	Frontotemporální demence	75
	Demence s Lewyho tělísky	48
	Progresivní supranukleární paralýza	11
	Multisystémová atrofie	4
	Kortikobazální degenerace	2
	Parkinsonova nemoc	1
Neuroinfekce a autoimunitní záněty	Encefalitidy	27
	Maligní/Marburgova roztroušená skleróza	2
Ischemické a anoxické postižení	Subkortikální vaskulární demence	8
	Post-anoxická encefalopatie	9
Tumory	Primární CNS lymfom	8
	Gliomatóza	1
	Karcinóza mening	2
	Metastatický karcinom	3
Metabolické encefalopatie	Wernicke-Korsakoff	5
Další	Subdurální hematom	2

Graf 1. Počty diagnostikovaných pacientů s TSE v České republice mezi lety 2001–2022



získaná data představují oficiální výsledky dozoru nad prionovými onemocněními u nás a sestávají z definitivně neuropatologicky potvrzených případů.

Od roku 2001 do roku 2022 bylo definitivně potvrzeno celkem 361 případů prionových onemocnění, z toho 301 případů sCJD, 50 případů gCJD a 10 případů GSS, což odpovídá celkové prevalenci přibližně 15,69 případů za rok. V ČR nebyla nikdy potvrzena vCJD ani FFI. Ne všechny případy klinicky vedené jako možná/pravděpodobná CJD byly potvrzeny jako definitivní CJD, tudíž bylo identifikováno mnoho dalších diagnostických entit, včetně (většinou komorbidních) neurodegenerací, nádorů či autoimunitních poruch, které mohou CJD svým klinickým fenotypem obrátne napodobit.

Je patrná tendence zvyšující se prevalence TSE díky optimalizaci diagnostických metod a intra vitam konzultacím poskytovaným Neurologickou klinikou Fakultní Thomayerovy nemocnice neurologickým pracovištěm po celé ČR. Rostoucí prevalenci dobře ilustruje fakt, že za prvních deset let (2001–2010) existence NRL bylo diagnostikováno 115 případů lidských prionových onemocnění, z toho 88 bez dědičného pozadí, zatímco během následujících deseti let (2011–2020) počet potvrzených případů TSE vzrostl na 190 se 168 sporadickými případy, tj. o 90,91 %. V uplynulém roce dokonce vzrostl počet zastižených případů na rekordních 37 (Graf 1).

Incidence se v jednotlivých regionech pohybuje od 1,0 do 2,4 případů na milion

Obr. 2. Incidence případů TSE v jednotlivých krajích na 100 000 obyvatel

obyvatel, což je v souladu s celosvětovými údaji. Rozdíly mezi jednotlivými regiony většinou nejsou výrazné a korelují s přítomností specializovaných neurologických center v dané oblasti (Obr. 2). Věkové rozmezí v našem souboru pacientů je 39–87 let u GSS, 46–74 let u gCJD a 40–87 let u sCJD, což odpovídá mediánu věku 60,5 let u GSS, 56,5 let u gCJD a 67 let u sCJD. Pacienti se sporadickou formou mají tedy vyšší střední věk než pacienti s geneticky podmíněnými TSE.

CJD a komorbidity

Existuje mnoho záznamů dokazujících, že CJD se velmi často vyskytuje v komorbiditě s jinými neurodegenerativními onemocněními. Kovacs et al. uvádějí, že nejčastější komorbidity u sCJD jsou tauopatie, tj. primární tauopatie související s věkem (PART), tau astrogliopatie související se stárnutím (ARTAG) a nemoc argyrophilních zrn (AGD) (Kovacs et al., 2017). Tyto nálezy potvrzuje i naše zkušenost – v české kohortě se vyskytuje 62 % pacientů sCJD nebo gCJD s komorbidní tauopatií (nejčastěji PART), další částou

komorbiditou je Alzheimerova choroba, přičemž komorbidních CJD s Alzheimerovou chorobou je dvakrát více než případů „čisté“ CJD. Mezi méně časté kombinace patří CJD a fontotemporální lobární degenerace či CJD a demence s Lewyho tělísky. Z naší pilotní studie zkoumající genetické pozadí různých komorbidit u 215 případů CJD nevyplynuly žádné podstatnější genetické souvislosti, které by předurčovaly pacienty k určitému typu komorbidity (Parobková et al., 2020).

Závěr

V současné době je epidemiologická surveillance prionových onemocnění v ČR na úrovni srovnatelné s ostatními vyspělými zeměmi a na špičce v systematickém screeningu PrP^{Sc} v mozkové tkáni všech dárců rohovky – transplantační zákon, který tento screening nařizuje, je světovým unikátem. Větší povědomí klinických lékařů i rutinní využívání magnetické rezonance a analýzy mozkomíšního moku vedly ke zvýšení zá-

chyty lidských prionových onemocnění na dvojnásobek. V České republice je 16,28 % případů podmíněných dědičně, následná genetická konzultace s příbuznými zemřelých pacientů se tak stala důležitou součástí komplexního přístupu k postiženým rodinám. Přestože v ČR nebyla zjištěna iatrogenní ani variantní CJD, jejich riziko stále přetrvává především v souvislosti s nárůstem miniinvasivních neurochirurgických výkonů a možným přenosem prostřednictvím na přítomnost PrP^{Sc} netestovaných krevních derivátů. Dlouholeté zkušenosti NRL a neuropatologická zpětná vazba poskytovaná různým nemocnicím, které pacienty s možnou CJD indikovaly k pitvě, postupně přispívají k lepší informovanosti a znalosti o diagnostických klinických kritériích i biomarkerech lidských prionových chorob. V České republice však dosud chybí standardizované vyšetřování vysoce citlivým testem RT-QuIC, který je sice dostupný v rámci vědecko-výzkumných projektů v Prionové laboratoři 1. LF UK, nicméně jeho zavedení do rutinní praxe je základní podmínkou dalšího rozvoje a zpřesňování laboratorní diagnostiky lidských TSE.

Poděkování

Velké poděkování zaslouží všichni současní i minulé pracovníci NRL, zejména její emeritní vedoucí MUDr. František Koukolík, Dr.Sc, FCMA, vedoucí klinické báze NRL, a přednosta Neurologické kliniky 3. LF UK a FTN prof. MUDr. Robert Rusina, Ph.D., a všichni spolupracující zdravotničtí pracovníci z neurologických, psychiatrických, geriatrických a dalších oddělení podílející se na funkčnosti surveillance lidských TSE v ČR.

LITERATURA

1. Armitage W, Tullo A, Ironside J. Risk of Creutzfeldt–Jakob disease transmission by ocular surgery and tissue transplantation. *Eye*. 2009;23:1926–1930. doi: 10.1038/eye.2008.381.
2. Asher DM, Gregori L. Human transmissible spongiform encephalopathies: Historic view. *Handb. Clin. Neurol.* 2018;153:1–17. doi: 10.1016/B978-0-444-63945-5.00001-5.
3. Baiardi S, Mammana A, Capellari S, et al. Human prion disease: molecular pathogenesis, and possible therapeutic targets and strategies. *Expert Opin Ther Targets*. 2023;1–14. doi: 10.1080/14728222.2023.2199923.
4. Bruzova M, Rusina R, Stejskalova Z, et al. Autopsy-diagnosed neurodegenerative dementia cases support the use of cerebrospinal fluid protein biomarkers in the diagnostic work-up. *Sci Rep*. 2021;11(1):10837. doi: 10.1038/s41598-021-90366-5.
5. Cuadrado-Corralles N, Jiménez-Huete A, Albo C, et al. Impact of the clinical context on the 14-3-3 test for the diagnosis of sporadic CJD. *BMC Neurol*. 2006;6:25. doi: 10.1186/1471-2377-6-25.
6. Foote M, Zhou Y. 14-3-3 proteins in neurological disorders. *Int J Biochem Mol Biol*. 2012;3(2):152–64.
7. Green AJE. RT-QuIC: A new test for sporadic CJD. *Pract. Neurol*. 2019;19:49–55. doi: 10.1136/practneurol-2018-001935.
8. Hermann P, Appleby B, Brandel JP, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol*. 2021;20(3):235–246. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30477-4. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2021;20(4):e3.
9. Holada K, Moško T, Baranová S, et al. Pokroky v intravitální laboratorní diagnostice prionových onemocnění: vysoce

citlivá a specifická detekce prionů v mozkomíšním moku pomocí RT-QuIC. *Neurol. praxi*. 2024;25(1):.

10. Jankovská N, Rusina R, Bruzova M, et al. Human Prion Disorders: Review of the Current Literature and a Twenty-Year Experience of the National Surveillance Center in the Czech Republic. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(10):1821. doi: 10.3390/diagnostics11101821.
11. Jirsova K, Krabcova I, Novakova J, et al. The assessment of pathogenic prions in the brains of eye tissue donors. *Cesk Slov Neurol*. 2-years experience in the Czech Republic. *Cornea*. 2010;29:996–999. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181cc7b37.
12. Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, et al. EUROCJD. Genetic prion disease: The EUROCJD experience. *Hum. Genet*. 2005;118:166–174. doi: 10.1007/s00439-005-0020-1.

13. Kovacs GG, Rahimi J, Ströbel T, et al. Tau pathology in Creutzfeldt-Jakob disease revisited. *Brain Pathol.* 2017;27:332-344. doi: 10.1111/bpa.12411.
14. Kurča E, Sivák Š, Skáčík P. Humánne priónové ochorenia – „state of the art“ 2023. *Neurol. praxi.* 2024;25(1): v tisku.
15. Matěj R, Kovacs GG, Johanidesová S, et al. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease with R208H mutation presenting as progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* 2012;27:476-479. doi: 10.1002/mds.24002.
16. Mitrová E, Belay G. Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation in Slovakia: Characterization and development. *Acta Virol.* 2002;46:31-39.
17. Mitrová E, Cernák A, Slivarichová D, et al. Experience with preventive genetic testing of corneal donors in Slovakia. *Cornea.* 2011;30:987-990. doi: 10.1097/ICO.0b013e-3182035ac1.
18. Orrú CD, Groveman BR, Hughson AG, et al. Rapid and sensitive RT-QuIC detection of human Creutzfeldt-Jakob disease using cerebrospinal fluid. *mBio.* 2015;6:e02451-14. doi: 10.1128/mBio.02451-14.
19. Parobkova E, van der Zee J, Dillen L, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease and Other Proteinopathies in Comorbidity. *Front. Neurol.* 2020;11:596108. doi: 10.3389/fneur.2020.596108.
20. Rohan Z, Smetakova M, Kukal J, et al. Proteinase-activated receptor 2 and disease biomarkers in cerebrospinal fluid in cases with autopsy-confirmed prion diseases and other neurodegenerative diseases. *BMC Neurol.* 2015;31:50. doi: 10.1186/s12883-015-0300-x.
21. Rusina R, Fiala J, Holada K, et al. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with the P102L pathogenic mutation presenting as familial Creutzfeldt-Jakob disease: A case report and review of the literature. *Neurocase.* 2013;19:41-53. doi: 10.1080/13554794.2011.654215.
22. Satoh K, Tobiume M, Matsui Y, et al. Establishment of a standard 14-3-3 protein assay of cerebrospinal fluid as a diagnostic tool for Creutzfeldt-Jakob disease. *Lab. Invest.* 2010;90:1637-1644. doi: 10.1038/labinvest.2009.68.
23. Sbírka Zákonů: Předpis 97/2019 Sb. [Cit. 8. 8. 2023] Available from: <https://www.psp.cz/sqw/sbirka.sqw?cz=97&r=2019>.
24. Skillbäck T, Rosén C, Asztely F, et al. Diagnostic performance of cerebrospinal fluid total tau and phosphorylated tau in Creutzfeldt-Jakob disease: Results from the Swedish Mortality Registry. *JAMA Neurol.* 2014;71:476-483. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.6455.
25. Wilham JM, Orrú CD, Bessen RA, et al. Rapid end-point quantitation of prion seeding activity with sensitivity comparable to bioassays. *PLoS Pathog.* 2021;6:e1001217. doi: 10.1371/journal.ppat.1001217.
26. World Health Organization WHO Manual for Surveillance of Human Transmissible Spongiform Encephalopathies, Including Variant Creutzfeldt-Jakob Disease. World Health Organization. 2003. [Cit. 8. 8. 2023] Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42656>.