

Las proteínas infecciosas o priones. Un nuevo mecanismo de enfermedad

Luis Benítez-Bribiesca*

Los grandes avances de la ciencia, nos dice Thomas Kuhn, ocurren a saltos y estremecen la plataforma de conocimientos previos para establecer nuevos paradigmas. Los verdaderos descubrimientos científicos son por ello vistos con recelo y no son aceptados fácilmente por la comunidad científica.

En el terreno de la patogenia de la enfermedad los descubrimientos de los procesos infecciosos fueron los más sobresalientes en el siglo pasado desde Semmelweiss, Pasteur, Lister, hasta Koch. Así quedó claramente definido el papel de las bacterias en la generación de enfermedades en forma de causa y efecto. Ya en nuestro siglo se descubrió a otro extenso grupo de agentes infecciosos, los virus, capaces de incorporar su información genética (de ADN o ARN) a las células infectadas y causar enfermedad. Siguiendo los postulados de Koch, infectólogos y patólogos consideran que en toda enfermedad infecciosa y transmisible debe existir un agente específico con información genética propia, que pueda ser aislado y cultivado y que reinoculándolo a especies susceptibles sea capaz de reproducir la enfermedad. Resulta muy difícil ante estos postulados y la enorme evidencia científica de su validez, aceptar que una molécula no vital carente de información genética pudiera ser también un agente infeccioso, como lo sugiere Prusiner. Se trata de un vuelco a los conceptos clásicos, que la comunidad científica no acaba de digerir.

El reciente premio Nobel en Fisiología o Medicina otorgado a Stanley Prusiner de la Universidad de California, en San Francisco, avala la solidez de sus investigaciones que demuestran el papel patogénico de una molécula carente de información vital. Este es un auténtico cambio de paradigma que impacta desde la biología molecular hasta la medicina clínica.

La historia de estas investigaciones se remonta a 1957, cuando Carleton Gajdusek y Vincent Zigas describieron que el kuru, enfermedad fatal que afectaba a tribus de Nueva Guinea, se debía a la ingestión de cerebros humanos en sus rituales canibalísticos. Estas investigaciones condujeron a la caracterización de un grupo de enfermedades que ahora se conocen como **encefalopatías espongiiformes** con cuadros clínicos característicos pero con patología neurológica muy semejante. En el kuru y en **padecimientos similares** como el "scrapie" (enfermedad del rascado) en las ovejas, se demostró que la enfermedad era transmisible y por ello de naturaleza infecciosa y aunque no se pudo encontrar el agente causal, se la atribuyó a un virus del grupo llamado "lento" por su gran periodo de incubación.¹

Por los años sesenta Alper y Griffith en Londres sugirieron que el agente infeccioso del "scrapie" podría ser una proteína anormal carente de material genético. Este concepto parecía una gran herejía ante los dogmas prevalentes de la infectología y

* Académico número 10.

Correspondencia y solicitud de reprints: Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. 06720 México, D.F. Tel. y Fax 578-6174

biología molecular. Pero no fue sino hasta 1972 que Prusiner se propuso encontrar el agente causal de la enfermedad de Creutzfeld-Jacob (similar al kuru y al scrapie) que se inició un estudio sistemático del agente etiológico. Diez años después había caracterizado una proteína extraña en animales infectados en el laboratorio que parecía ser el agente causal. Para designar a este nuevo agente sugirió el nombre de "Prión" o partícula proteínica infecciosa. En las siguientes décadas, las investigaciones de Prusiner y sus colegas, así como de numerosos investigadores en todo el mundo, pudieron definir las siguientes características de estos novedosos Priones; 1. Existen dos formas de proteína, una normal PrP^C presente en las células neuronales y otra anormal PrP^{SC} que es la constante de la enfermedad (Se se refiere a Scrapie). 2. La PrP^{SC} tiene un cambio conformacional en el cual el contenido de su α -hélice disminuye y su capa β aumenta. 3. Consecuentemente esta molécula alterada no es soluble y no puede ser digerida por las proteasas celulares. 4. Al ser insoluble e indigerible se acumula en las células afectadas y recluta proteínas como la β amiloide que completa la destrucción neuronal causando la sintomatología propia del padecimiento.²

El origen de los priones es todavía más sorprendente, pues Dickinson y Prusiner independientemente demostraron la existencia de genes que controlan la síntesis de PrP^C. Se sabe que hay dos

alelos y que existe un marcado polimorfismo en el codón 129. Los homocigotos tienen una gran predisposición para desarrollar la enfermedad de CJ en su forma esporádica o iatrogénica y los heterocigotos infectados con CJ desarrollan solo una variante subclínica de la enfermedad. Se sabe también que este gen se expresa principalmente en las neuronas aunque la función de su proteína PrP^C se desconoce. Así se explica el porqué las enfermedades por Priones afectan solamente al cerebro y producen diferentes síndromes encefalopáticos (Tabla I).

Es indudable que existen todavía múltiples interrogantes que habrán de aclararse con investigaciones futuras. Por ejemplo, la forma como la PrP^{SC} recluta y convierte a la proteína normal PrP^C, ya se ha demostrado *in vitro*. Se sabe que la PrP^{SC} se polimeriza en un proceso autocatalítico que forma un núcleo capaz de reclutar a la proteína normal en la superficie de las células. Pero no se sabe exactamente cómo se genera la proteína, anormal en los casos esporádicos o hereditarios de encefalopatías. Tal parece que las mutaciones puntiformes de los genes de la PrP^C que afectan las regiones de la estructura secundaria de la molécula desestabilizan la estructura de la proteína normal generando endógenamente la PrP^{SC}. Esta es la que actúa como agente patógeno acumulándose progresivamente en las neuronas afectadas y cuan-

Tabla 1. Enfermedades por priones

Enfermedad Humana	Mecanismo
Kuru (tribus de Guinea) Enfermedad de Creutzfeld-Jacob (CJ) iatrogénica. CJ Variante moderna CJ familiar CJ Esporádica Gerstmann-Sträusler- Scheinker Insomnio Familiar Fatal	infección por canibalismo ritual infección por hormona de crecimiento o duramadre contaminada infección por productos bovinos (vaca loca) Mutación germinal del gen PrP Mutación somática o conversión espontánea Mutación germinal del gen PrP Mutación germinal del gen PrP (D178N y M129)
Animal	
Scrapie (rascado de borrego) Encefalopatía espongiiforme bovina Encefalopatía espongiiforme felina Encefalopatía exótica unguiata Transmisibilidad de mink	infección en individuos genéticamente susceptibles. Infección por alimento contaminado infección por alimento contaminado infección por alimento contaminado infección de borrego a ganado bovino

Tabla tomada de Prusiner SB (Ver referencia 2)

do se transmite, por vía oral o parenteral (hormona de crecimiento vacunas) desempeña el papel de un agente infeccioso neurotrópico. Tampoco sabemos porque este mecanismo molecular, que podría ocurrir en cualquier tejido del organismo, solo opera en las neuronas y solo involucra a una proteína cuyo papel en la fisiología normal ni siquiera conocemos. A pesar de lo poco frecuente de este grupo de encefalopatías esponjiformes, el interés despertado por su mecanismo patogénico ha sido impresionante ya que ha abierto un campo inédito en patología molecular y en la medicina. Pero actualmente con la epidemia de las "vacas locas" (encefalopatía esponjiforme bovina) en Inglaterra el interés de epidemiología y del público en general por la posible transmisibilidad del padecimiento al hombre se ha visto incrementado en los últimos años.³ La posibilidad de que los Priones puedan ser almacenados y propagados por linfocitos B presentes en órganos linfoides periféricos, pudiera ser otro factor de transmisibilidad.⁴

El peligro es real, pues aunque se sabe que hay barreras interespecies para la transmisión de enfermedades por Priones, estas no están bien definidas y recientemente se pudo demostrar la aparición de una variante humana de enfermedad de CT en Inglaterra que parece estar relacionada con la ingestión de carne de ganado bovino enfermo. Otro factor muy importante en el estudio de estas enfermedades es el que este mecanismo pueda explicar otros padecimientos degenerativos del Sistema Nervioso Central notablemente más frecuentes, como la enfermedad de Alzheimer.

Lo decepcionante de todas estas investigaciones, como parece ocurrir en todo el vasto campo de la biología molecular, es que aún con conocimientos precisos de los cambios conformacionales de la molécula, de las mutaciones alélicas, de los

procesos fisicoquímicos, de interacciones moleculares, etc., no contamos con ningún recurso terapéutico efectivo. Todas estas enfermedades son progresivamente invalidantes y necesariamente fatales. El médico dispone de pocos recursos diagnósticos y solo puede aplicar medidas paliativas. En los últimos años se han intentado estrategias para inhibir la interacción de la PrP^C con la PrP^{Sc} mediante el uso de congo rojo y glicanos sulfatados. Se dice que su administración profiláctica en sujetos con riesgo elevado retarda y disminuye la severidad de los síntomas.³

A pesar de todo, la medicina moderna se ha enriquecido con estos portentosos descubrimientos y ahora conocemos un nuevo mecanismo de enfermedad, el futuro nos dará con toda seguridad acceso a pruebas diagnósticas específicas y a tratamientos efectivos.

A pesar de todo, existe un grupo nada despreciable de investigadores expertos en el campo que piensan que la causa de estos padecimientos no son "moléculas infecciosas" sino virus que no han podido ser identificados y que contaminan las preparaciones de los "prionólogos".⁵ Sólo la investigación futura y el tiempo podrán disipar las dudas sobre la patogenia de los Priones.

Referencias

1. Vogel G. Prusiner Recognized for Once-Heretical Prion Theory. *Science*. 1997;278:214.
2. Prusiner SB. Prion Diseases and the BSE Crisis. *Science*. 1997;278:245-251.
3. Bassen RA. Neurodegenerative Prion Diseases. *Science and Medicine*. 1996;3:12-21.
4. Vogel G. B Cells may Propagate Prions. *Science*. 1997; 278:2050.
5. Beardsley T. Can a Maverick Protein Really Cause Brain Disease? *Sci. Am*. 1998;278:10.