

■ Priones: ¿Un patógeno emergente?

Pizarro L., José, Dr. (B.Q.; Dr. Cs.)

AUTOR(ES)

Departamento de Medicina Preventiva Animal
Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias
Universidad de Chile

CITA

Pizarro L., José. Priones: ¿Un patógeno emergente?.
TECNO VET: Año 4 N°3, diciembre 1998 http://www.tecnovet.uchile.cl/CDA/tecnovet_articulo/0,1409,SCID%253D9598%2526ISID%253D458,00.html

Los priones son los agentes responsables de un grupo de enfermedades neurodegenerativas tanto en animales como en humanos, agrupadas bajo el nombre de encefalopatías transmisibles o encefalopatías espongiformes.



Introducción

En seres humanos, las enfermedades causadas por priones comprenden a:

- el "kuru", la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJ),
-

la enfermedad de Gerstmann Straussler-Scheinker (GSS) y

- la enfermedad del insomnio familiar fatal (FFI).

En animales, las enfermedades más conocidas son :

- el "scrapie" del ovino y
- la encefalopatía espongiforme del bovino (BSE).

La enfermedad causada por priones, más común en seres humanos, es la enfermedad de CL Esta enfermedad tiene una incidencia mundial de aproximadamente 1 caso por 10⁶ personas al año. Entre un 10 -15 % de los casos se trata de una enfermedad hereditaria, provocada por una mutación en el gen "PrP" de las células germinales; menos del 1 % de los casos se debería a un agente infeccioso y; el resto, es decir, entre un 84-89 % de los casos, se trataría de una enfermedad del tipo "esporádica". La mayoría de los pacientes con la enfermedad de CJ, presentan demencia, con un 10% de los pacientes presentando inicialmente disfunción cerebelar.

La enfermedad del "kuru", muy común algunos años atrás en nativos de la región de Nueva Guinea, usualmente se presenta

con ataxia, al igual que en la enfermedad de GSS. Por otra parte, la FFI se manifiesta por insomnio y disfunciones autonómicas.

En animales, el "scrapie" del ovino es la enfermedad más común provocada por un prión. Se caracteriza por una picazón descontrolada en los animales afectados. La encefalopatía espongiforme bovina o enfermedad de las vacas locas, cuyos primeros casos aparecieron en Gran Bretaña en el año 1986, han causado la muerte de más de 150.000 bovinos. Se debería a la infección por el prión responsable del "scrapie" de las ovejas, el cual se habría conservado viable durante el proceso de elaboración de un suplemento alimenticio para los bovinos a partir de carne y huesos de ovinos.

El agente

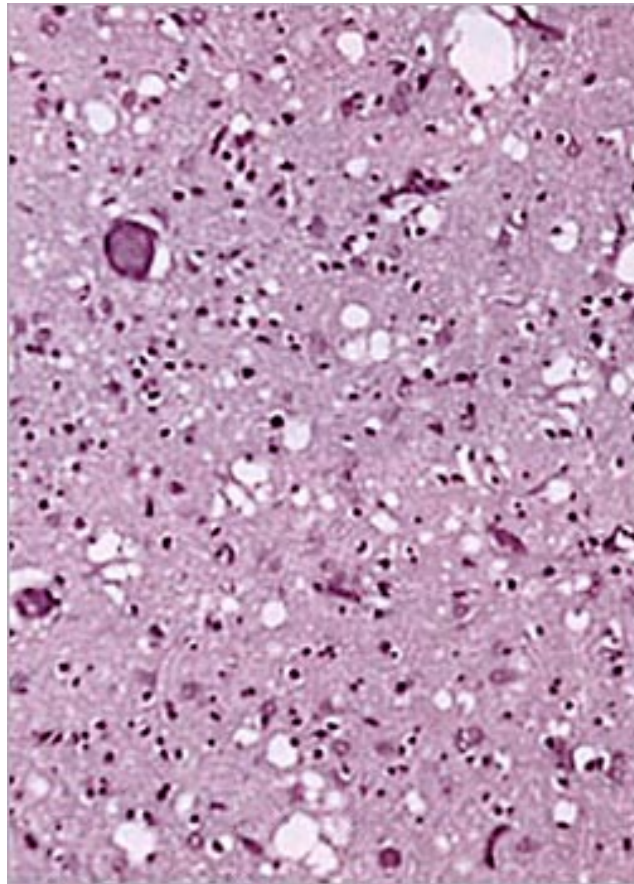
Durante muchos años se pensó que estas enfermedades neurodegenerativas se deberían a la acción de un agente viral desconocido de acción lenta, incluyéndose durante mucho tiempo dentro de los virus no clasificados.

Al estudiar la enfermedad del "scrapie" de las ovejas, una enfermedad con un claro agente infeccioso, se pudo determinar que dicho agente no era afectado por procedimientos que actúan sobre los ácidos nucleicos, pero si lo era por procedimientos que actúan sobre las proteínas. Por ello, Stanley Prusiner, reciente ganador del Premio Nobel de Medicina, acuñó el término "prión", para

definir a este agente infeccioso, ya que al parecer se trataba de una partícula proteica infecciosa que no poseía ácido nucleico, lo que lo diferenciaba de los virus y viroides. En la actualidad, se ha establecido que los priones no poseen ácido nucleico y el único componente del prión sería la proteína del prión (PrPSc), que se forma a partir de PrPc, una proteína normal de la célula.

La proteína PrPc, que se encuentra normalmente en las células, se ha identificado en todos los mamíferos y pájaros estudiados hasta la fecha, por lo que se piensa que el gen de la proteína PrPc (PrP) es anterior a la aparición de los mamíferos. Esta proteína se encuentra anclada a la superficie externa de las células y su función es desconocida.

Desde el punto de vista químico, la PrPSc (del prión) es indistinguible de la PrPc (de la célula). Pero, si bien ambas proteínas tienen los mismos aminoácidos, difieren en la forma que los ordenan espacialmente para formar la proteína y ésto sería lo que determina la patogenicidad del prión. Sin embargo, cabe hacer notar que este cambio conformacional no genera la aparición de nuevos epitopos (son los sitios inmunogénicos más simples que se encuentran presentes en una molécula antigenica compleja, y por lo tanto son capaces de generar la formación de un anticuerpo específico), lo que explica la ausencia de respuesta inmune del hospedador frente a los priones.



Observación al microscopio óptico de un corte de tejido cerebral de un animal afectado por encefalopatía espongiforme.

El gen PrP determina los aminoácidos que tendrá la proteína del prión y por ende la hace especieespecífica. Sin embargo, además de las variaciones especieespecíficas de los priones, dentro de una misma especie animal habrían distintos tipos o "cepas" de priones. Estas distintas cepas se diferencian entre sí por características fenotípicas, tales como:

- i) el largo del tiempo de incubación, definido como el tiempo que media entre la infección con la PrPSc y la manifestación de la enfermedad;
- ii) la zona del Sistema Nervioso Central donde se acumulan las PrPSc;
- iii) la manifestación clínica de la enfermedad; etc. Se piensa que las distintas cepas de priones, dentro de una misma especie, se deberían a la existencia de PrPSc sintetizados a partir del mismo gen y por ende con la misma secuencia nucleotídica, pero con distintas conformaciones espaciales (confórmeros), lo que determinaría la presencia de PrPSc de conformaciones y funcionalidades diversas.

Conversión de la proteína PrPc en la proteína del Prion PrPSc

El evento fundamental en la enfermedad causada por los priones, es el cambio conformacional en la proteína PrPc de la célula para dar lugar a la formación de la proteína del prión PrPSc.

En el caso de la enfermedad del "scrapie" de las ovejas, un claro ejemplo de enfermedad de origen infeccioso, las PrPSc de origen exógeno actuarían de molde para cambiar la conformación de las PrPc celulares en nuevas PrPSc patógenas, las cuales se acumularían y provocarían la enfermedad.

En el caso de las enfermedades humanas causadas por priones, se ha demostrado que estas pueden ser de origen genético, infeccioso o de aparición esporádica. Aproximadamente un 10 % de las enfermedades humanas causadas por priones sería de origen genético. En estos casos, el gen PrP tendría una mutación, lo que llevaría a sintetizar una proteína con la conformación alterada, lo que en la práctica llevaría a la síntesis directa de la proteína PrPSc. Además, por tratarse de una alteración en el genoma, ésta se transmitiría a los descendientes. En las formas esporádicas de la enfermedad, que comprende la mayoría de los casos de la enfermedad de CJ, no se encuentra una mutación en el gen de la proteína PrPc y tampoco se ha establecido una fuente infecciosa para la transmisión, por lo que se especula que podría deberse a una conversión espontánea de la PrPc a la PrPSc o bien, a una mutación somática del gen de la PrPe, la que no se transmite a los descendientes.

¿Pueden los priones sobrepasar las barreras de las especies ?

La capacidad de un príon de infectar más de una especie, es un proceso que se ha demostrado experimentalmente. En la primera infección del príon en la nueva especie, la PrPSc exógena tiene que interactuar con una PrPc de secuencia aminoacídica diferente a la suya, y por lo tanto, generalmente esta primera infección va a tener un tiempo de incubación largo. Sin embargo, en las sucesivas infecciones del príon en el nuevo hospedador, los tiempos de incubación se acortan, conservándose constantes para las siguientes infecciones.

A partir de 1986, en Gran Bretaña apareció una enfermedad nueva causada por priones, denominada Encefalopatía espongiforme bovina (BSE) o enfermedad de las vacas locas. Todas las evidencias indican que la BSE habría tenido un origen infeccioso a partir de suplementos alimenticios de origen ovino, pasando el príon del ovino al bovino. Además, se ha demostrado que extractos de cerebro de bovinos son capaces de transmitir la enfermedad a ratones, bovinos, ovinos y cerdos luego de ser inoculados intracerebralmente. Recientes casos de la enfermedad de CJ en adolescentes y adultos jóvenes en Gran Bretaña y Francia han hecho surgir la posibilidad de la transmisión de priones del bovino al humano. Por otra parte, estudios epidemiológicos no han demostrado la existencia de una transmisión directa de priones de ovejas a humanos.


Todo esto lleva a pensar, que los priones efectivamente son capaces de cruzar las barreras de las especies, con la consiguiente implicancia en los resguardos que habría que tomar con los productos generados por la industria de alimentos de origen animal. Incluso, se ha sugerido que a futuro quizás sea necesario que la carne tenga una certificación al respecto.

Conclusiones

El descubrimiento de los priones ha dilucidado un nuevo tipo de enfermedad en animales y humanos. Y si bien, los priones se han asociado a un cierto número de enfermedades conocidas, tal mecanismo podría extenderse a otras situaciones, donde un mecanismo similar de transferencia de información podría ocurrir. Esto hace surgir la posibilidad que otras enfermedades degenerativas también puedan deberse a priones.

Por otra parte, aunque los priones inicialmente se consideraron como un agente infeccioso, actualmente hay conciencia que los priones podrían representar un nuevo mecanismo para impartir y propagar variabilidad, utilizando múltiples conformaciones espaciales de una proteína celular normal. Esto podría dar lugar a la existencia de procesos biológicos normales, que podrían estar controlados por múltiples conformaciones biológicas activas de una misma proteína.

Por lo tanto, debido al número creciente de enfermedades causadas por priones, la creciente necesidad de diseñar terapias efectivas para tratarlas y los nuevos mecanismos de transmisión y patogénesis que ello involucra, nos



lleva a concluir que se trata de un área de estudio de importancia insospechada en el futuro.

© Sitio desarrollado por **SISIB :: UNIVERSIDAD DE CHILE**, 2004