

La hipótesis de que el agente causante de las denominadas colectivamente enfermedades espongiformes sea el prión (proteína infecciosa) casi se ha convertido en dogma. El Nobel de 1997 Stanley Prusiner ha sido el promotor de esta hipótesis y propuso el nombre de prión (de *proteinaceous infectious particle*) para el agente transmisible. En este fragmento se recogen las primeras investigaciones sobre estas enfermedades causadas por este agente.

## Fragmento de *Enfermedades por priones y su agente secreto*.

De C. I. Lásmezas y otros.

Desde finales de los años 1960, diversas enfermedades se han agrupado bajo la denominación de encefalopatías subagudas espongiformes transmisibles (ESET). Esta expresión evoca sus principales puntos comunes: evolucionan lentamente —de ahí su calificación de «subagudas»—; los cerebros se alteran y se transforman progresivamente en «esponjas»; son enfermedades transmisibles entre individuos y, además de afectar al hombre, atacan también a otras especies de mamíferos, especialmente los ovinos y los bóvidos.

La primera descripción de una enfermedad de este tipo se remonta al siglo XVIII: fue la trembladera del carnero (llamada *scrapie* por los anglosajones). Estas palabras aluden a los signos clínicos más significativos: temblores y prurito que provoca lesiones por rascado. Es una enfermedad endémica que, hasta fechas recientes, sólo ha tenido un interés muy limitado. En 1938, al hacer inoculaciones en cabras, los franceses J. Cuillé y P.L. Chelle, de la Escuela de Veterinaria de Toulouse, demostraron que es transmisible. Pero el descubrimiento permaneció largo tiempo en el olvido.

Casi veinte años más tarde, en 1957, el pediatra americano Carleton Gajdusek, estudia en Nueva Guinea una enfermedad fatal del sistema nervioso que afecta de modo epidémico a algunos indígenas que viven todavía en la Edad de Piedra. La tribu de los Fore se ve particularmente afectada por esta enfermedad, a la que dan el nombre de kuru, que significa «escalofrío». En sus escritos, Gajdusek se pregunta insistentemente por la causa del kuru. Hay dos elementos que hacen pensar en un origen genético: la gran prevalencia en un núcleo de población acusadamente consanguínea, y la presencia más importante en determinadas familias. Gajdusek observa, no obstante, que las mujeres y los niños son los que más presentan la enfermedad, lo que no corresponde a ningún modelo genético conocido. Apunta como responsabilidad el canibalismo ritual practicado por los Fore.

Del estudio del kuru emergen, poco a poco, tres hechos cruciales. En primer lugar, en 1959, el veterinario americano W.J. Hadlow se sorprende por la similitud entre kuru y trembladera del carnero desde el punto de vista clínico y neuropatológico. Además, al igual que la trembladera, el kuru es también transmisible. El equipo de Gajdusek empieza a inocular tejido cerebral de pacientes muertos de kuru, por vía intracerebral, a chimpancés. Después de una larga incubación (hasta 30 meses), los simios quedaron afectados por ESET. Este resultado se publicó en 1966 en *Nature*. Se trata, dijo entonces Gajdusek, de la primera enfermedad humana debida a un virus lento.

Tercer hecho que observa el futuro premio Nobel: el kuru es parecido a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), curiosa demencia presenil descrita desde principios del siglo XX. Lo mismo que el kuru y la trembladera, la ECJ comporta un aspecto neuropatológico muy original: la autopsia revela una espongirosis, es decir, la presencia de vacuolas ópticamente vacías en las prolongaciones nerviosas. La ECJ se clasificaba como una enfermedad de las llamadas degenerativas del sistema nervioso. Entonces todavía no se reconocía como infecciosa. La epidemiología indicaba una enfermedad rara (un caso por millón de habitantes y año), pero su carácter muy ubicuitario no hacía pensar en una enfermedad genética. En 1968, Gajdusek transmitió la ECJ al chimpancé.

Por aquel entonces, las ESET eran una gran novedad, especialmente en el hombre. Conocidas por su carácter endémico en el carnero, todas estas enfermedades tienen forma transmisible. Pero el 90 % de los casos de Creutzfeldt-Jakob son esporádicos (casos dispersos). Y ciertas variantes de esta enfermedad, e incluso el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), son genéticas.

Desde que empieza a trabajar sobre el kuru, Gajdusek busca su agente infeccioso. La empresa presenta grandes dificultades. Era una gran sorpresa ver una enfermedad del sistema nervioso, *a priori* imputable a un nuevo virus, tan completamente desprovista de los signos inflamatorios habituales en las enfermedades infecciosas. No se detecta ninguna reacción inmunitaria específica. Todavía hoy, el agente responsables de estas encefalopatías transmisibles sigue siendo objeto de debates científicos apasionados y, a veces, vivos.

La aparición de casos iatrógenos de ECJ a partir de 1985-1986, después de tratamiento con hormona del crecimiento extraída de hipófisis humanas tomadas de cadáveres, el desarrollo posterior de una encefalopatía esponjiforme (EEB) en rebaños de ganado bovino en Gran Bretaña y, finalmente, la sospecha de la transmisión al hombre de la EEB según la descripción de una nueva variante de la ECJ (nvECJ), alertaron a la opinión pública y provocaron la reanudación de las investigaciones. Las preocupaciones económicas y sanitarias han hecho que el público pida con insistencia una explicación clara y unas medidas eficaces que garanticen la seguridad alimentaria y farmacéutica. Las estadísticas cifran en casi 900.000 el número de bóvidos en fase de incubación de la enfermedad y que pasaron a la alimentación humana, principalmente en Gran Bretaña, antes de marzo de 1996. Pero, actualmente, no es posible evaluar la amplitud de la epidemia futura de nvECJ en el Reino Unido (la cifra propuesta ha sido de 70.000 a 80.000 casos). Hoy, la transmisibilidad de la trembladera y de la EEB en el animal, y del kuru y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el hombre está perfectamente establecida. Sin embargo, se abre una amplia fosa entre la transmisibilidad experimental y lo que

puede observarse en clínica. En el hombre, los casos verificados de transmisión horizontal, de un individuo a otro, son excepcionales.

**En 1985, se descubre con gran sorpresa que la PrP es un componente normal de la célula**

Con la desaparición del canibalismo en Nueva Guinea hacia finales de 1950, el kuru ha experimentado un descenso progresivo. Los casos humanos iatrógenos son muy raros, con excepción de los brotes de ECJ debidos a la hormona de crecimiento de origen humano contaminada, observados mayoritariamente en Francia, donde se da el 55 % de los casos mundiales. La mayor parte de los casos de ECJ siguen siendo de aparición esporádica.

Las formas genéticas representan menos del 10 % de los casos conocidos de ESET humanos. El descubrimiento de algunas docenas de familias en las que los miembros de tres o hasta de cuatro generaciones han desarrollado una ECJ hace pensar en una enfermedad genética dominante. Pero, paradójicamente, estas formas de comportamiento genético son también transmisibles horizontalmente (en el animal de laboratorio, experimentalmente), lo que demuestra la presencia de un agente de tipo infeccioso. También la trembladera del carnero se consideró durante mucho tiempo una enfermedad genética. Ahora bien, la posibilidad de transmisión horizontal, por ingestión de placentas contaminadas, y vertical, a través de experimentos de transmisión de embriones de una madre infectada a una oveja sana, cuenta hoy con firmes apoyos.

En cuanto a la epidemia de EEB, su origen alimentario se demostró en 1988. Esta conclusión se basa en datos epidemiológicos e incrimina el consumo, por parte de los bóvidos, de harinas de huesos y carne a las que se incorporaron canales de animales infectados. En lo que se refiere a la transmisión materno-fetal (de la vaca al ternero), a pesar de que no se ha demostrado formalmente, parece que puede existir, lo que amenaza con retrasar la extinción total de la epidemia.

Dado que el agente patógeno de las ESET sigue siendo un misterio ¿cómo puede detectarse? El carácter infeccioso de un tejido sometido a examen se pone de manifiesto inoculándolo al animal de laboratorio, generalmente por vía intracerebral. A nivel bioquímico, el agente infeccioso de las ESET presenta una resistencia inhabitual a diversos procesos de inactivación: resiste mucho mejor los agentes que desnaturalizan los ácidos nucleicos (nucleasas, radiaciones ionizantes, psoralenos) que los procesos que desnaturalizan las proteasas. Estas características no son las que generalmente se observan en los virus conocidos. De ahí la expresión «agentes transmisibles no convencionales» (ATNC). A partir de los años 1960, J.S. Griffith y luego Raymond Latarget, con argumentos indirectos, emitieron la hipótesis de que estos agentes son de naturaleza puramente proteínica. En 1982, Stanley Prusiner estudió el agente de la trembladera en la Universidad de San Francisco: a partir del sistema nervioso central (SNC) de hamsters inoculados con la trembladera, obtuvo una fracción purificada que contenía principalmente una proteína hidrófoba, la cual conservaba el poder infectante. Prusiner apuntó entonces la hipótesis de la proteína infecciosa y propuso llamar «prión» (de *proteinaceus infectious particle*) al agente transmisible. La proteína hidrófoba aislada se acumula, en el SNC de los sujetos afectados, bajo una forma resistente a una proteólisis limitada que destruye las demás proteínas. Hoy se denomina PrP (proteína del prión).

Provistos de los instrumentos de que dispone la biología molecular, los investigadores se lanzaron tras la pista del gen que codifica esta proteína, para llegar, en 1985 a una curiosa constatación: la PrP, considerada en principio como el agente infeccioso, está codificada por el genoma del huésped. Es un componente normal de la célula. El gen de la PrP se ha identificado en todos los mamíferos estudiados (roedores, rumiantes, primates, etc.). Es un gen que varía muy poco y, según expresión usual de los genetistas, está muy conservado. En el hombre, se encuentra en el brazo corto del cromosoma 20. Muy pronto, se vio que la proteína que hay en el mamífero normal y la que se acumula en el sistema nervioso cuando hay una ESET están codificadas por el mismo gen y tienen la misma secuencia de aminoácidos.

En cambio, su conformación tridimensional parece ser diferente. Los métodos de análisis estructural, principalmente la espectroscopia en infrarrojo, permiten proponer algunos modelos de estructura: la proteína normal tiene más hélices (llamadas  $\alpha$ ) que hojas plegadas (llamadas  $\beta$ ), mientras que la proporción de estas últimas aumenta en la forma anormal. La existencia de estos dos tipos de proteínas y el mecanismo de paso de una a otra, así como la capacidad de la forma patológica para acumularse, constituyen el núcleo del debate actual.

Según Stanley Prusiner, el agente infeccioso de la trembladera es únicamente la proteína prión PrP en su forma anormalmente replegada en hojas ( $\beta$ ). Esta modificación de estructura espacial sería transmisible a moléculas de PrP inicialmente normales. Se trata de un esquema típicamente instruccional que implica la transferencia de información de una proteína a otra, al menos a nivel de la configuración.

Este esquema está en contradicción con la genética clásica. En efecto, el paradigma fundamental de la biología molecular, expresado categóricamente por Jacques Monod en *Le hasard et la nécessité* (1970), indica que la información se efectúa desde el DNA hacia el RNA y luego hacia las proteínas. La secuencia de los aminoácidos, que forman la estructura primaria de la proteína, está codificada a partir de la biblioteca de secuencias nucleotídicas que hay en el genoma. La estructura tridimensional de las proteínas depende de manera unívoca de la estructura primaria y «entre los miles de configuraciones replegadas, accesibles en principio a la fibra polipeptídica, solamente una es elegida y realizada», escribe J. Monod.

La idea de que la estructura de una proteína puede ser inducida por la de otra proteína recuerda lo que los inmunólogos imaginaban a principios de los años 1940: se suponía que la penetración de un antígeno «moldeaba» el anticuerpo correspondiente, una hipótesis absolutamente lógica para explicar la adaptación exacta de la respuesta inmunitaria a una multiplicidad de antígenos. Finalmente, esta hipótesis demostró ser falsa, ya que la

respuesta inmune está inducida por la expresión clonal de un anticuerpo ya presente en el repertorio.

La hipótesis del prión atacaba, pues, el dogma vigente. Y, sin embargo, gracias a la tenacidad de Prusiner, ha dado origen a los progresos más significativos en el campo de los ATNC desde hace más de diez años, mediante los diferentes enfoques experimentales que ha suscitado. Los estudios de biología estructural también han demostrado que pueden existir estados de transición entre dos formas tridimensionales de una misma proteína. Rechazada durante mucho tiempo como heterodoxa, la hipótesis del prión es aceptada hoy por la mayoría de investigadores. A decir verdad, casi se ha convertido en dogma.

Fuente: Lásmezas, C. I. y otros. *Enfermedades por priones y su agente secreto*. Mundo Científico. Septiembre, 1997. Barcelona. RBA Revistas.