

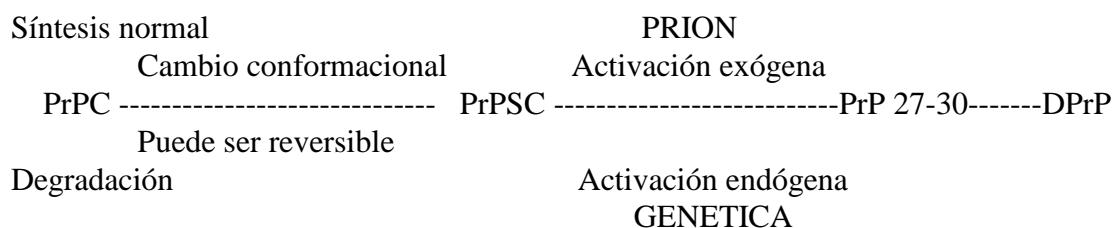
Los priones

RAÚL H. CORRAL P., M.D. MSc.
Universidad del Valle e I.S.S. -Cali, Colombia

Stanley B. Prusiner define los priones como una partícula infecciosa parecida a un virus pero sin material genético. Son “microorganismos” infecciosos compuestos únicamente de **proteína**, es decir, no tienen material genético (RNA o DNA) propio detectado hasta el momento.

Los estudios experimentales realizados mayoritariamente en ratones, han podido determinar la presencia de una proteína priónica **PrP**, la cual es codificada por un gen celular, proteína ésta ubicada generalmente en la membrana de las células con una síntesis y degradación permanentes conocida como **PrPC**, producto normal del gen-PrP en personas sanas y que se caracteriza por su sensibilidad a las proteasas celulares. En algún momento del proceso de síntesis de la PrPC y por un evento aún desconocido que puede ser externo o interno (genético) a la célula, se produce un cambio en la síntesis de la proteína normal y comienza a fabricarse la proteína precursora del prión o **PrPSC**, la cual va a dar origen a la **PrP-27-30, la glicoproteína más abundante de la partícula infecciosa**, cuya concentración es proporcional al título del prión.

Propuesta de un modelo de replicación de un prión



Síntesis y degradación permanentes de una proteína priónica normal o PrPC que sufre un cambio estructural que se traduce en una proteína priónica infecciosa PrPSC con su mayor componente la PrP 27-30. Esta a su vez podría ser degradada intracelularmente o DPrP.

Los primeros informes de la infección priónica datan de 1986, cuando se presenta una epidemia en el Reino Unido conocida como “enfermedad de las vacas locas”, ocasionada por la ingesta de carne y hueso contaminados de ovejas con los cuales eran alimentadas. Esto ocurre muy probablemente a pesar de la barrera inter-especies por la similitud en la secuencia de aminoácidos entre la PrP de las ovejas y las vacas, la cual difiere únicamente en 7 u 8 residuos de éstos.

Experimentalmente los priones pueden ser transmitidos por inoculación intracerebral, intraocular, intramuscular, endovenosa, subcutánea y oral, hechos que se han logrado inoculando por estas vías extractos de cerebro de ovejas.

Se ha descrito transmisión de encefalopatía espongiforme bovina (BSE) en ratones, ovejas, vacas, cerdos, marmotas y primates no humanos. El riesgo de transmisión de BSE a humanos es desconocido, sin embargo, existe la descripción de casos atípicos de enfermedad de Creutzfeldt-Jacob en jóvenes adultos en Inglaterra y Francia.

Priones como causa de enfermedad en humanos

En humanos debe considerarse la posibilidad de enfermedad por priones cuando en adultos con edades comprendidas entre 40 y 70 años se presente pérdida progresiva de las funciones cognitivas o motoras en forma subaguda y/o crónica.

Existen varias hipótesis para explicar la aparición de priones en seres humanos:

1. Transmisión horizontal de humanos o animales. No comprobada totalmente pero plausible desde el punto de vista biológico. La diferencia entre PrP humana y bovina es de 30 posiciones, sin embargo, existen regiones críticas en la PrP bovina muy parecidas a las de la PrP en humanos que podrían permitir salvar la brecha inter-especies.
2. Mutación somática de la PrP que hace que la PrPC normal se transforme en una PrPSC anormal de forma espontánea y/o inducida.
3. Conversión espontánea de PrPC en PrPSC, ocasionando el fenómeno priónico.

Desde el punto de vista clínico se describen varias formas de enfermedad ocasionadas por priones:

- **Formas Infecciosas**, Kuru y Creutzfeldt-Jacob (CJD).
- **Formas Heredadas**, Síndrome de Gertmann-Straussler-Sheinker (GSS), Insomnia Familiar Fatal y CJD familiar que puede presentarse hasta en 10% de los casos.
- **Formas esporádicas** de CJD y GSS.

La aproximación diagnóstica se realiza mediante análisis clínico; la neuropatología muestra degeneración espongiforme, gliosis, pérdida neuronal y ausencia de reacción inflamatoria.

La placa amiloide que tiñe con Ac-PrP es considerada diagnóstica. El diagnóstico definitivo se lleva a cabo mediante la detección inmunológica de PrPSC por dot-blot, westernblot o PCR en muestras de cerebro.

La aproximación terapéutica podría plantear una terapia génica que bloquee la expresión del gen PrP, drogas que estabilicen las hélices de la proteína y eviten la conformación patogénica B o drogas que estabilicen las membranas lisosomales donde parece concentrarse el prión y así evitar su liberación y daño celular.

Lecturas recomendadas

Cohen E.F., Pan K.M., Huang Z., *et al.* Structural Clues to prion replication. *Science* 1994; 264:530-531.

Prusiner S.B. Prion Diseases. In *Viral Pathogenesis*, Nathanson N. Pp 871-911.

Prusiner S.B. The Prion diseases. *Scientific American* 1995; Pp 30-36.

Streit J.W., Kincaid C.A. The Brain Immune System. *Scientific American* 1995; Pp 38-43.