

## Biología molecular de la enfermedad priónica

La enfermedad de Creutzfeldt Jacob es temible y mortal, como las otras variantes de encefalopatía espongiforme detectadas en humanos —el síndrome de Gerstmann Breussier, la enfermedad de Alpers, que ataca sobre todo a los niños, y el kuru. Esta enfermedad tiene un gran impacto epidemiológico entre los miembros de la comunidad Fore de Papúa, en Nueva Guinea, que practican la antropofagia ritual y comen el cerebro de familiares muertos en el curso de la liturgia funeraria.

Según los científicos, la encefalopatía espongiforme se adquiere por dos vías: hereditaria y por contagio. El agente responsable es una proteína de un grupo denominado "prion". Los priones son proteínas normales en mamíferos y aves y, supuestamente, están relacionadas con los mecanismos del sueño.

En el caso de las enfermedades relacionadas, se produce un defecto en la conformación espacial de estas proteínas, el cual hace que se plieguen de forma anormal. Esto tiene como consecuencia la precipitación de estos priones defectuosos sobre las membranas de las células nerviosas, produciendo su muerte por acumulación.

El defecto hace, en definitiva, que los priones anormales se plieguen de forma diferente y actúen como moldes de las proteínas normales haciendo que cada vez haya más copias defectuosas, que se depositan sobre las neuronas siguiendo las pautas incorrectas de los priones. A la larga, los priones se depositan en forma de placas (depósitos) sobre las neuronas y las matan. En este momento termina la fase de incubación de la enfermedad y a medida que las neuronas mueren se forman agujeros en el cerebro, que adquiere cada vez más una textura esponjosa en la fase de enfermedad avanzada. Y el desenlace no se hace esperar: apatía, ansiedad, de-

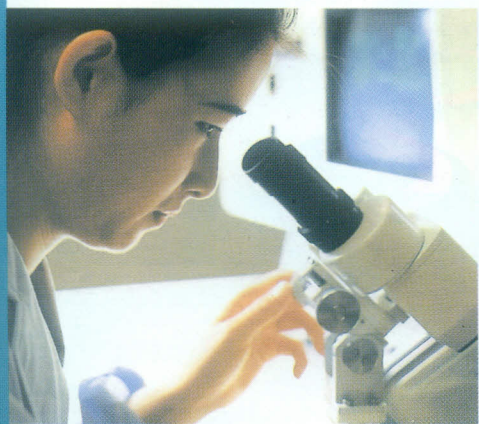
presión, pérdida de peso, degeneración cerebral, pérdida de la coordinación neuromotriz, pérdida de memoria, demencia permanente, pérdida del habla y, finalmente la muerte. Desde que aparecen los primeros síntomas hasta que se produce la muerte puede pasar un año.

En el caso de la vía hereditaria es, al parecer, un gen mutado el que da órdenes o instrucciones incorrectas que determinan el plegamiento defectuoso de la proteína. En el caso del contagio, los priones entran directamente por la incorporación de tejidos infectados e interactúan con los priones análogos del huésped.

### LOS ANTECEDENTES

Esta enfermedad de escasa incidencia estadística empezó a aumentar con la incorporación de ciertas prácticas médicas, que en su día disfrutaron de un entusiasmo clamorosamente favorable y se identificaron con el progreso científico y técnico. Así, por ejemplo, aparecieron casos de contagio en personas a quienes se había injertado membranas meníngeas o córneas procedentes de cadáveres y en niños tratados con la hormona del crecimiento, obtenida también a partir de cadáveres.

En 1986, un equipo de investigadores británicos del Laboratorio Veterinario Central de Weybridge identi-



Recientemente, los casos de Creutzfeldt Jakob atípicos detectados en menores de 40 años y su asociación a la encefalopatía espongiforme bovina han causado alarma pública, con un gran descenso en la demanda de carne de vacuno, que llegó a mermas del 40% y aún se mantiene 20% por debajo de la demanda anterior.





có el mal que afectaba a las “vacas locas” como una nueva enfermedad: la encefalopatía espongiforme bovina (EEB). También se aventuró entonces la hipótesis de que el origen de la enfermedad de los vacunos británicos podía deberse a la transmisión a través de los piensos de animales elaborados a partir de restos de ovejas enfermas. Tampoco faltaron en la pasada década las voces autorizadas que advirtieran contra los riesgos. En cualquier caso, las advertencias fueron recogidas por el gobierno británico en 1988 al prohibir la utilización de los piensos sospechosos de contaminación como alimento del ganado vacuno a la luz de los datos aportados por la investigación. Ya desde 1732 se conocía una enfermedad en las ovejas (acrapie o tembladera), cuya etiología se ha demostrado que está relacionada con priones defectuosos.

### ¿Qué es el prion PrP?

Es la forma infectiva de una proteína normal. Los priones son una de las muchas proteínas de la célula; es decir, una cadena de aminoácidos unidos que pueden tener estructuras estereoquímicas diferentes. Según algunas teorías, el prion celular estaría implicado en los mecanismos de funcionamiento normal de las células nerviosas, por ejemplo, en el control del sueño. Se ha encontrado priones desde aves hasta mamíferos, y se ha comparado los priones normales de

33 especies distintas, desde ratas hasta orangutanes. Desde el punto de vista científico, es la primera vez que se plantea que una proteína pueda por sí sola actuar como agente infeccioso.

### ¿Qué es un codón y cómo funciona en el medio celular?

El ADN lleva en su estructura un mensaje genético, en el que se establece las características de la estructura de cada proteína celular (en este caso el prion PrP). Todas estas proteínas celulares se forman por intermedio del ARN mensajero, que es una copia del código contenido en el ADN efectuada durante la transcripción, cuya función es transmitir el código genético desde el núcleo celular hasta el citoplasma, fijándolo en los ribosomas, que funcionan como una especie de cadena de montaje de las moléculas proteicas.

El ADN celular es transcrito al ARN mensajero y el ribosoma se coloca sobre la cadena de ARN mensajero y lee el mensaje genético de tres en tres nucleótidos. Cada grupo de tres es un codón. Así se realiza la síntesis de las proteínas. En este caso, el prion PrP.

### ¿En qué se diferencian los codones que configuran el prion en las distintas especies?

En primer lugar, debe distinguirse entre dos formas estereoquímicas del prion: la normal (alfa) y la patógena (beta). En el caso de la misma especie, se ha observado que la diferencia entre ambas formas puede ser mínima afectando a un único codón, de los 248 implicados en la estructura proteica del prion. Es el caso de ciertas encefalopatías espongiformes humanas, como el síndrome de Gerstmann Breussier.

Las diferencias son mucho mayores en el caso del prion de distintas especies. Esta diferencia, en el caso del prion de la oveja y la vaca, afecta a 7 codones. En el caso de la vaca y el hombre la diferencia es 30 codones y entre el ratón y el hámster es 16 codones.

### ¿Por qué son importantes estas diferencias?

Porque son indicativas de una mayor o menor probabilidad de contagio. En laboratorio se ha demostrado que el prion defectuoso (la forma beta) interactúa preferentemente con el prion normal análogo. Es decir, debe existir una gran simetría y una diferencia pequeña para que la forma defectuosa beta pueda inducir a los priones alfa a adoptar su defecto característico, incrementando así las copias defectuosas. Si no existe analogía suficiente entre los priones no se produce esta inducción, según han demostrado los experimentos de laboratorio.



### ¿En qué medida son significativas estas diferencias respecto del cuerpo concreto de contagio por muestra de animal infectado?

La medida en la cual las diferencias son significativas son un aspecto crítico de la cuestión que intentan aclarar los científicos. Con 16 codones diferentes, el ratón no se contagia por inoculación del prion patógeno del hámster, mientras el ratón transgénico al que se ha introducido el ADN normal del hámster, sí desarrolla la enfermedad si se le inyecta el prion patógeno del hámster. La diferencia entre priones de una y otra especie configura así “la barrera de la especie” que hace altamente improbable el contagio.



Pero no se sabe si lo decisivo es la diferencia cuantitativa (el número de codones que presentan diferencias entre un prion y otro) cualitativa (el hecho, que podría ser decisivo para determinar la eficacia de "la barrera de la especie", del lugar concreto en que se presenta la diferencia).

El defecto que determina la forma beta del prion consiste en un modo distinto de plegarse la proteína. Esto sugiere que lo decisivo sería el hecho de si los aminoácidos distintos de uno y otro prion se encuentran o no en la región crítica del prion (aquella en la que se produce el plegamiento). La forma de plegamiento es la que determina si el prion es normal o patógeno. Según esta hipótesis, si hubiera analogía en las regiones críticas del prion del humano y la vaca, el riesgo de contagio sería elevado, a pesar de los 30 aminoácidos en diferencia, pero que se

encontrarían en otras regiones del prion no implicadas en el plegamiento.

## ¿Cómo se produce el contagio y cómo se activa la enfermedad?

Al interactuar el prion beta con el prion alfa, el beta induce su defecto característico al prion alfa normal. Así, se produce cada vez más copias defectuosas o priones beta. Estos priones defectuosos se depositan sobre las células nerviosas, formando placas o depósitos, y las destruyen. En algunos casos, no se ha detectado placas, de modo que tampoco está clara la manera en que se produce la destrucción neuronal. En cualquier caso, el aumento de priones beta produce efectos destructivos. Esta destrucción masiva y acelerada del cerebro de las personas afectadas por este mal presentan una textura esponjosa, o llena de agujeros, de donde se sigue la denominación de encefalopatía esponjiforme.

La fase de incubación de la enfermedad, se estima que puede ser prolongada. En cambio, la fase de enfermedad declarada es ya una fase avanzada desde que aparecen los primeros síntomas. Desde estos primeros síntomas hasta que se produce la muerte puede pasar un año como media: Los síntomas son análogos a los de otras enfermedades neurodegenerativas: apatía, pérdida de memoria, pérdida de coordinación neuromotriz, pérdida del habla y demencia permanente.

## Referencias Bibliográficas

1. Moore RC, Melton DW. Transgenic analysis of prion diseases. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 529-44.
2. Nitirini R, Rosenberg S. Familial spongiform encephalopathy associated with a novel prion protein gene mutation. *Ann Neurol* 1997; 42: 138-46.
3. Norris V, Cellier D. Hypothesis: the meeting place model for prion disease. *C R Acad Sci III* 1997; 320: 393-8.
4. Cortelli P, Perani D. Cerebral metabolism in fetal familial insomnia. *Neurology* 1997; 49: 126-33.
5. Korczyn AD. Prion diseases. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 273-81.

# Lamisil®

terbinafina



## Líder mundial en el tratamiento de la onicomosis



La combinación de

- altas tasas de curación,
- mínimas recidivas y
- cortos períodos de tratamiento lo convierten en el tratamiento de primera elección más económico en la actualidad<sup>1</sup>

1. Davis R, Balfour J. Focus on terbinafine. *PharmacoEconomics* 1995; 8:253-69