

Cuestiones sobre las enfermedades priónicas

FJ Mora. Servicio de Neurología. Clínica Juaneda

La aparición de casos de encefalopatía esponjiforme bovina en vacas de nuestro país, ha reabierto el interés por el conocimiento del origen y la transmisión entre especies de las enfermedades priónicas. En este artículo intentaremos dar respuesta a cuestiones como ¿qué es un prión? ¿son unas enfermedades hereditarias o adquiridas? ¿cómo se transmiten los priones? ¿por qué es más fácil la transmisión entre determinadas especies?,...y aunque esbozamos algunas respuestas todavía quedan muchas incógnitas.

¿Qué son los priones?

Han sido definidos como pequeñas partículas proteináceas que son resistentes a la inactivación por procedimientos que modifican los ácidos nucleicos.

Otra definición de prion es la forma alterada de una proteína celular funcional que ha podido perder su función normal pero que ha adquirido la capacidad de transformar la forma normal en patológica.

Los mamíferos tienen en su genoma genes que codifican la “proteína priónica”(PrP), y esta proteína en condiciones normales tiene una configuración espacial de tipo hélices alfa, que es susceptible a la lisis por proteasas y no es patógena. Los priones no son seres vivos ni tienen la capacidad de infección como tal.

La patogénesis de estas proteínas se produce cuando tienen bien una mutación (esporádica o adquirida genéticamente) o bien un cambio conformacional inducido por PrP-Sc (patógena) de otro individuo.

El cambio conformacional o las mutaciones hacen que la PrP tenga una estructura tridimensional diferente constituida por hélices beta con agregados amorfos insolubles (PrP-Sc), de manera que se hace imposible su lisis por las proteasas, produciéndose su acúmulo en los lisosomas de las células de los tejidos afectados y originando así las enfermedades priónicas.

Se han establecido dos modelos de autopropagación de la enfermedad:

- Desnaturalización-renaturalización catalizada: Desnaturalización y renaturalización de la cadena peptídica catalizada enzimáticamente, donde PrP es el sustrato y PrP-Sc es el producto de la reacción.
- Polimerización nucleada por condensación no covalente: Equilibrio de asociación por enlaces químicos.

Las enfermedades priónicas ¿son adquiridas-infecciosas o hereditarias?

Pueden ser de ambos tipos. En humanos se conocen varios tipos de raras enfermedades priónicas hereditarias, como son el Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) que produce entre la 4ª-5ª década de la vida ataxia y otros problemas motores, siendo menos frecuente la demencia y el insomnio familiar fatal (IFF) que suele producir lesiones talámicas asociando insomnio y demencia progresiva. En estas enfermedades hay mutaciones de la proteína priónica que se transmiten genéticamente, que la hacen susceptible de cambiar su conformación.

También pueden aparecer mutaciones esporádicas no hereditarias como ocurre en la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (CJ), en la que aparece demencia progresiva con mioclonías en pacientes de unos 60 años de edad, cuya incidencia es de 1 enfermo por millón de habitantes y año.

Sin embargo, por otra parte, también se ha demostrado a nivel experimental que estas enfermedades pueden ser transmisibles de unos individuos a otros, produciendo el cambio conformacional

de las hélices alfa a hélices beta al entrar en contacto la proteína priónica del individuo sano con la proteína priónica patógena, y tras la muerte de la célula enferma se diseminan los priones patógenos que contienen sus lisosomas, propagando la enfermedad.

¿Por qué es diferente la capacidad de contagio entre las diferentes especies de animales?

Se cree que el concepto de barrera interespecie depende de la secuencia de aminoácidos de cada una de ellas. Por ejemplo, las PrP de la oveja y la vaca difieren solamente en 7 aminoácidos, y así se especula que la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) tuviese su origen en harinas hechas con restos de ovejas con Scrapie (enfermedad priónica de la ovejas), y así las vacas al consumir dicha harina con priones, fueron inducidas un cambio conformacional en sus PrP desarrollando posteriormente la EEB.

Sin embargo, la secuencia de aminoácidos de vacas y humanos difiere en más de 30 posiciones de aminoácidos, por ello parece mucho más difícil que la proteína priónica patógena de las vacas pueda producir un cambio conformacional en los humanos y transmitir la enfermedad. Por el contrario, son mucho más contagiosas las enfermedades priónicas propias de los humanos como la enfermedad de Creutzfeld-Jacob, ya que sólo se diferencian en una mutación y por ello hay facilidad para inducir el cambio conformacional en las proteínas priónicas de un individuo sano.

Así, la formación del complejo PrP - PrP-Sc está gobernada por el grado de identidad de secuencia entre la proteína endógena y la exógena.

¿En qué especies animales se han detectado enfermedades priónicas?

Hasta la fecha se han detectado:

- Enecefalopatía espongiforme de ovejas y cabras (Scrapie) (principalmente en Gran Bretaña, desde hace 250 años).
- Encefalopatía espongiforme bovina (mal de las vacas locas) detectada por primera vez en el sur de Inglaterra en 1985, de la que se contabilizaron hasta 1997 más de 120.000 animales afectados y que actualmente afecta a animales de varios países europeos entre los que está el nuestro.
- Encefalopatía transmisible del visón. Se detectó en los EEUU en 1947 y desde entonces ha habido brotes en Canadá y Europa occidental.
- Enfermedad debilitante crónica: Afecta a ciervo y alce. Se detectó en 1967 en los EEUU.
- Encefalitis espongiforme felina: En 1990 se diagnosticó por primera vez en el Reino Unido y desde entonces hay unos 10-15 casos por millón.

¿Cómo se transmite la nueva variante de la encefalopatía espongiforme bovina?

Aunque todavía no está claro, parece que en los individuos susceptibles de contraer la enfermedad que ingieren alimentos con priones, se produce el paso de éstos a estructuras linfáticas, inicialmente las placas de peyer en el intestino, produciendo un cambio conformacional “en cascada” (según los mecanismos descritos anteriormente), que acaba por afectar a los axones neuronales y que por vía retrógrada de produce el cambio conformacional en el cuerpo neuronal produciendo la muerte de la neurona.

La biopsia amigdalal se ha mostrado útil para la detección de la proteína priónica patógena en los individuos afectados, sin embargo en los casos de enfermedad de CJ clásica no es útil, ya que se produce la degeneración neuronal directamente, sin haber afectación previa del sistema linfático.

Por ello la política sanitaria actual prohíbe el consumo de tejido de sistema nervioso central, áreas anexas (espinazo), ojos y sistema linfático (intestino, bazo, amígdalas...) para prevenir una posible exposición a proteína priónica patógena.

¿Qué órganos pueden ser infecciosos por priones?

Según el grado de infecciosidad la OMS diferencia:

- Alto riesgo: Cerebro, hipófisis, médula espinal, bazo, duramadre, timo, amígdalas, placenta, ojos, ganglios linfáticos e intestino.
- Riesgo moderado o bajo: Nervios periféricos, LCR, páncreas, hígado, glándula suprarrenal, pulmón y médula ósea.
- No relacionado con infectividad en ninguna especie: Leche, saliva, piel, semen, orina, músculo, sangre, heces, riñón y hueso.

¿Qué diferencias hay entre la enfermedad de Creutzfeld-Jacob clásica y la nueva variante de encefalopatía espongiforme bovina?

Además de la ya reseñada de la afectación del sistema linfático y del mecanismo fisiopatogénico (mutación la clásica, adquirida la nueva variante), en la nueva variante se produce enfermedad en individuos más jóvenes con un periodo de “incubación” de la enfermedad más reducido, suele comenzar con síntomas psiquiátricos en el comportamiento en lugar de demencia progresiva, la supervivencia desde el diagnóstico suele ser algo mayor de un año desde el diagnóstico por tan sólo unos pocos meses en la forma clásica y no se observan alteraciones en el EEG ni aparición de proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo, a diferencia de la forma clásica.

¿Con qué otro tipo de enfermedades podrían estar relacionados los priones?

Recientemente se especula con que enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Parkinson pudiesen tener relación con los priones. Esta relación se basa en que en estas enfermedades hay tanto casos esporádicos como casos familiares, además en el caso de la enfermedad de Alzheimer se produce acúmulo de una proteína con conformación beta: el beta amiloide.

A modo de conclusión podemos decir que por los conocimientos que tenemos actualmente y por datos epidemiológicos, es muy improbable que un humano contraiga encefalopatía espongiforme por consumo de carne de vaca afectada, pero sí que se puede contraer con mayor facilidad por contacto con humanos afectados de modo directo o indirecto (material quirúrgico, trasplantes,...).