

PRIONES

Andrés Villegas L. y Juan D. Rodas G.

Los priones, por sorprendente que parezca, y sin que hasta el momento haya sido posible demostrar algo diferente, son proteínas "infecciosas". Estos controvertidos agentes cuyo estudio ha estimulado la investigación durante los últimos 20 años y ha producido dos premios Nobel, siguen siendo motivo de gran interés y polémica por su particular naturaleza, la cual representa un desafío para los paradigmas de la microbiología.

Historia

Desde 1.732 se conoce en Europa una enfermedad en las ovejas, la cual se caracteriza por una ataxia crónica progresiva, que llega al punto de impedirles sostenerse en pie y es invariablemente fatal. Esta enfermedad es usualmente acompañada de prurito intenso que lleva a los animales a rascarse el cuerpo y las extremidades contra las cercas, hasta el extremo de provocarse laceraciones y de paso perder grandes cantidades de lana. El síntoma del intenso rascado fue entonces usado para darle nombre a la enfermedad: Scrapie del inglés "scrape", que significa raspar o rasguñar. Sólo hasta 1.936 se tuvo la primera evidencia de que esta enfermedad era producida por un agente infeccioso, cuando Cuillé y Chelle transmitieron Scrapie a ovejas sanas por inoculación intraocular (aunque luego también intracerebral, oral, subcutánea, intramuscular e intravenosa), a partir de extractos de cerebro de ovejas con la enfermedad.

En 1.940 D.R. Wilson mostró que se trataba de un agente filtrable y que los tratamientos con calor y formaldehído no lo destruían completamente. En 1.954 Sigurdsson clasificó la infección como una producida por virus lentos, basado en el hecho de que se trataba de una infección lentamente progresiva, con un período de incubación de varios meses o años y ausencia de respuesta inflamatoria a la destrucción celular. Posteriormente, por su tamaño pequeño (determinado por ultrafiltración), su resistencia extrema a inactivación por rayos X, irradiación ultravioleta y agentes químicos fuertes, se les empezó a llamar agentes no convencionales.

En humanos la primera enfermedad atribuida a un virus no convencional fue descubierta por Carleton Gajdusek; esta rara enfermedad, propia de los aborígenes de las tierras altas de Papua en Nueva Guinea, recibió el nombre de Kuru. Dicha entidad consistía en una neurodegeneración subaguda o crónica y un desenlace fatal. Gracias a sus investigaciones epidemiológicas y al descubrimiento de la transmisibilidad de esta entidad, Carleton Gajdusek fue galardonado con el premio Nobel de Medicina en 1.976. A partir de este descubrimiento, en las décadas de los 60 y 70, se identificaron otras demencias preseniles que habían sido previamente descritas como casos psiquiátricos (Creutzfeldt-Jakob y sus variantes), los cuales mostraban características patológicas semejantes al Kuru en cuanto a las lesiones, y en ocasiones a un origen similar (transmisión por virus no convencionales). En 1.920 H.G. Creutzfeldt había descrito un caso de una extraña enfermedad focal del sistema nervioso central en una mujer de 22 años; un año después A. Jakob adicionó 5 casos más y propuso criterios diagnósticos para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD). Todos estos casos se caracterizaban por un tipo de encefalopatía espongiiforme.

Griffith en 1.967 postuló que el agente causante de estas encefalopatías podría ser una proteína con capacidad de replicarse independientemente de ácidos nucleicos. Stanley Prusiner usando métodos biofísicos purificó el agente de las encefalitis espongiiformes transmisibles, el cual resultó ser una proteína resistente a proteasas, la cual se designó proteína priónica (PrP). El término prión, acuñado por Prusiner en 1.982, es un acrónimo para proteinaceous infectious agent (en español, agente infeccioso proteico). Prusiner enunció la hipótesis priónica, la cual sostiene la controvertida idea de una proteína con capacidad autoreplicativa. Mediante la utilización de técnicas de secuenciamiento proteico e identificación génica se determinó que la PrP estaba codificada por un gen celular, el cual expresaba una proteína celular normal o proteína priónica celular (PrP^C); esta proteína puede detectarse en muchos tipos de células y tejidos no infectados, pero se expresa en forma más abundante en el sistema nervioso central. De acuerdo con la teoría, después de la infección con materiales provenientes de casos de encefalitis espongiiforme transmisible, la PrP^C es convertida en una molécula anormal resistente a proteasas (llamada PrP^{Sc}, por proteína priónica del Scrapie, para asociarla con la proteína infecciosa originalmente aislada de ovejas y diferenciarla de su homóloga celular). Por plantear la hipótesis priónica y los trabajos posteriores que la sustentan, Stanley Prusiner fue también galardonado con el premio Nobel de Medicina en 1.997. En la actualidad los postulados de Prusiner y Griffith prevalecen como la explicación más probable de la enfermedad. Sin embargo, aún existen detractores de esta teoría que persisten en la búsqueda de ácidos nucleicos protegidos dentro de la PrP^{Sc}, o de un virus que de alguna manera ayudaría a la conversión de la PrP^C en PrP^{Sc}.

Estructura y función de la proteína priónica humana

El gen que codifica para la formación de la proteína priónica en humanos se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 20 y codifica para una proteína de 253 aminoácidos (a.a.). Hasta el momento se conocen 19 mutaciones en este gen que pueden producir amiloidosis cerebral transmisible. En las Figuras 1 y 2 se presentan los esquemas de dichas mutaciones, de acuerdo al lugar afectado en la secuencia aminoacídica de la proteína (extractado de Fields, con modificaciones).

La función de la proteína normal aún se desconoce. En un intento por identificar el papel de la proteína priónica normal en el desarrollo de las enfermedades priónicas, se produjo un modelo murino con delección en el gen de la PrP^C a través de recombinación homóloga. Curiosamente los ratones obtenidos, llamados Prnp o/o, resultaron ser resistentes a la infección por el agente del Scrapie, previamente adaptado al ratón. Esto sugirió que la presencia de la PrP^C es necesaria para la replicación de la PrP^{Sc}. Aunque los ratones que carecen del gen de la PrP^C aparentemente son normales, existen evidencias bioquímicas y fisiológicas de que dicha proteína podría estar involucrada en la transmisión sináptica.

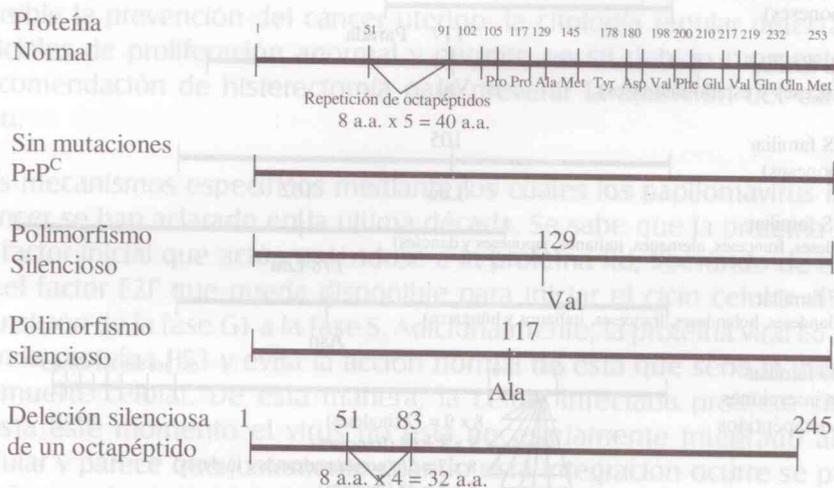


Figura 1. En la primera porción de la gráfica se presenta la proteína normal y en ella se señalan los a.a. que pueden sufrir las mutaciones reportadas hasta hoy, se señala así mismo la región entre los a.a. 51 a 91 dentro de la cual se encuentran 5 repeticiones de una secuencia de ocho a.a. (octapéptido); posteriormente se representa la PrP^C normal que no presenta ningún tipo de mutación, y finalmente se representan 2 polimorfismos en esta proteína que no conducen a la enfermedad, al igual que una delección de uno de los octapéptidos que conlleva a la formación de una proteína más pequeña, de 245 a.a.

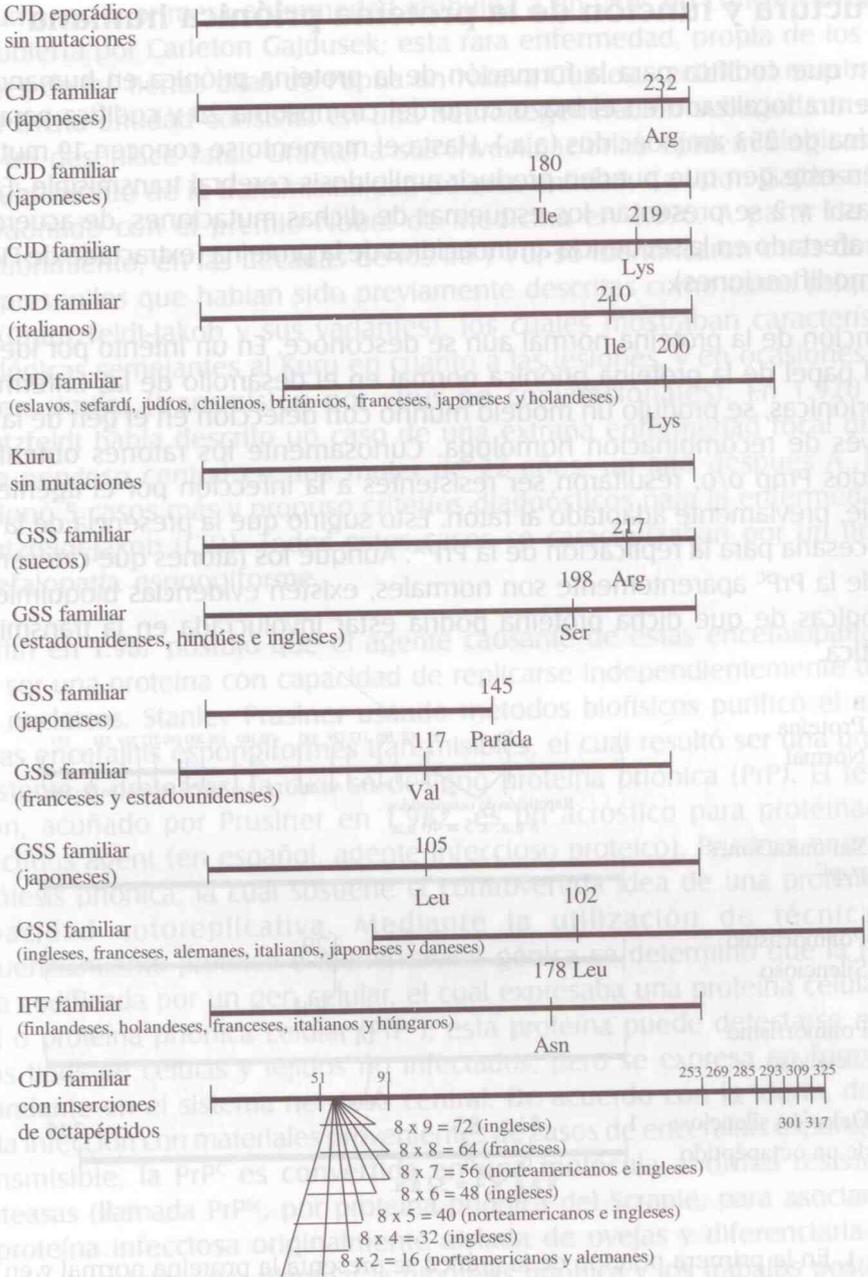


Figura 2. Diversas mutaciones encontradas hasta el momento que conducen al desarrollo de la encefalitis espongiforme transmisible. Nótese que el último esquema correspondiente a las mutaciones asociadas a CJD, presenta un patrón de mutación diferente, pues el cambio consiste en la inserción de octapéptidos entre los a.a. 51 a 91. Convenciones: CJD: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; GSS: síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; IFF: insomnio fatal familiar.

Clasificación

En la actualidad se ha identificado una gran variedad de enfermedades cuya etiología está asociada con la proteína priónica. Existe una clasificación de las enfermedades causadas por priones, basada en el origen de las mismas. Así si la enfermedad es desencadenada por una mutación en el gen de la proteína priónica propia del individuo (PrP^C), la enfermedad será transmitida de padres a hijos con una herencia autosómica dominante y una penetrancia del 100%; por lo tanto, se trata de una variante de enfermedad priónica de tipo familiar. Pero si la enfermedad es adquirida por la ingestión o inoculación de PrP^{Sc}, se trata de una variante esporádica. Por último, si la transmisión es consecuencia de un procedimiento médico, se le considera un caso iatrogénico. En la tabla 1 se observan las enfermedades causadas por priones que se han descrito hasta la fecha.

Epidemiología

En la actualidad se presenta un caso de CJD por cada millón de habitantes en un año; de éstos, el 10 a 15% son variantes familiares de la enfermedad. CJD también se puede transmitir de una forma iatrogénica en procedimientos quirúrgicos o con la administración parenteral de hormonas derivadas de tejido nervioso de donantes cadavéricos.

Recientemente se identificó una nueva variante de CJD en 10 pacientes del Reino Unido; esta nueva variedad se caracteriza por una edad de aparición temprana (en promedio 27,6 años), duración prolongada de la enfermedad (13 meses en promedio), presentación predominantemente psiquiátrica seguida por un síndrome cerebelar progresivo, negligencias, disturbios en la memoria y mioclonus en el estado tardío de la enfermedad. Los datos epidemiológicos sugieren que este desorden puede estar relacionado con la exposición al agente de la encefalopatía espongiforme bovina (también llamada enfermedad de las vacas locas). Este tema ha generado en la actualidad una gran polémica, pues hace aproximadamente dos años se reportó la imposibilidad de transmitir la encefalopatía espongiforme bovina a ratones que expresan la PrP humana. La encefalopatía espongiforme bovina emergió en el Reino Unido en 1.985 y los estudios epidemiológicos mostraron que las vacas estuvieron expuestas al agente tipo Scrapie en el alimento procesado que contenía residuos de ovejas infectadas, durante los años 1.981 y 1.982. Aparentemente la sobrevivencia del agente se debió a cambios en el procesamiento de los derivados cárnicos. Al reducir el tiempo de cocción y la presión a la que los subproductos eran sometidos, la proteína del Scrapie presente en los derivados cárnicos de ovejas logró resistir el tratamiento y ser transmitida al ganado bovino. Actualmente se está controlando esta enfermedad mediante el sacrificio de los animales sospechosos y prohibiendo el uso de leche y carne bovina en los sitios donde se

sospeche el problema. El pico de la epidemia fue en 1.992 y 1.993, con aproximadamente 3.500 casos por mes, pero en la actualidad el número de casos está declinando.

El Kuru es una enfermedad que se encuentra confinada a la tribu Fore y tribus adyacentes que ocupan las tierras altas al oriente de Nueva Guinea. La enfermedad afecta más a mujeres que a hombres, con un rango de edades muy amplio, empezando desde los 4 años. La transmisión del agente priónico está asociada con rituales canibalísticos. Esta práctica canibal se detuvo hace 20 años y aún se reportan casos ocasionales, indicando que el período de incubación para este desorden puede ser prolongado.

Tabla 1. Enfermedades causadas por priones y su forma de transmisión

Enfermedad	Forma de transmisión
En humanos	
Kuru	Esporádica
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	Esporádica, iatrogénica, familiar
Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker	Familiar
Insomnio fatal familiar	Familiar
Demencia atípica	Familiar
Paraparesia espástica con demencia	Familiar
En animales	
Scrapie (en ovejas y cabras)	Esporádica
Encefalitis transmisible del visón	Esporádica
Enfermedad caquetizante crónica (en venados y alces)	Esporádica
Encefalopatía espongiiforme bovina	Esporádica
Encefalopatía espongiiforme exótica de los ungulados (órix sudafricano, órix árabe, gran kudu, antílope africano)	Esporádica
Encefalopatía espongiiforme felina (en gatos, tigres albinos, pumas y chitas)	Esporádica
En levaduras	
Ure2 (en <i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Esporádica
PSI (en <i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Esporádica
En hongos	
Het-s (en <i>Podospora anserina</i>)	Esporádica

Histopatología

En las neuronas se observa un defecto progresivo en la formación de la membrana plasmática con vacuolización de dendritas, prominente astrocitosis y pérdida neuronal. Estos cambios histopatológicos ocasionan quizás el rasgo microscópico más característico de todas las enfermedades causadas por priones: la apariencia esponjiforme en secciones de tejido (principalmente de corteza cerebral). Esta degeneración, la cual ha dado nombre a este grupo de enfermedades (encefalopatías esponjiformes transmisibles), puede o no estar acompañada de placas de apariencia amiloidea (en el 15% de los casos) que tiñen con rojo Congo. Las placas son depósitos insolubles de fibrillas polimerizadas, que son visibles por microscopia de luz como depósitos cristaloides masivos en forma de placas amiloideas extracelulares esféricas. Por microscopía electrónica es posible observar fibrillas en forma de bastones que componen las placas.

Aspectos clínicos de las enfermedades priónicas en humanos

La edad media de inicio para CJD es alrededor de los 60 años, pero el rango de edad está descrito desde los 14 hasta los 83 años. En la mayoría de los pacientes se presenta como una demencia rápidamente progresiva, con un curso clínico de aproximadamente 8 meses y sólo una minoría de los casos tiene una sobrevida de 2 años o más después del diagnóstico.

Se ha descrito un amplio rango de anomalías neurológicas, pero lo común es una demencia subaguda con signos piramidales y extrapiramidales. Los mioclonos están presentes en el 90% de los enfermos. En muchos pacientes el electroencefalograma muestra unas descargas periódicas características en algunos estados de la enfermedad, pero este cambio no es totalmente específico de CJD. Se observan los cambios histopatológicos anteriormente anotados, pero la severidad y la distribución de esas anomalías varían ampliamente de caso a caso.

Los ganglios basales, tálamo, tallo cerebral y cerebelo pueden sufrir los cambios esponjiformes, la pérdida neuronal y la astrocitosis; estos cambios son más intensos en casos de larga duración (mostrando atrofia cortical severa). Cuando la transmisión es iatrogénica en CJD, la clínica cambia. Igualmente difiere si la transmisión es por cirugía en el cerebro o por el uso de bioproductos de origen humano como las hormonas. Cuando la transmisión es parenteral se afecta más el cerebelo y el cordón espinal, además se presentan mioclonos, signos extrapiramidales y finalmente la demencia. En este último caso la enfermedad tendrá una duración más larga, con un marcado compromiso de ganglios basales y menor compromiso de corteza cerebral.

El síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) de otro lado, es una enfermedad extremadamente rara y se caracteriza por ataxia cerebelar progresiva y demencia, con un inicio hacia la mitad de la vida y sintomatología que progresa lentamente durante los años posteriores. Los mioclonus no son comunes, pero los signos piramidales están presentes en muchos pacientes. Se caracteriza por los depósitos de PrP multicéntricos, a través del cerebro, siendo más numerosos en cerebelo. También se han reportado depósitos de amiloide en la periferia de las placas priónicas.

El insomnio fatal familiar (IFF) se ha caracterizado por acumulación de PrP en la región del tálamo, y posee un genotipo y fenotipo específicos. Se ha caracterizado por el desbalance en el sueño, al igual que en las funciones autonómicas, sistema motor y sistema endocrino; mientras que las funciones intelectuales y cognitivas permanecen relativamente bien preservadas. Neuropatológicamente el IFF se caracteriza por pérdida neuronal y astrocitosis en los núcleos talámicos dorsomediano y ventral, con menor compromiso de otros núcleos talámicos. También se afectan los núcleos pónico y olivar inferior, pero la corteza cerebral está relativamente preservada. Los cambios espongiiformes no son constantes, pero pueden estar presentes en corteza entorrinal.

El Kuru se caracteriza por ataxia cerebelar, temblor, disartria y disfagia; con las funciones cognitivas preservadas hasta los estadios finales de la enfermedad. En niños el rango de duración de la enfermedad es de 3 a 9 meses, pero en adultos tiene un curso de 2 a 3 años. Patológicamente se caracteriza por atrofia cerebral con pérdida neuronal extensiva y placas de PrP muy típicas, con un core eosinofílico central y un halo periférico de filamentos radiados, que son más evidentes en cerebelo, pero no se confinan sólo a él.

Diagnóstico

El diagnóstico de las enfermedades causadas por priones ha estado basado principalmente en la evaluación clínica, auxiliada por métodos como el electroencefalograma (EEG), el examen de líquido cefalorraquídeo y las imágenes por resonancia magnética; y de otro lado, evaluando al paciente a través de pruebas de análisis neuropatológico.

En la evaluación clínica existen criterios bien establecidos para el diagnóstico de las formas clásicas de CJD. La forma esporádica puede ser detectada a través de los resultados del EEG, mientras la forma iatrogénica es sugerida por la exposición a un factor de riesgo conocido, tal como el de recibir un trasplante de duramadre o córnea humana, o un tratamiento con hormona del crecimiento humana de un donante cadavérico. Por otra parte, la forma genética de la enfermedad puede ser descubierta a través de un riguroso análisis de la historia familiar.

El líquido cefalorraquídeo se examina para excluir otras posibles enfermedades y para desarrollar análisis proteicos específicos, tales como el nivel de enolasa neuronal, que si bien no es patognomónico, está usualmente elevado en CJD y en otras condiciones patológicas tales como trauma, tumor o infarto cerebral y en la hemorragia subaracnoidea.

Otra de las proteínas que ha recibido alguna atención en el diagnóstico es la llamada S-100, la cual se encuentra normalmente unida al calcio ácido presente en las células gliales. Se ha sugerido que un incremento por encima de 8 ng/ml provee una sensibilidad entre 84.2% y 90.2% para el diagnóstico de CJD. Aunque aún se requieren estudios adicionales, se piensa que podría ser también útil en el diagnóstico de la encefalopatía espongiiforme bovina, debido al alto grado de homología con la proteína humana.

Pero tal vez la más prometedora de las proteínas usadas en el diagnóstico, particularmente para la detección de los nuevos casos de CJD, es la proteína llamada 14-3-3. Se asegura que a través de un estudio de vigilancia epidemiológica en Alemania, se observó una sensibilidad del 84% y una especificidad del 100% usando electroforesis de dos dimensiones para la detección de esta proteína. No obstante, resultados contradictorios han sido obtenidos en el Reino Unido, razón por la cual el uso diagnóstico de esta prueba es todavía motivo de controversia.

Las anomalías neuropatológicas vistas en CJD, aunque son características que permiten un diagnóstico definitivo de la enfermedad, requieren tejido cerebral, lo que limita su aplicación in vivo. Aunque es posible obtener biopsias corticales, este tipo de procedimiento encierra siempre un riesgo implícito para el paciente, así como contaminación del material quirúrgico. Adicionalmente, si bien la presencia de lesiones patognomónicas tendría un altísimo valor diagnóstico, la ausencia de las mismas no descartaría totalmente la enfermedad, debido a la escasez de la muestra (poca representatividad del tejido cerebral obtenido).

También ha sido mencionada la posibilidad de encontrar la PrP^{Sc} en biopsias de tonsila, particularmente en la nueva forma de CJD; sin embargo, el anticuerpo dirigido contra la proteína priónica no distingue la forma celular de la proteína relacionada con la enfermedad. Por lo tanto, todos los tejidos que van a ser probados deben ser sometidos a un pretratamiento (como proteinasa K) que destruya la PrP^C, pero no la forma resistente PrP^{Sc}. Existen tres formas para detectar esta proteína en la actualidad: el primero es la inmunocitoquímica, utilizando cortes de tejido sumergidos en parafina que son tratados con el anticuerpo para observar los sitios de acumulación de la proteína, así como la arquitectura celular general. El segundo es el histoblot, el cual permite el análisis de la distribución de la PrP^{Sc} en las diferentes áreas del sistema nervioso central.

Y la tercera es el Western blot, que permite analizar los patrones de glicosilación de la proteína, los cuales se han asociado con las diferentes formas de presentación de CJD esporádica y su nueva variante.

Como se sugirió en un principio, la forma genética de estas enfermedades podría ser descubierta a través del análisis de la secuencia del gen que codifica para la PrP^C, a partir de una muestra de sangre. En la Figura 2 mostramos mutaciones que han sido asociadas con encefalitis espongiformes y obedecen a un patrón de herencia autosómico dominante.

En resumen, existen varias pruebas que sugieren la presencia de una enfermedad priónica, pero ninguna de ellas, particularmente las no invasivas, es lo suficientemente específica y sensible como prueba única dar un diagnóstico confiable. Se requiere una serie de exámenes que ayuden a diferenciar entidades que producen cuadros clínicos similares, para lograr establecer con aceptable precisión la presencia y el pronóstico de las enfermedades priónicas. La prueba ideal, en la cual se está trabajando en la actualidad, sería aquella que permita detectar PrP^{Sc} en una muestra de sangre. Y para lograr este objetivo, el desarrollo de un anticuerpo específico para proteína priónica resistente es aún el factor limitante.

Control

Infortunadamente, en la actualidad no existe ninguna terapia para el tratamiento de las enfermedades priónicas; y lo que es peor, el curso de ellas es invariablemente fatal. Lo anterior estimula un interés adicional en su estudio, pues además de ser producidas por agentes singulares desde el punto de vista microbiológico, son un importante blanco de interés farmacológico.

Con base en el hallazgo de que aparentemente la delección del gen que codifica para la proteína priónica no afecta el desarrollo de ratones, se ha concluido que el Scrapie y otras enfermedades priónicas estarían más asociadas con la acumulación de la proteína priónica, que con la inhibición de su función. Debido a lo anterior y a la observación de que animales carentes del gen son resistentes a la infección por el agente, se ha sugerido que la terapia génica o el empleo de oligonucleótidos antisentido (que son fragmentos complementarios al mRNA que al unirse inhiben la traducción) podría proveer una excelente ayuda terapéutica. Esta sugerencia se ve corroborada por el hecho de que ratones heterocigóticos para la delección del gen, muestran períodos de incubación más prolongados para desarrollar la enfermedad cuando son inoculados con priones murinos.

En vista de que la administración de polinucleótidos terapéuticos al sistema nervioso central aún representa un riesgo, la terapia más viable podría ser el desarrollo de medicamentos que bloqueen la conversión de PrP^C en PrP^{Sc}; en

otras palabras, medicamentos que inhiban la conversión de hélices alfa (más comunes en la proteína celular normal) en hojas beta (más abundantes en la proteína infecciosa).

Estudios de priones en modelos animales

Aunque la mayoría de los datos recolectados acerca de la biología de los priones han sido obtenidos en ratones, la posibilidad de infectar hamsters representó un importante logro, al reducir el tiempo de incubación de la enfermedad de 360 días en los primeros, a sólo 70 en "cepas adaptadas" a los segundos.

Adicionalmente, el empleo de PrP^{Sc} "adaptada" a ratones para la inoculación de hamsters, permitió el desarrollo de dos conceptos fundamentales en la teoría de los priones: 1) la barrera de especies; y, 2) la existencia de diversas "cepas".

El primer concepto es básicamente definido por la prolongación del período de incubación, cuando el prión es inoculado por primera vez en un nuevo hospedero. La explicación de este fenómeno parece residir en las diferencias moleculares entre la proteína inoculada y la proteína normal del nuevo hospedero. Al principio, los priones sintetizados reflejan la secuencia del gen de la PrP del hospedero y no la de la PrP^{Sc} en el inóculo derivado del donante. Luego, en los pases subsiguientes en el hospedero homólogo, el tiempo de incubación se acorta hasta un límite estocástico; esto es, impredecible, determinado por la nueva especie; este período sigue constante para los siguientes pases. El mejor ejemplo de este fenómeno fue obtenido cuando ratones trans-génicos expresando el gen de la PrP del hámster, fueron inoculados con una cepa de PrP^{Sc} pasada previamente en hamsters (PrP^{ScHa}), mostrando una disminución en el tiempo de incubación, comparado con el tiempo de incubación de ratones no transgénicos inoculados con la misma cepa de PrP^{Sc} de hámster.

Una sorpresa adicional en el transcurso de los experimentos con animales transgénicos fue la observación de una respuesta dependiente de la dosis genética en relación con el desarrollo de la enfermedad; en otras palabras, ratones que portaban más de una copia para el gen de la PrP del hámster mostraban un incremento de los síntomas y lesiones asociados con la enfermedad priónica, así como una reducción en el tiempo de incubación, inversamente proporcional al número de copias de genes.

El anterior hallazgo demostraba, acorde con lo que previamente se había observado en otros experimentos, que la presencia del gen que codifica para la PrP es esencial para la presentación de la patología, pero además que la concentración de proteína priónica celular que sirve de base para la transforma-

Biogénesis

ción y acumulación de la PrP^{Sc}, juega un papel determinante en el curso de la enfermedad.

El concepto de la existencia de múltiples cepas, propone que, a pesar de tratarse de agentes infecciosos exclusivamente (o al menos en su mayoría) proteicos tabla 2, existe diversidad de "cepas", caracterizadas por su período de incubación y los rasgos histopatológicos que generan, tales como la degeneración vacuolar y los patrones de acumulación de la proteína "infecciosa". La explicación en este caso está basada en la estructura terciaria de las PrP^{Sc}, donde los patrones de glicosilación y los diferentes sitios de clivaje proteolítico por mencionar sólo dos ejemplos, sugieren suficiente variabilidad para favorecer la hipótesis.

Tabla 2. Argumentos para la identificación de un agente infeccioso formado exclusivamente (o en su mayoría) por proteína

- La PrP^{Sc} y la infectividad del Scrapie resultan copurificados cuando se aplican procedimientos bioquímicos e inmunológicos
- Las propiedades particulares de la PrP^{Sc} imitan las de los priones: procedimientos que modifican o hidrolizan la PrP^{Sc} también inactivan los priones
- Los niveles de la PrP^{Sc} son directamente proporcionales a los títulos de los priones
- No existe evidencia de una partícula semejante a los virus y ningún ácido nucleico ha sido identificado en el agente infeccioso
- La acumulación de la PrP^{Sc} (placas) está invariablemente asociada con la patología de las enfermedades producidas por priones y son consideradas un signo patognomónico
- Las mutaciones en el gen de la PrP^C están genéticamente asociadas con las enfermedades priónicas hereditarias y causan formación de PrP^{Sc}
- El aumento de la expresión de la PrP^C incrementa la velocidad de formación de la PrP^{Sc}, lo que a su vez acorta el período de incubación de la enfermedad
- La variación de la secuencia de la PrP entre las especies es responsable, al menos en parte, de la "barrera de especies" observada cuando los priones son pasados de un hospedero a otro
- La PrP^{Sc} se une preferencialmente a la proteína PrP^C homóloga, lo que produce la formación de una nueva PrP^{Sc} e infectividad priónica
- La diversidad de los priones está basada en la conformación de la PrP^{Sc}. Las "cepas" son generadas a través de pases en nuevos hospederos con diferentes genes de la PrP. A su vez, las "cepas" priónicas se mantienen gracias a interacciones entre la PrP^C y la PrP^{Sc}

Priones en levaduras y hongos

Los priones en levaduras son elementos citoplasmáticos "hereditarios" que representan una forma alterada de una proteína normal que asume una nueva estructura y función, confiriendo a su vez un nuevo fenotipo a la célula que los porta. Son considerados infecciosos en el sentido de que pueden potencialmente ser transmitidos cuando las levaduras comparten citoplasma durante el "apareamiento"; y en este sentido, deberían ser considerados más estrictamente como una enfermedad "sexualmente transmisible" de las levaduras.

Pese a que el primer prión descubierto en levaduras fue identificado a comienzos de la década del 70, fue sólo hasta 1994 que la teoría de los priones fue utilizada para explicar el fenómeno descrito en aquel entonces. A partir de ese momento otros candidatos a priones se han venido identificando en varios microorganismos y se ha sugerido que incluso algunas funciones celulares normales, tales como la diferenciación y el desarrollo, podrían ser explicadas a través de la teoría priónica.

Bibliografía

- Collinge J, et al. Unaltered susceptibility to BSE in transgenic mice expressing human prion protein. *Nature*, 378: 21-28. 1995.
- Derkatch IL, et al. Genesis and variability of [PSI] prion factors in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*, 144: 1375-1386. 1996.
- Fields BN, et al. *Fields Virology*. 3rd ed. Vol 2. Raven Press. Philadelphia. 1996.
- Ironside JW. Human prion diseases. *J Neural Transm*. 47: 231-246. 1996.
- Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, 216: 136-144. 1982.

También ha sido mencionada la posibilidad de encontrar la PrP^{Sc} en biopsias de tonsila, particularmente en la nueva forma de CJD, sin embargo, el anticuerpo dirigido contra la proteína priónica no distingue la forma celular de la proteína relacionada con la enfermedad. Por lo tanto, todos los tejidos que van a ser probados deben ser sometidos a un pretratamiento (como proteinasa K) que destruya la PrP^C, pero no la forma resistente PrP^{Sc}. Existen tres formas para detectar esta proteína en la actualidad: el primero es la inmunocitoquímica, utilizando cortes de tejido sumergidos en parafina que son tratados con el anticuerpo para observar los sitios de acumulación de la proteína, así como la arquitectura celular general. El segundo es el histoblot, el cual permite el análisis de la distribución de la PrP^{Sc} en las diferentes áreas del sistema nervioso central.