

Jak tomu je s infekčností masokostní moučky a vznikem BSE – podle dvou amerických vědců?

Nedávno na mezinárodní konferenci s názvem **“Prion 2006 – Strategies, advances and trends toward protection of society”**, která se konala ve dnech 4. až 6. října 2006 v italském Turíně, bylo předneseno celkem 63 přednášek (<http://www.newteam.it/PRION2006/>). Jak již z názvu vyplývá, jednalo se „prionových onemocněních“ (TSE), z čehož mělo vyplynout jak dále pokračovat v prevenci, léčení a posuzování rizik z těchto chorob plynoucích.

Hned úvodem je vhodné připomenout, že v názvu žádné z přednášek se neobjevilo „meat and bone meal“ (masokostní moučka). Pokud se týká „infekčnosti“ tak podle názvu přednášek se jednalo pouze o následující;

1. Structure, trafficking and inhibition of **infectious scrapie** particles
2. BSE agent shows an **enhanced virulence** after passage in sheep
3. Prion induced amyloid heart disease with **high blood infectivity**
4. **Infectivity in urine of hamsters** infected with scrapie and implications of mechanisms of horizontal transmission
5. vCJD and **blood infectivity** in animal models
6. Early death of scrapie **infected mice** after induction of EAE
7. Soil clay concentrates prion protein and **prion infectivity**

Takže celkem sedm přednášek se zřejmě týkalo výzkumu, který mohl mít něco společného s „infekčním prionovým přenosem“, přičemž zřejmě již jen jedna se týkala „myšovitých zvířat“. Jak však je zřejmé první uváděná přednáška se týkala „ovčí scrapie“ (ta však již dávno byla „vymazána“ jako možný zdroj „lidské formy BSE“) a poslední se zřejmě týkala vztahu mezi „jílovitými částicemi půdy a infekčností prionů“.

První přednáška na zahájení konference (4. října) měla název **„vCJD ten years later“** (Robert G. WILL) a poslední přednáška téhož dne **„Synthetic prion strains and plasma lipoproteins“** (Stanley B. PRUSINER). Druhý den konání konference bylo zahájeno přednáškou **„Role of PrP membrane anchoring in brain and extra neuronal pathogenesis of prion diseases“** (Bruce CHESEBRO) a na závěr dne byla přednáška **„Recent progress in prion biology“** (Adriano AGUZZI). Takže první den byl zřejmě ve znamení určité obhajoby „infekčnosti prionů“ (podle jmen autorů), i když jak „10-letý vývoj vCJD infekce“ tak zaměření na „syntetické priony“ tomu zřejmě mnoho nenapovídalo.

Druhého dne se již zřejmě začalo přednášet o „mimo- neuronové patogenezi“, což bylo ukončeno s upozorněním na „pokrok- změnu v poznacích o biologii prionů“. Třetího dne konání konference (6. října 2006) měla zahajující přednáška dokonce název **„Genetic dissection of the aetiologies and pathogenesis of Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease and related disorders“** (John HARDY). Takže na konferenci zabývající se „transmisibilními“ (přenositelnými- infekčními) spongiformními encefalopatiemi (TSE) již bylo upozorněno na další (kromě již dříve do této skupiny zařazené „neinfekční sporadické CJD“) dvě neinfekční neurodegenerativní onemocnění.

Ještě však zřejmě zajímavější bylo ukončení konference přednáškou s názvem **„Sporadic BSE; Does it occur, is atypical, and is it a case of sporadic CJD?“** (Paul BROWN). Jak jen z názvu přednášky tohoto známého amerického vědce vyplývá tak v té možné bylo dokonce poukázáno i na to, že **„sporadický výskyt BSE u krav“ může být něco podobného či dokonce stejného jako je výskyt „sporadické CJD u lidí“**. Přitom však je všeobecně známo, že toto onemocnění u lidí se již dávno vyskytovalo před tím, než se dospělo ke zpracování „zvířecích těl v kafilériích“, na masokostní moučku (MKM).

V této souvislosti je vhodné **po pěti letech připomenout jeho publikaci** „Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease“ (BROWN, 2001), zveřejněnou v „British Medical Journal“ v dubnu 2001 (<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/322/7290/841>). V té době se zmíněný americký vědec Paul BROWN snad jako tehdy jediný na světě podrobněji zabýval tím- jak mohlo být „vědecky prokázáno“ to, že při zkrmování britské MKM vzniklo onemocnění BSE, které je původcem vCJD u lidí? Ve zmíněné publikaci hned v úvodním odstavci uvádí následující:

„It is sometimes forgotten that in the story of bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease there is but one **incontestable fact, that bovine spongiform encephalopathy is the cause of variant Creutzfeldt-Jakob disease**. First suggested by their temporospatial association and the distinctive features of variant Creutzfeldt-Jakob disease, the link has since been proved by their equally distinctive and shared biological and molecular features (WILL et al., 1996; COLLINGE et al., 1996; BRUCE et al., 1997). **All the rest is speculation, more or less plausible according to the arguments advanced and the absence of any satisfactory alternative explanations**. From an epidemiological point of view bovine spongiform encephalopathy has been a classic epidemic and will undoubtedly become a textbook example for students (Fig 1). From **economic, political, and medical points of view it has been an unmitigated disaster**. Why did it begin when it did, and how did it happen?“- konec citátu.

Z uvedeného vyplývá, že hned v první větě uvádí, že; „**Někdy se zapomíná na to, že ve story o BSE a vCJD – existuje nepopíratelný fakt, že BSE je příčinou vCJD**“. Takže hned úvodem „důrazně“ upozorňuje na něco, co nikdy nebylo prokázáno. Odůvodňuje to však na základě výzkumu v textu citovaných autorů tak, že tyto nemoci (BSE a vCJD) mají charakteristickou spojitost týkající se biologických a molekulárních vlastností. Vše ostatní jsou spekulace, více nebo méně uvěřitelné podle stávajících podporujících argumentů – bez jakéhokoliv uspokojivého vysvětlení. Dále říká, že **průběh BSE (v Británii) nepochybně bude z epidemiologického hlediska učebnicovým příkladem pro studenty (Obr.1)**. Avšak z ekonomického, politického a medicínského pohledu se bude jednat až o „hroživou pohromu“.

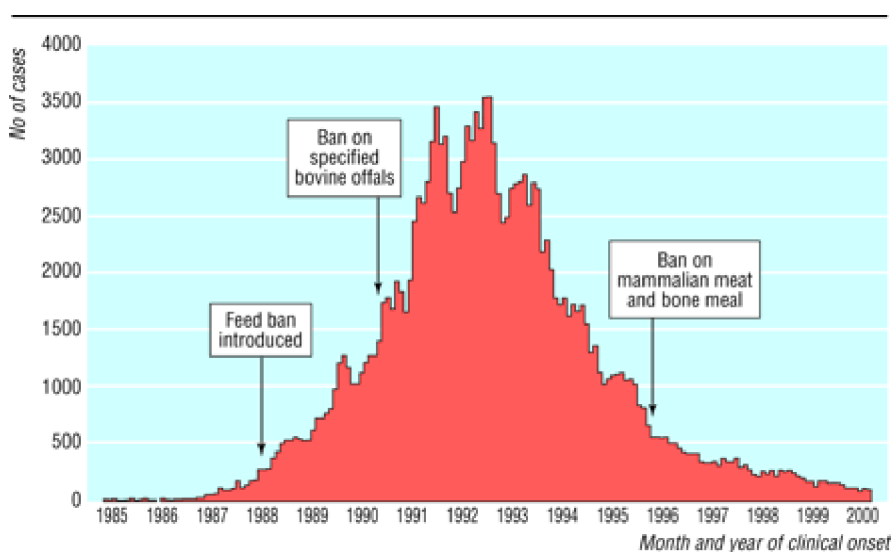


Fig. 1. Chronology of epidemic of bovine spongiform encephalopathy in United Kingdom, 1986-2000

Nepochybně však jak v případě Dr.BROWNA, tak i celosvětově příslušné vědce o „infekčnosti britské MKM“ utvrzoval a stále ještě utvrzuje obrázek- graf- figura (číslo 1) - ukazující na pětiletou „inkubační dobu BSE“; zákaz zkrmování MKM (1988) a pokles ve výskytu BSE (1993). Přitom však nikdy nebylo prokázáno, že by MKM byla původcem BSE, protože v příslušných britských časopisech se jedná v podstatě o „**opakování předchozích hypotéz**“, že by tomu tak býti mohlo. Existují v podstatě **tři základní hypotézy**, které poukazují na to, že infikovaná MKM by „**mohla**“ **být v Británii příčinou BSE**;

1. První hypotéza se zakládá na tom, že již v letech 1982 až 1984 bylo v Británii údajně započato se zkrmováním MKM telatům a po cca pěti letech inkubační doby tam došlo k výskytu BSE (**podrobněji popsáno až za cca 10 let; časopis „Research in Veterinary Science, 1992**). V souhrnu příslušné vědecké práce se uvádí, že bylo zjištěno statisticky významné riziko vzniku BSE v chovech krav, kde **telatům byla MKM podávána v krmných směsích** ve srovnání s chovy, kde telata MKM nepřijímala.

Nehledě k tomu, že „**návod**“ **ke zkrmování MKM telatům** v žádné odborné literatuře nejen v Británii, ale ani na světě neexistoval a ani v době současné neexistuje, tak i toto vědecké sdělení je možné z hlediska „infekčnosti“ považovat za hypotézu. Lze přitom vhodné opět poukázat na výše uváděnou publikaci Dr.BROWNA (2001), který má na „**tajemství kafilerických procesů**“ a konkrétně na výše uváděný „**telecí výzkum**“ následující názor, když cituje (bere za slovo) některé zastánce infekční teorie a uvádí:

„Většina výzkumníků upřednostňuje teorii, že BSE skotu pochází od ovcí infikovaných „skrapí“. Začalo to v Británii (a ne nikde jinde), protože tam byl zjišťován jak značný výskyt skrapie, tak tím byl i značný přísun uhynulých ovcí do masokostních mouček, používaných ke krmení přežvýkavců. Začalo to v polovině 80. let, protože několik let předtím se přestala provádět extrakce tuku z uhynulých ovcí, což umožnilo přežívání infikovaných tkání ovcí při jejich kafilerickém zpracování a bylo to recyklováno, čímž se skot přizpůsobil na skrapii nebo BSE (cit.:Wilesmith et al., 1991).

Pokusy vedené za účelem zjistit stupeň infekce tkáněmi mozku (při skrapii nebo BSE) ukázaly, že inaktivace vlivem extrakce tuku-loje (organickými rozpouštědly a zahřátím) nebyla tak významná- v průměru to byl asi 1 log LD₅₀/ml (cit.:Taylor et al., 1998). Nicméně, jestliže infekciozita byla při extrakci tuku nižší než 1 log LD₅₀/ml, což se zdá značně pravděpodobné, potom vyřazení stupně, který vyvolal snížení jednoho log by mělo být dostatečné pro zachování (přežití) infekciozity a kontaminaci masokostní moučky.

Pravděpodobnost přísunu infekčnosti významně nižší než je 10 LD₅₀/ gram, v přicházejícím kadaveru do asanačního ústavu (kafilérie), lze následovně znázornit matematicky;

Poměr hmotnosti kadaveru (pozn.:sušina cca 18%) k vyrobené MKM (sušina cca 90%) je 5 : 1. Takže přísun infekčnosti o 10 LD₅₀/g, by měl být koncentrován do 0,2 gramu MKM. Rostoucí tele spotřebuje asi 2 kg (sušiny) krmiva denně, z čehož MKM představuje cca 4,5%, neboli 90 gramů MKM, obsahujících 4500 LD₅₀. Vzhledem k tomu, že jedna LD₅₀ je definována jako dávka infekčnosti vedoucí s 50% pravděpodobností k usmrcení zvířete a když se ještě vezmou v úvahu přirozené rozdílné vlivy druhové (ovce- skot) a také i cesty infekce (přirozená oproti experimentálně vyvolané BSE); lze reálně předpokládat, že denní příjem 4500 myších LD₅₀, **by měl v Británii již před lety, usmrcovat každé tele...**“-koniec citátu. Takže názor amerického vědce (senior research scientist- National Institute of Neurological Disorders and Blindness, Bethesda, MD, USA), v podstatě zpochybňuje i tu možnost, že pokud by skutečně byla v Británii MKM telatům zkrmována, **nelze počítat s tím, že by před obdobím 1980-82 „infekčnost“ MKM neexistovala**. Tím však se zpochybňují i „hypotetické argumenty“ o recyklaci infekce BSE..., při zkrmování masokostní moučky (MKM) přežvýkavcům.

2. Druhá hypotéza byla zveřejněna v roce 1991 (časopis „The Veterinary Record“), přičemž je připomínáno to, že až do období 1980-82 se v Británii při extrakci tuku z MKM používala organická rozpouštědla, čímž se údajně infekčnost MKM „tlumila“. Za další důkaz ve změně infekčnosti MKM v té době se uvádí to, že v Jižní Anglii bylo BSE v období 1986-89 postiženo nejvíce chovů krav (12,6%). „Vědecké odůvodnění“ spočívalo v tom, že tam v roce 1988 nebyla MKM v podobě „přepřacovaných škvarků“ (tento výrobek byl dále „recyklován“) v podstatě vyrobena a podobně tomu bylo i v letech předchozích (takže tam nebyla MKM v této podobě ani zkrmována). Oproti tomu například ve Skotsku představovala produkce MKM v podobě „přepřacovaných škvarků“ asi 39% z celkové výroby MKM, přičemž tam bylo BSE postiženo nejméně chovů krav (1,8%). Tento „fenomén“ byl v souhrnu příslušné práce uveden tak, že byla **identifikována „geografická proměnlivost ve výskytu BSE“**. Proč lze zmíněné „argumenty“ považovat za pouhé hypotézy?

a/ Je všeobecně známo, že ke změně v technologii došlo z důvodu podstatného zvýšení ceny organických rozpouštědel v období let 1980-82. K této změně však došlo i v jiných zemích; takže proč i jinde na světě se podobná změna v infekčnosti MKM neprojevila? Přitom již dávno- od roku 2000- neplatí „vědecký argument“ (viz „The BSE Inquiry“, říjen 2000), že MKM by mohla být infikována zpracováním kadaverů na skrapii nemocných ovcí. To však neplatilo ani dávno předtím, když **hned v „prvopočátcích BSE epidemie“ bylo v Británii zjištěno** (WILESMITH et al., 1988), že; „Výsledky předkládané studie vylučují přenos skrapie z ovcí na skot přímým- nepřímým stykem v postižených stádech, protože ve 20% BSE postižených farmách nebyly ovce chovány...“.

b/ Proč se britští vědci zabývali „geografickou proměnlivostí“ a ne přímo a konkrétně tím, zda vůbec v určitých chovech krav byla MKM jako taková kravám zkrmována? (vždyť nejen z jejich, ale i z celosvětové literatury je známo, že MKM byla zkrmována v podstatě jen prasatům a drůbeži...).

c/ V této souvislosti („geografická proměnlivost“) je vhodné připomenout, že cca již dvě století je známo, že skrapie ovcí se nešíří „namátkově“; ale určité farmy nebo určité regiony mají vyšší výskyt, ve srovnání s jinými. Jedná se o Island, kde je výskyt skrapie vysoký v určitých údolích, zatímco v jiných je výskyt nízký. Tento jev nemůže souviset s určitými (nakaženými) skupinami ovcí, protože pokud tyto skupiny ovcí jsou poraženy (jinam odstraněny) a původní vegetace (pastva) na farmě je obnovena; u nově dovezeného zástavu (nenakažených) ovcí dochází k výskytu skrapie v tomtéž- původním rozsahu. Dále potom z hlediska „geografického“ je z Británie známo, že právě v Jižní Anglii z důvodu nejpriznivějších klimatických podmínek pro „**intenzivní“ (NPK hnojení) pěstování trav-** jsou podmínky nejpriznivější a „nesrovnatelné“ například se Skotskem...

3. Zmíněná první **hypotéza však byla „upevněna“ další hypotézou** a sice tím, že skutečně **za cca pět let od zákazu zkrmování MKM v Británii (1987) tam v období 1992/93 došlo k vyvrcholení ve výskytu BSE** (viz obrázek 1). V dalších letech se tam výskyt BSE začal výrazně snižovat. Tato skutečnost **je v podstatě považována za hlavní a nejdůležitější argument a je obvykle „zobrazována“- připomínána ve většině publikací o BSE.**

Na příkladu ČR, v průběhu vyšetření necelého jednoho milionu vzorků (červen 2001 až leden 2006) však lze ukázat, že výskyt BSE ani nemohl souviset s nějakým „infekčním agens“. Nehledě k zanedbatelnému výskytu BSE (bez klinických příznaků onemocnění) tomu ani neodpovídá průběh „epidemiologické křivky“. Protože od roku 2002 byl postupný nárůst výskytu BSE v ČR **s vyvrcholením na konci ledna 2006** a potom již **bez nějakého „doznívání infekce“ (9 měsíců a možná jak se dále uvidí i déle; bez dalšího nálezu BSE).**

Je potřeba ještě zopakovat, že i zmíněný americký vědec Dr. Paul Brown, zřejmě považuje britskou „epidemickou BSE křivku“ (Fig 1) za značně důležitou z hlediska možného (infekčního) vlivu MKM. Je však potřebné připomenout, že „obrázek“ je pěkný avšak jak dalece je „pravdivý“? Má začátek již v konci 80. let, kdy se údajně do britské MKM dostávala i z řeky Ganga vylovená „tlející těla Indů“ (viz vědecký časopis „Lancet“; 2005). V letech 1990 až 2000 se údajně značná množství britské MKM vyvážela a nikdo neví přesně kam... Za tohoto patrného „nepořádku“ v evidenci lze obtížně uvěřit korektnosti všech „změn“, na obrázku uvedených. Tu první změnu – zavedení zákazu ve zkrmování MKM přežvýkavcům v roce 1988 – i někteří britští odborníci často zpochybňují, protože říkají, že vlastní striktní zákaz fungoval až od konce roku 1991. **Nicméně však, proč i v tomto případě lze uvažovat o hypotéze a ne o skutečném důkazu o infekčnosti MKM? K tomu již je třeba poněkud obsáhlejší následující výklad:**

a/ Zmíněné hypotézy byly již před více jak pěti lety (časopis „The Veterinary Record“; říjen 2000) odsunuty do pozadí po vyhodnocení britského experimentu, kdy byl kravám dlouhodoběji (5-7 měsíců) zkrmován nadbytek bílkovin v krmné směsi, při použití „monodiety“ siláže z jílku anglického (jako objemového krmiva). Ke konci experimentu, ve kterém vědci původně nepočítali s „testací BSE“ - se náhle a z ničeho nic objevily „téměř u 13% do pokusu zapojených krav“ klinické příznaky BSE ! (což bylo později i laboratorně potvrzeno). Jílek anglický velice dobře svým výnosem reaguje na vyšší intenzitu NPK hnojení (při příznivých srážkových podmínkách) a je v Británii i nejčastěji pěstovanou pícninou. Z literatury je známo i to, že při jeho zkrmování ve vyšších dávkách (monodiet) dochází u krav k nedostatku hořčíku. Dále potom je od roku 1968 (časopis „Australian Veterinary Journal“) známo i to, že při dlouhodobějším zkrmování jílku anglického; dochází u přežvýkavců (krávy a bahnice) k degenerativním změnám v mozku včetně „vakuolizace“...

b/ K epidemii BSE došlo v té době pouze v Británii z toho důvodu, že tam jsou celosvětově „výjimečně“ ideální podmínky pro sklizeň-spásání mladých porostů trav (leguminozy tam v podstatě neexistují...) s vysokým obsahem bílkovin (např. jílek anglický s více jak 30% bílkovin v sušině hmoty) a to většinou ve 3-4 sečích. Je tomu tak vlivem rovnoměrných a vydatných srážek, při vysoké intenzitě „umělého“ NPK hnojení (více jak 200 kg čistého dusíku/ha - zejména na silážované porosty jílku) a při vysoké koncentraci chovaných-pasoucích se přežvýkavců (vysoká intenzita K-hnojení jejich exkrementy= takže až 300 kg K₂O/ ha).

c/ Toto vše vyplývá z britské literatury včetně i toho, že tam do poloviny 80. let minulého století probíhal- na světě nejrozsáhlejší výzkum zaměřený na diagnostiku „Mg-deficitu“ u přežvýkavců (zejména u krav); doporučující používat v praxi celou řadu „hořečnatých hnojiv“. Avšak zhruba od roku 1985 již lze v britské literatuře zjistit jen ojedinělé publikace v tomto směru zřejmě z toho důvodu, že použití těchto Mg-hnojiv se praxi ukázalo (tak jako i již dříve v USA) jako málo platné (v podstatě to nebylo realizováno).

d/ Jako účinnější se zřejmě v Británii ukázalo (podobně jako v té době i jinde ve světě- včetně bývalé ČSFR) použití minerálních „doplňků hořčíku“ přímo do krmné dávky krav, k čemuž však tam došlo až v období 1993/94. Tento důležitý fakt je možné zjistit z britského odborného časopisu „The Veterinary Record“ (1994); avšak aby to bylo možné „významněji interpretovat“- bylo by třeba toto „potvrdit“ i z dalších a to i „farmářských“ britských časopisů.

e/ I tak však z příslušných publikací z „malého“ Severního Irsku, kde je podrobně dokladován vztah mezi; existující hypomagneziemií (do roku 1993) –zvýšeným zájmem o hořčík kravám v minerálních lizech podávat (po roce 1994)- výrazným poklesem výskytu BSE koncem roku 1995 vyplývá; že pokles v „epidemii“ BSE nemusí souviset se zákazem zkrmování „infekční MKM“, ale že se jedná o skutečný důkaz toho, že je zde souvislost s „účinnější“ prevencí hypomagneziemie (nedostatku hořčíku) u britských krav.

Z toho by však potom vyplynulo, že to nebyl zákaz ve zkrmování masokostní moučky (MKM) přežvýkavcům v roce 1988; ale bylo to významné zvýšení suplementace (přídavku) hořčíku krmných dávek britských krav od období cca 1993/94- což bylo příčinou poklesu epidemie BSE v Británii, počínaje rokem 1994. Takže 5-letá inkubační doba odvozená ze zákazu MKM (1987) a vyvrcholení výskytu BSE (1992) v Británii- to je pouze určitý „fenomén“; ne však důkaz pro „infekčnost“ MKM. Takže tak jako bylo nejen v Británii, ale i jinde ve světě „historickou skutečností“- započítí s uplatněním vysokého přísunu bílkovin (až 19% v krmné dávce krav; pro srovnání = tatáž koncentrace bílkovin jako u mladých prasat či vykrmovaných kuřat) včetně bílkovin „nedegradovatelných“ v polovině 80.let; tak podobnou historickou skutečností začátkem 90.let- bylo výrazné zvýšení suplementace hořčíku ve výživě krav.

V současné době (listopad 2006), již více jak za měsíc po konání třetí mezinárodní konference o „prionech“ (první se konala v roce 2004 v Paříži, druhá v roce 2005 v Dusseldorfu) , která byla v italském tisku označena také jako „Third mad cow forum“ – není na Internetu dostupný nějaký „souhrnnější komentář“. Něco málo **týkající se však jen politiky** je k dispozici v podobě „interview“ s děkanem veterinární fakulty (Dr.Frederick A.MURPHY), známé „University of California Davis“. Na otázku „jak tomu je s vlivem BSE na **politické dění** ?“, odpovídá Dr.MURPHY následovně (<http://www.accessexcellence.org/WN/NM/madcow96.html>) :

„ The global **political impact has been incredible**. We're now reading that this might be the ultimate crisis for Prime Minister Major's Tory government, and could lead to its downfall. There are also **huge economic costs. Some estimates go as high as \$50 billion, with 300,000 jobs at risk. At the recent Turin (Italy) meeting** of the leaders of the European Community, representatives of European countries even brought up questions concerning the pace of the unification of Europe. **Even though it has now been decided that quite a bit of the cost of eliminating BSE from British cattle will be shared among other European governments**, I don't think we've heard the last of these tensions at the highest levels of governments“- konec citátu.

Takže jak již před více jak pěti lety jeho kolega Dr. Paul BROWN upozorňoval, že se může **z hlediska ekonomického- politického** jakož i z pohledu medicínského jednat až o „hrozivou pohromu“ (**from economic, political, and medical points of view it has been an unmitigated disaster**)- tak možná o něčem podobném se již nedávno v Turíně jednalo... Při této příležitosti však je vhodné upozornit ještě i na další otázky, na které Frederick MURPHY, DVM, PhD., (**president of the International Committee on the Taxonomy of Viruses**) odpovídá následovně;

Jaký je důvod k současné panice? Jaká je spojitost, jestli vůbec je; mezi BSE u skotu, scrapii u ovcí a CJD u lidí?

„ BSE was initially recognized in cattle in the UK in 1986; there is good information that it had not occurred before then. Epidemiological research led to the conclusion that the bovine agent had originated from the scrapie agent, which had been present in sheep in the United Kingdom for at least 200 years. **It is presumed, but will likely never be proven, that the scrapie agent jumped species and moved into cattle when sheep offal (the leftover parts of butchered animals) was included in protein supplements fed to cattle.** After cattle started to die, cattle carcasses and offal were included in the same protein supplements -- this seems to have amplified the epidemic.

The epidemic in cattle in Britain reached incredible proportions; by 1993 more than 1,000 cases per week were being reported. **More than 160,000 infected cows have now been identified, involving more than 50% of the dairy herds in the UK.** Protein supplements containing sheep and cattle offal were banned in the UK in 1988, but it **was not until 1991-1992 that the ban was strictly enforced.** Given the long incubation of BSE, the epidemic curve (number of new cases reported per week) didn't start downward until late 1993. It is now down to about 250 cases per week..

Even by 1990 when the epidemic curve was on the upswing, questions were raised in many quarters in the UK, "...does BSE pose a risk to human health?" British government officials at the time said don't worry, there is nothing to worry about. This of course only led the public to become more skeptical. Even then, in 1990, the editors of the British journal Nature reacted, saying: **"...Never say there is no danger {risk}. Instead, say that there is always a danger {risk}, and that the problem is to calculate what it is. Never say that the risk is negligible unless you are sure that your listeners share your own philosophy of life..."** I think this advice has come back to haunt British officials again, six years later.

The **next chapter started with the announcement on March 21, 1996** of 10 cases of CJD in people not otherwise considered at high risk. These individuals were **much younger than the usual cases of CJD that occur sporadically** everywhere in the world at an incidence of about one per million population per year. This sporadic incidence of CJD is the same even in countries, like Australia, where there is no scrapie. Also, there have been statements in the press, **but no details, that the pathologic changes in the brains of these 10 patients are different from those in usual CJD cases.** In any case, it is the age-distribution of these 10 cases (average age 27 vs. 63 for sporadic CJD cases) that led the British expert committee to make its startling announcement“- konec citátu.

Takže problém ve Spojeném království (UK) může spočívat v používání krmiv obsahujících infikované části těl krav a ovcí?

„In the **early 1980s in England the rendering process** (by which livestock carcasses are converted to various products, including protein supplements for livestock feed) was changed. Earlier, a **solvent extraction step had been used** to extract fats (tallow); this step was stopped when the price of the petroleum-based solvents used to extract fats went up. The infectious agent is solvent-sensitive. Otherwise, the infectious agent is extremely hardy -- it can survive boiling and many disinfectants, but is readily destroyed by extremely high temperature (such as in an autoclave), or **by oxidizing agents, or by solvents.**

Of course, this **change in the rendering process was only part of the story** -- in tracing the source of the problem other practices employed in the livestock industries of the UK have to

be assessed -- **and the still mysterious events that likely led to the species jump** of the scrapie agent into cattle must be assessed too“- konec citátu.

Naše poznatky o CJD se vrací zpět ke studiím o kuru, ke tzv. onemocnění lovců lebek v Papua New Guinea, kde se lidé infikovali požíváním mozků svého nepřítele a svých příbuzných nebožtíků před pohřbením. Jakou mají tato onemocnění spojitost?

„Kuru and CJD should be thought of as **two different spongiform encephalopathies**. Kuru studies were instructive since they **showed for the first time** that a slowly progressive neurological disease of humans **can be infectious**, that is transmitted from one person to another. For this discovery Carleton Gajdusek was awarded the Nobel Prize. Recently, as the power of molecular biology has been applied to the spongiform encephalopathies, **it has become clear that each disease (scrapie, BSE, and others in animals, and CJD, kuru and Gerstmann-Straussler-Scheinker disease in humans) is caused by a distinct variant prion**“- konec citátu.

Říkáte priony. Co představují? Jakou mají spojitost s patogenezí těchto nemocí?

„Prions are the most bizarre infectious agents ever imagined. It was Stanley Prusiner of the University of California, San Francisco, who first discovered the nature of prions and **suggested they are the causative agents of the spongiform encephalopathies**. For this he won the prestigious Lasker Prize two years ago. Prions (pronounced pree-ons) are proteins, rogue proteins, and nothing else. They contain no nucleic acid (DNA or RNA). **They consist of a single molecule containing about 250 amino acids, termed the PrP protein**. They are abnormal variants of proteins that occur normally in cells, such as human brain cells. Amazingly, abnormal PrP proteins, when they enter the body, are able to convert their normal counterparts into more of the abnormal forms. The difference between the normal and abnormal proteins does not lie in their primary structure (the sequence of their amino acids), but rather in their folding -**the abnormal PrP proteins are folded in a way that allows them to resist normal protease degradation so that over time this leads to the build up of aggregates of PrP, especially in neurons in the brain**. These aggregates resemble the tangles of abnormal protein found in neurons in Alzheimer s disease patients, but as in Alzheimer´ s disease, **we do not know how the presence of these tangles causes neurologic disease**.

Prions are the **only "life forms"** that break the **great "central dogma" of biology**. That is, we have come to expect that all life forms from viruses to bacteria to plants to humans to hand down the blueprints for all their progeny via their DNA (except for some viruses which carry their blueprints as an RNA genome), and we expect that the process for converting the blueprints into building blocks must involve replication of DNA, transcription of the message into RNA, and translation of the RNA s message to form proteins, the building blocks of cells, tissues, organs and whole organisms. Here we have life forms where abnormal proteins, the PrP proteins, direct the refolding of normal proteins just by direct contact.

PrPs from the various spongiform encephalopathies have been sequenced and found to differ, in some cases by very little, in some cases by quite a bit. For example, recent research has shown that the scrapie PrP protein differs from the BSE PrP protein at only seven amino acid

loci, **whereas the BSE PrP protein differs from the human CJD PrP at more than 30 loci.** These differences explain the concept of strains and **help explain why prions from one species might jump more easily into another species than another.** It is difficult to find the terms to discuss prions -- for example, **can we talk about mutants when there is no DNA? What would Watson and Crick think of all this?'**- konec citátu

Existují vlivy vytvářející predispozici zvířat nebo lidí k infekci? Nakonec ještě; mohlo by se zdát že mnohem více lidí bylo vystaveno prionům než jich skutečně onemocnělo?

„In a nutshell, the answer to this question is, we don't know. It's true in every disease that there are more exposures than infections. And it's true that in most cases we don't know why one person or animal gets infected and another doesn't. With the prion diseases, we don't know much about a dose effect -- beyond a minimum infectious dose, does a big dose of prions lead to a higher probability of infection or a faster progression to clinical disease? **In the real-world setting, what do we know about how easy it was for prions contained in feed supplements to enter a cow's body? The answer is, not much'**- konec citátu.

Jak se priony liší od virů? Co mají viry a co nemají priony?

„As President of the International Committee on the Taxonomy of Viruses, I've had to wrestle with this question -- in our most recent report, we have a chapter on prions, contributed by a study group chaired by Stanley Prusiner. This chapter is included in a section entitled sub-viral agents. This title has allowed us to avoid the question, to **keep our definition of virus intact**, to hold to a sense that a virus should have a nucleic acid (DNA or RNA) genome, and still keep the prions under the wing of virologists around the world. After all, it is virologists who care most about prions, and **it is virology meetings and virology journals where scientific progress on prions and prion diseases is reported'**- konec citátu.

Jak je tomu s hypotézou, že priony samy o sobě nejsou infekční, ale uplatňují se jen jako aktivátory virů?

„People who still believe that there has to be some nucleic acid somewhere in the picture have been caught out in the cold by all the recent progress in our understanding of the nature of prions. Perhaps these people have to rationalize some direct role of a nucleic acid in the infectious moiety and so they envision some kind of activator role for the prion, acting in concert with a yet-to-be-found traditional virus. **As the nature of prions becomes better known, I think this idea will fade away'**- konec citátu.

Existuje nějaký důkaz o tom, že CJD se může vyskytovat jako genetické onemocnění?

„Yes, there is a **familial form of CJD, accounting for about 10% of cases.** In the familial disease there are mutations in the gene encoding the normal protein such that the protein tends to fold in the abnormal way and tends to pile up into aggregates in brain cells with lethal consequences“ - konec citátu.

Jak můžeme vědět, že nové případy tzv. lidské formy BSE není CJD? Jak můžeme říkat že někdo dostal CJD od krávy....?

„We can tell by **genetic analysis**. This has been well studied in the familial form of CJD. The prion protein in familial cases is the same in each family member that has it, and different in all other families. Sometimes the difference is as small as one amino acid, but these differences can be used to determine the pedigree of the prion. **I'm sure such analyses are being applied to the 10 cases just reported in the UK**“- konec citátu.

Britské prohlášení vyzdvihlo otázky nejen kolem bezpečnosti britského hovězího masa, ale i mléka a mléčných výrobků. Co je kolem tohoto známo?

„There has **never been any evidence of any prion being transmitted through milk**. Although, we don't know if prions can occur in the milk of a cow with BSE, there is very good epidemiologic evidence that this is not a route of transmission. For example, if the BSE prion was transmitted in cow s milk, wouldn't we expect to see BSE in calves fed on such milk? There are solid data from the UK that **such calves have not become infected**.“- konec citátu

Existuje zpráva, že Francouzi se obávají infekce z kosmetických přípravků obsahující zvířecí výrobky. Je to nesmysl (za vlasy přitažené)?

„It seems far fetched to me. Cosmetics are full of **lipid-solvent-based chemicals which would be very destructive to prions**- konec citátu.

Podobné encefalopatie (jako BSE) byly zjištěny u koček v Anglii. Je riziko přenosu na majitele?

„**Other animals in the UK exposed to the same protein supplements as cows**, such as some zoo animals, did get infected. Indeed, cats began to get the disease about the same time as the BSE epidemic began in cattle in Britain. Whether these cats got infected from the same feed products (such as bone meal as well as protein supplements) that cows were eating, or whether they got infected by being fed infected meat products is not likely ever to be known. **In any case, I cannot imagine any circumstance whereby humans might be at risk from their cats**“- konec citátu.

Jaké jsou současné priority výzkumu?

„**At the heart of the matter we're dealing with the abnormal folding of a native bovine protein. This protein, the abnormal PrP protein, is not immunogenic and doesn't seem like a reasonable target for vaccine development.**

The number one need is for a diagnostic test that could be used for early diagnosis in cattle and humans. We keep hearing that such tests are forthcoming immediately, **but I've heard that for several years now and we still do not have such tests**. Whenever such a test comes along, it will then be along time before it could be validated and proof tested in the field. I think this development should be a national priority.

What would such a test be like? It can't be a DNA or RNA probe **since the gene encoding the PrP protein is a normal constituent of the body**. It may have to be an immunological test, one that is specific for the abnormally folded shape of the PrP protein“- konec citátu.

Co myslíte může být vytvořena látka pro léčení prionových encefalopatií?

„For cattle with BSE there will not likely ever be a treatment -slaughter will continue to be the end-game. **Stanley Prusiner thinks** that for humans with CJD one tack should involve designing drugs that would stabilize the normal protein throughout the body, preventing its refolding into the abnormal PrP protein. **Prusiner also thinks** that antisense technology may prove useful. This might involve delivering into human brains engineered genes that would block those genes that give rise to unwanted proteins. Of course, this would require that the normal protein from which abnormal PrP proteins derive are not essential-- so far we do not know what the function of the normal protein may be. **Progress in this area could spin off and provide keys for Alzheimer's research as well.** All this would seem to represent years of research“ - konec citátu.

Pokud se týká „infekčnosti“ masokostní moučky (MKM) ve vztahu k BSE, vCJD a k ostatním spongiformním encefalopatiím, potom z odpovědi Dr.Murphyho lze vybrat následující;

1. Již v počátku objevu BSE v Británii (1986) bylo epidemiologickým výzkumem zjištěno, že **BSE má původ v ovčí scrapii**, která se v Británii vyskytovala již asi 200 let předtím. **To se však jen předpokládalo avšak zřejmě nikdy nebude prokázáno**, že agens scrapie „přeskočí“ z jednoho druhu zvířat (ovce) na skot, když (uhynulé) ovce budou zpracovány do bílkovinných doplňků – masokostní moučky (MKM) zkrmovaných skotu.
2. BSE epidemie dosáhla ve Spojeném království (UK) značných rozměrů; v roce 1993 bylo hlášeno více než jeden tisíc nových případů za týden, postiženo bylo více než 50% chovů dojených krav. MKM obsahující zbytky těl ovcí a skotu byla zakázána zkrmovat přežvýkavcům v UK v roce 1988. Avšak **teprve až v období 1991- 1992 lze říci, že tomu tak skutečně bylo**. Při dlouhé inkubační době BSE, epidemická křivka (počet nových případů zjištěných za týden) neklesala až do doby – konce roku 1993.
3. V roce 1990, kdy již epidemická křivka začínala významně stoupat, začínaly se v UK šířit obavy o možném přenosu BSE na lidi. Britská vláda v té době říkala; občané nebojte se, vůbec nic se neděje. To však v UK vedlo ke stále většímu skepticizmu. Zejména když v roce 1990 vydavatelé Britského časopisu „Nature“ na tuto situaci reagovali, říkajíce; **„Nikdy neříkejte, že není žádné nebezpečí (riziko). Raději říkejte vždycky existuje nějaké nebezpečí (riziko) a z toho plynoucí problém je třeba zkoumat – kalkulovat, o co se jedná. Nikdy neříkejte, že riziko je zanedbatelné dokud nemáte jistotu, že Vaši posluchači s Vámi o životě sdílí stejnou filosofii...“**. Dr.Murphy říká, že zřejmě tato „rada“ byla britskými úředníky po šesti letech (1996- zjištění vCJD) „vyzdvižena“ .
4. Další kapitola začala oznámením (21.března 1996), výskytu 10 případů CJD u lidí, kteří byli mnohem mladší, než bylo běžně zjišťováno při „sporadické CJD“ – kdekoliv na světě, při výskytu jednoho případu na jeden milion obyvatel ročně. Takový výskyt je dokonce i takových zemích jako je Austrálie, kde není znám výskyt ovčí scrapie. K těmto 10 případům byla vypracována a publikována prohlášení- **avšak bez nějakých podrobností týkající se rozdílnosti patologických změn v mozku od běžných případů „sporadické CJD“**. Takže jen věkový rozdíl; u nových 10 případů byl průměrný věk 27 let oproti průměrnému věku 63 let u „sporadické CJD“; jen to vedlo Britské experty k vyhlášení (nové nemoci; vCJD).

5. Začátkem 80.let došlo ke změně při výrobě MKM - když se v Británii upustilo od používání organických rozpoštědel. To však je jen určitou částí „BSE story“. Přitom **nelze zapomenout na „mylnou představu“, že celý smysl této infekční myšlenky založený na „infekčnosti scrapie“ z hlediska vzniku BSE (skot) – nic takového nebylo prokázáno.**
6. Pokud se týká Kuru a CJD, **jedná se o dvě rozdílné spongiformní encefalopatie.** Dříve sice se ukazovalo, že Kuru může být infekční, že se přenáší z jednoho člověka na druhého, za což dostal profesor Gajdusek Nobelovu cenu. **Poslední výzkumy v molekulární biologii však jasně ukazují** na to, že scrapie, BSE, CJD, Kuru... jsou vyvolávány rozdílnými typy prionů.
7. **Stanley Prusiner byl prvním**, kdo vyslovil domněnku, že priony jsou původcem spongiformních encefalopatií. Priony však **neobsahují nukleové kyseliny** (DNA nebo RNA). Sestávají z jednoduché molekuly obsahující okolo 250 aminokyselin, nazývaných PrP protein. Jsou to nenormální proteiny, které se však běžně vyskytují v buňkách, jako jsou nervové buňky v mozku člověka. Překvapivé však je, že tyto **nenormální PrP proteiny když vstupují do těla , jsou schopny se přeměnit na ještě více abnormální formy.** Rozdílnost mezi normálními a nenormálními proteiny nespočívá v jejich struktuře (pořadí jejich aminokyselin) ale více v jejich skládání – takže abnormální prP proteiny se skládají tak, že jim to umožňuje odolávat působení proteáz- jejich degradaci, což časem vede k jejich agregaci (nahromadění), zejména v neuronech mozku. Tato seskupení se podobají „spletencům“ (zašmodrchání) proteinu, který se zjišťuje u pacientů s Alzheimerovou chorobou (AD), avšak tak jako u AD – není známo jak tyto spletence vyvolávají neurologická onemocnění.
8. Nedávným výzkumem bylo zjištěno, že scrapie PrP protein se liší od BSE PrP jen na 7 pozicích aminokyselin, **zatímco BSE PrP se liší od lidského CJD PrP na více jak 30 místech.** Toto vysvětluje proč proč priony z jednoho druhu mohou snadněji přeskakovat na další druh než ty ostatní. Je však obtížné mluvit o mutantech , když neobsahují DNA...
9. Takže i lidskou formu BSE (vCJD) by mělo být možné **genetickou analýzou oddělit** od BSE. Příkladem takové genetické analýzy je familiální (rodinná) CJD. U této nemoci je prion protein stejný u každého člena rodiny a rozdílný u jiných rodin. Někdy se jedná o malé rozdílnosti u jedné aminokyseliny, tyto však mohou být použity při stanovení rodokmenu (čistoktevnosti) prionu. Dr.Murphy říká, že si je jistý, že takové **genetické analýzy byly u zmíněných prvních 10 případů (objevení vCJD) v UK provedeny.**
10. Na otázku zda pro člověka může být nebezpečná **„kočičí spongiformní encefalopatie“** Dr.Murphy odpovídá, že u koček bylo toto onemocnění zjištěno ve stejné době jak o byl začátek BSE v Británii. Jestli však kočky byly nakaženy stejným krmivem (jako je MKM; bílkovinný doplněk) které dostávaly krávy nebo zda se nakazily infikovanými masnými výrobky, **to nikdy nebylo zjištěno.** V každém případě však, nelze si dělat jakékoliv představy o tom, že by kočky mohly být pro člověka rizikem“.