

PRIONES Y ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES: UN RECORRIDO POR SU HISTORIA

Pena I del C

RESUMEN: *Las enfermedades causadas por priones son un grupo de enfermedades neurodegenerativas, producidas por el metabolismo aberrante de una proteína, que afectan tanto a los animales como a la especie humana. Presentan un prolongado período de incubación, alta transmisibilidad y una evolución clínica fatal y careceden de tratamiento. Se ha utilizado el término de prionopatías para denominarlas y debido a la espongirosis que producen en el sistema nervioso también se les conoce con el nombre de encefalopatías espongiiformes subagudas. En este trabajo se brinda un recorrido a través de la historia de los priones, las enfermedades por ellos inducidas y las diferentes teorías que intentan explicar la etiología de estas patologías.*

PLABRAS CLAVE: Prion, Encefalopatías Espongiiformes Transmisibles, Historia.

PRIONS AND TRANSMISSIBLE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHIES: A TOUR AROUND ITS HISTORY

ABSTRACT *The prion diseases are a group of neurodegenerative diseases that affect both animals and human species, caused by aberrant metabolism of a protein. They have a long incubation period, high transmissibility and fatal clinical course and lack of treatment. To name them It has been used the term prionopatías, and due to the spongiosis they produce in the nervous system, they are also known as subacute spongiform encephalopathies. This paper provides a tour through the history of prion, the diseases induced by them, and the various theories which try to explain the etiology of these pathologies.*

KEY WORDS: Prion, Transmissible Spongiform Encephalopathies, History.

Fecha de recepción: 27/04/11

Fecha de aprobación: 30/07/11

Dirección para correspondencia: Irene Pena, Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. CC 296, (B1900AVW) La Plata. Argentina.

E-mail: idelcpena@hotmail.com

I. Pena

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades causadas por priones son un grupo de enfermedades neurodegenerativas, que afectan tanto a los animales como a la especie humana (1, 2). Presentan un prolongado período de incubación, alta transmisibilidad y evolución clínica fatal. Se ha utilizado el término de prionopatías para nombrarlas y debido a la espongiosis que producen en el sistema nervioso también se les conoce con el nombre de encefalopatías espongiformes subagudas (3, 4).

El término "prion" deriva de "proteinaceous infectious particle", término propuesto por Stanley B. Prusiner (5). Los priones están compuestos principalmente o en su totalidad por una isoforma anormal de una proteína celular normal. Esta proteína priónica celular o *PrPc* (6) está presente en distintos tejidos, como fibras musculares y linfocitos, pero es particularmente abundante en el tejido nervioso. En los sujetos enfermos se observa la presencia de una isoforma anormal, llamada "*scrapie prion protein*" o proteína prión tipo scrapie (*PrPsc*). Esta proteína anormal proviene de la modificación de la proteína normal o *PrPc*. Ambas proteínas difieren en su estructura espacial. La forma patógena (*PrPsc*), a diferencia de la normal (*PrPc*), presenta gran proporción de láminas beta con respecto a las hélices alfa, relación que está invertida en la forma normal *PrPc* (7).

Ambas isoformas también presentan diferencias en su resistencia al ataque por las enzimas digestivas; mientras la *PrPc* es digerida, la *PrPsc* no se ve afectada por los jugos digestivos.

De acuerdo con la hipótesis del prion, la infección comienza con la ingestión o la inoculación de la isoforma aberrante, *PrP**, la cual promueve la conversión de la proteína normal, *PrPc*, en proteína anormal *PrPsc*. La recién formada proteína anormal produce la conversión de más proteína normal en la isoforma aberrante, disparando una reacción en cadena con acumulación de *PrPsc*. Así la característica principal de este trastorno es el resultado del acúmulo progresivo de la *PrPsc* insoluble en forma de placas amiloides extracelulares durante la evolución de la enfermedad (8, 9). Para una mejor comprensión de la biología de los priones es necesario tener en cuenta dos conceptos importantes: la de barrera de especies y la existencia de múltiples cepas.

El concepto de barrera de especies es definido básicamente por la prolongación del período de incubación cuando el prion es inoculado por primera vez en un nuevo hospedador. La explicación de este fenómeno parece residir en las diferencias moleculares entre la proteína inoculada y la proteína normal del nuevo hospedador. Al principio los priones inoculados reflejan la secuencia del gen de la *PrP* del huésped y no la de la *PrPsc* del inóculo del donante. En los países

subsiguientes, en el hospedador homólogo, el tiempo de incubación se acorta hasta un límite estocástico, determinado por la nueva especie, período que se mantiene constante en los países siguientes. El mejor ejemplo de este fenómeno se obtuvo cuando al inocular ratones transgénicos expresando el gen de la *PrPc* del hámster con una cepa de *PrPsc* pasada previamente en hámster (*PrPscHa*) se observó una disminución en el tiempo de incubación, comparado con el tiempo de incubación de ratones no transgénicos inoculados con la misma cepa *PrPsc* de hámster.

En el transcurso de los experimentos con animales transgénicos se observó una respuesta dosis dependiente en relación con el desarrollo de la enfermedad, así 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, y una reducción en el tiempo de incubación, inversamente proporcional al número de copias del gen. Este hallazgo demostraba que la presencia del gen que codifica para *PrP* es esencial para la presentación de esta alteración, y que la concentración de la *PrPc* que sirve de base para la transformación y acumulación de *PrPsc* juega un rol 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 mayoritariamente, proteicos, existe diversidad de cepas, caracterizadas por su período de incubación y las lesiones histopatológicas que generan. En este caso la explicación está basada en la estructura terciaria de las *PrPsc*, donde los patrones de glicosilación y los diferentes sitios de clivaje proteolítico, por ejemplo, muestran suficiente variabilidad para sostener la hipótesis (10).

La sintomatología clínica en general incluye alteraciones nerviosas, incoordinación motora, ataxia, cambios de comportamiento, y, en el hombre, alteraciones mentales seguidas de demencia, insomnio, paraplejas, y parestesias. Una vez aparecidos los primeros síntomas, el desenlace fatal de la enfermedad ocurre en unos pocos meses.

La típica imagen histopatológica muestra astrogliosis y vacuolización o espongiosis del citoplasma de las neuronas, en ocasiones acompañadas por la formación de depósitos amiloides en las formas lentas. En 1980 se estableció que el elemento característico de todas estas enfermedades es la acumulación de una isoforma anormal de la proteína priónica en el tejido nervioso de los sujetos enfermos, tanto animales como humanos (2).

Si bien muchas de estas dolencias se consideraron en un principio como enfermedades degenerativas, su condición de transmisibilidad ha sido probada, hecho que las enmarca dentro

del grupo de las enfermedades infecciosas. Además de su carácter de enfermedad transmisible, es importante mencionar que se pueden presentar de forma esporádica, comprendiendo tanto la transmisión horizontal (individuo-individuo) como vertical (madre-hijo), de forma hereditaria, y existe una predisposición genética. También se ha comprobado el contagio de manera iatrogénica (2, 11, 12).

Las enfermedades priónicas humanas incluyen el kuru, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (sCJD), la ECJ familiar (fCJD), la ECJ iatrogénica (iCJD), la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), el síndrome de Alpers, el Insomnio familiar fatal (FFI), y, más recientemente, la nueva variante de la ECJ (nvECJ o vCJD) (2, 12). Además se han reconocido enfermedades relacionadas con priones en varias especies animales. El Scrapie o tembladera es una enfermedad que ocurre naturalmente en ovejas y cabras caracterizada por un intenso prurito que lleva a que los animales afectados se rasquen intensamente, conducta de la que toma nombre la enfermedad. Otras enfermedades priónicas en animales incluyen la encefalopatía transmisible de visón (TME), la enfermedad de desgaste crónico (ECD/CWD) de mulas, ciervos y alces, la encefalopatía espongi-forme felina (FSE), la encefalopatía espongi-forme bovina (EEB o BSE por su sigla en inglés), y las encefalopatías espongi-formes en el nyala, el ciervo eland, el oryx de Arabia y el kudu, englobadas bajo la denominación de encefalopatías espongi-formes de ungulados exóticos. Estas últimas son de aparición más reciente. La encefalopatía espongi-forme bovina es la de mayor publicidad al demostrarse su transmisión al hombre como vCJD (2, 13, 14, 15, 16, 17).

Se presume que la mayoría de estas enfermedades son resultado de la ingestión de subproductos animales contaminados con la tembladera ovina, aunque la CWD parece ser una enfermedad de origen natural de América del Norte (13).

Hasta el momento no existe tratamiento alguno para estas enfermedades, el manejo de los pacientes es sólo sintomático y de soporte. En el plano farmacológico se están experimentando algunas drogas, hasta ahora sin resultados concluyentes.

El diagnóstico de las EETs en humanos se basa en la historia clínica y los hallazgos EEG típicos (complejos periódicos de alto voltaje y ondas lentas, sobre un fondo de ondas lentas pobremente organizadas). También se encontró atrofia cerebral mediante el estudio de imágenes (TAC / RNM). Dentro de los métodos diagnósticos puede ser útil el inmunoanálisis del líquido cefalorraquídeo buscando PrPsc. Las características patológicas típicas son fundamentales para el diagnóstico, pero para ello se requiere la biopsia

cerebral. La inoculación de muestras del SNC a monos es un método diagnóstico que requiere mucho tiempo y es laborioso.

Recientemente, se ha demostrado que en pacientes con demencia y sin padecimientos agudos del SNC, la detección, por radioinmunoanálisis de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo apoya fuertemente el diagnóstico de la CJD (18). De la misma manera, la detección por electroforesis bidimensional en gel de dos proteínas, la p130/131 permite favorecer el diagnóstico de la CJD cuando se suma su detección a los criterios clínicos aceptados (19).

Como no existe tratamiento efectivo alguno, y ante el potencial riesgo zoonótico de la EEB/BSE, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha diseñado las recomendaciones de prevención y control para la misma (20).

Puede decirse que las enfermedades priónicas constituyen el nuevo paradigma en la nosología neurológica. Si bien hasta ahora su incidencia es baja, su carácter transmisible plantea nuevos problemas de salud pública (3, 21, 22).

HISTORIA DE PRIONES Y ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES

Los primeros registros escritos fiables sobre EET datan del siglo XVIII, en ellos se describe el temblor del cordero, conocido también como prurito lumbar ovino, *scrapie* en Inglaterra, *traberkrankheit des Schafes* en Alemania, o *la tremblante du mouton* en Francia (2, 23).

El *scrapie* fue reconocido formalmente en Inglaterra en 1732. La enfermedad, que afecta a ovejas y cabras, se caracteriza por una ataxia crónica progresiva que llega al punto de impedir a los animales sostenerse en pié, se manifiesta con prurito intenso, pérdida de coordinación de movimientos, y cambios en el comportamiento, y es invariablemente fatal (10, 24, 25, 26).

Recién en 1936 se obtuvo la primera evidencia de que esta enfermedad era producida por un agente infeccioso, cuando J. Cuillé y P. Chelle probaron su transmisibilidad al inocular intraocularmente primero, y luego también por vías intracerebral, oral, subcutánea, intramuscular e intravenosa, extractos de cerebro y homogeneizados de médula espinal de animales enfermos a ovejas sanas, las que desarrollaban la enfermedad. No obstante, desde que se tiene conocimiento de su existencia no hay evidencias de su transmisión al hombre por consumo de productos de ovino, por lo que su importancia era considerada sólo de índole económica y no médico-sanitaria (10, 27, 28).

Estos veterinarios franceses habían desmontado así las teorías que consideraban al *scrapie* como una enfermedad muscular, y proponían

I. Pena

tres conclusiones fundamentales: el temblor de la oveja es una enfermedad infecciosa e inoculable, el agente etiológico está presente en los centros nerviosos (médula y cerebro) y el periodo de incubación es largo, entre 14 y 22 meses. Poco a poco se estaba construyendo una estructura científica novedosa, de la que todavía hoy nos estamos beneficiando (29).

Al comienzo de los años veinte los autores alemanes Creutzfeldt y Jakob, a quienes se atribuye la paternidad de las primeras descripciones de encefalopatías espongiformes publicaron la descripción de algunos pacientes con síndromes neurológicos complejos, de evolución rápida y que aparentemente no correspondían a ninguna entidad de las conocidas hasta ese momento. Estos casos han sido revisados posteriormente por diversos investigadores

En 1920 Hans Gerhard Creutzfeldt publicó el caso de una mujer nacida en 1890 y que falleció en 1913 tras una compleja enfermedad del sistema nervioso, cuya duración probablemente fue de un año y medio. Si bien la existencia de antecedentes de enfermedad neuropsiquiátrica ha planteado alguna duda acerca de si realmente el proceso final pudo ser el último episodio de una enfermedad más larga, sumado a la existencia de trastorno mental en dos hermanas mayores, ha sugerido a algunos autores la posibilidad de un factor genético o familiar. La paciente sufrió deterioro mental progresivo con alteración de la conducta y delirio, trastorno motor incapacitante, mioclonias faciales y braquiales y crisis epilépticas. La autopsia reveló una degeneración extensa pero parcheada de la sustancia gris, con alteraciones neuronales difusas y astrogliosis. Kirschbaum, acepta que el caso de Creutzfeldt pudiera guardar relación con alguno de los publicados por Jakob (30) Richardson en 1977 y Masters y Gajdusek (31, 32) consideraron que el caso descrito por Creutzfeldt podía probablemente ser excluido del catálogo de encefalopatías espongiformes subagudas, sobre la base de los datos clínicos y anatomopatológicos aportados en la descripción original, aunque no arribaron a un diagnóstico alternativo concreto.

Por su parte, Adolf Jakob publicó cuatro casos en 1921 y un quinto en 1923, incluido en un capítulo de una monografía sobre enfermedades extrapiramidales editado por Foerster y Wilmanns (30, 31, 32). Entre los síntomas menciona trastorno mental, vértigo y ataxia, disartria y mioclonias, con un progresivo deterioro neurológico y motor global. Masters y Gajdusek tuvieron la oportunidad de revisar en el Departamento de Neuropatología de la Universidad de Hamburgo las preparaciones originales, excepto las del caso cuarto, perdidas. Estos cinco casos fueron asimismo analizados por Kirschbaum (30). Con criterios actuales, tan sólo los casos tercero

y quinto de Jakob se consideran ejemplos de encefalopatía espongiforme. De hecho, para Masters y Gajdusek, el quinto caso de Jakob, sería el primer caso de "encefalopatía espongiforme transmisible" de la literatura.

En su revisión de las preparaciones originales, que incluyó la retención con eosina, Masters y Gajdusek comprobaron la presencia de una extensa vacuolización del neuropilo en la corteza cerebral y en la capa molecular del cerebelo, característica de las encefalopatías espongiformes. En su descripción anatomopatológica el propio Jakob mencionaba la existencia de degeneración vacuolar en el cortex cerebral, junto a proliferación astrocítica y degeneración neuronal (28, 29).

A partir de esas descripciones iniciales, fueron apareciendo otros casos procedentes en los primeros años del mismo laboratorio de Jakob.

En 1929, Heidenhain describió en dos pacientes un cuadro de demencia rápidamente progresiva en el que la pérdida de visión, de origen cortical, había ocupado un primer plano. En esta variante de Heidenhain las lesiones espongiformes predominaban en los lóbulos occipitales. Una variedad de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob más frecuente es la descrita en 1965 por Brownell y Oppenheimer en cuatro pacientes en los que la enfermedad comenzó por una ataxia cerebelosa progresiva (28, 29).

En 1928, se describió el Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), que posee aspectos coincidentes con el CJ pero con una mayor incidencia en pacientes más jóvenes (a partir de los 30 o 40 años), con un carácter familiar o hereditario más marcado, y caracterizado por daños cerebelares (ataxia cerebelosa) y demencia progresiva (22, 29).

En 1957 D. Carleton Gajdusek y Vicent Zigas describieron el primer caso de Kuru, palabra que significa temblor o escalofrío, que alude a los temblores involuntarios que sufrían las personas afectadas. Se trataba de un trastorno neurológico endémico de la etnia Fore, del distrito de Okapa de la provincia de las Tierras Altas del Este en Papua-Nueva Guinea y que presentaba unos niveles de incidencia sorprendentemente elevados, cifrados en aproximadamente un 1 % de la población total, aunque en determinados clanes podía sobrepasar el 5 %. Los casos más frecuentes de esta enfermedad se daban a edades tempranas, especialmente en mujeres menores de 40 años y en niños, más que en sujetos de edad madura o avanzada (33). El mantenimiento del Kuru en la población de los Fore con incidencias tan altas fue la consecuencia de los rituales funerarios de los nativos, que incluía la práctica del canibalismo como prueba de respeto hacia los difuntos en la creencia de que la sabiduría, destreza y cualidades de estos pasaban a quienes

ingerían sus restos. La preparación de los cuerpos correspondía a las mujeres, y las vísceras internas, el cerebro incluido, eran ingeridas de forma predominante por las mujeres y niños, lo que explicaba su mayor proporción de casos. Al cesar esta práctica, cesó también el contagio. Por sus investigaciones y esfuerzos en el control de la enfermedad, Gajdusek recibió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1976 (34, 35).

Se sospecha que el origen de la enfermedad pudo estar, quizá, en la aparición de un caso esporádico de CJ en un miembro de la tribu a finales del siglo XIX, quien transmitió la enfermedad al resto de la etnia al fallecer. Aunque al terminar la década de 1980 se considera prácticamente desaparecida, ha proporcionado importantes pruebas acerca de los mecanismos de transmisión de las EET. El último de los casos conocidos falleció en 1999 habiendo tardado alrededor de cuarenta años en desarrollar la enfermedad (11). Por su sintomatología y por las características patológicas de la enfermedad, el neuropatólogo I. Klatzo estableció en 1957 la primera semejanza entre Kuru y CJ, y en 1959 William J. Hadlow puso de manifiesto la relación entre *scrapie* y Kuru (36, 37, 38).

Estudios posteriores probaron que el agente infeccioso era capaz de contagiarse por inoculación intracerebral. Entre 1965 y 1968 D. C. Gajdusek demostró la transmisibilidad del Kuru al inyectar extractos contaminados a chimpancés, que tras un largo período de incubación, de hasta 30 meses, desarrollaban la enfermedad (39). De forma casi simultánea Gibbs y colaboradores (40) contagiaron la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (CJD) a chimpancés. La demostración de la transmisibilidad de estas enfermedades se completaría en años posteriores con la transmisión del síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (41).

El Insomnio Familiar Fatal (IFF), es la EET identificada más reciente, ha sido descrita en Italia por Lugaresi en 1986. Se le conoce también como demencia talámica por las características clínicas que presenta. La enfermedad se transmite con un patrón autosómico dominante. Los rangos etáreos de los pacientes afectados van de los 35 a los 61 años. La enfermedad se caracteriza por insomnio, disautonomía y por alteraciones motoras, del estado mental y hormonales. Como se desprende de lo anteriormente expuesto, el IFF ataca preferentemente a los núcleos anterior y mediodorsal del tálamo. La muerte suele ocurrir al año (rango de 5 a 25 meses) (42, 43).

En 1974, quedó en evidencia la naturaleza infecciosa de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob cuando Duffy y col. comunicaron el caso de una mujer fallecida de una enfermedad de Creutzfeldt-Jakob dos años después de recibir un trasplante de córnea procedente de un donante en quien se pudo demostrar la enfermedad. En

los años siguientes fueron apareciendo en la literatura otros mecanismos de contagio accidental, lo que contribuyó a iniciar el legendario temor frente a estas enfermedades. Posiblemente un factor iatrogénico haya podido estar presente en otros casos previos, contagiados a través de intervenciones neuroquirúrgicas con instrumental contaminado (44).

Anteriormente, durante 1947, se detectó por primera vez en Estados Unidos una enfermedad que afectaba los visones de peletería. Estos animales sufrían cambios en su comportamiento, con cuadros de excitabilidad acentuada y pérdida de coordinación; finalmente morían, presentando manifestaciones histológicas semejantes al *scrapie*. Se trataba de la Encefalopatía transmisible del visón (Transmissible Mink Encephalopathy o TME), posteriormente descrita en los años '60. Por su similitud con el *scrapie*, hay autores que sospechan que la causa del primer brote pudo ser la alimentación con restos de ovejas enfermas. No obstante, aunque la transmisión mediante inoculación intracerebral fue demostrada, no se ha conseguido la transmisión de la enfermedad por vía oral (45, 46). Sin embargo, los últimos brotes aparecidos a mediados de la década de 1980, en los que parte de la alimentación suministrada a los animales enfermos tenía productos procedentes de vacas y caballos pero no de ovino, hicieron dudar de este origen. Posteriormente se comprobaría el contagio tanto por inyección intracerebral como por ingestión a partir de restos de vacuno que padecía la EEB (11). A finales de la década de 1960 se describió la Enfermedad causante del debilitamiento crónico en el ciervo salvaje (Chronic Wasting Disease o CWD). Sus principales manifestaciones consistían en un debilitamiento general, pérdida de peso, salivación excesiva y cambios en el comportamiento. Su distribución se limita prácticamente a Estados Unidos, afectando a diversas especies de ciervos y al alce (47).

En 1966 Alper y otros investigadores comunicaron que diversas pruebas experimentales realizadas con el fin de inactivar al agente infeccioso del *scrapie* mediante la aplicación de radiaciones ultravioleta a dosis apropiadas para provocar la desnaturalización de los ácidos nucleicos, no aportaban los resultados esperados y parecían indicar la carencia de dichos ácidos, por lo que la naturaleza del agente en estudio podría ser puramente proteica. En 1967 Griffith propuso que el agente podría ser una proteína capaz de autorreplicarse utilizando mecanismos existentes en las células del hospedador (48, 49, 50).

Estas conclusiones fueron acogidas con bastante escepticismo por la comunidad científica, fundamentalmente porque contradecían el dogma central de la biología. Por aquellos años las explicaciones más aceptadas eran aquellas

I. Pena

que postulaban la presencia de un tipo especial de virus de muy pequeño tamaño cuyo material genético estaría bien protegido gracias a una envoltura proteica peculiar.

En este contexto, en el año 1979 Dickinson y Outram acuñaron el término "virino" para describir a este nuevo tipo de virus que provocaba una infección lenta (por lo que se denominaron "virus lentos" o "slow viruses") (51).

Ya en 1954 Sigurdsson había propuesto el concepto de infecciones lentas a partir de su experiencia en el estudio de dos enfermedades ovinas, maedi y *scrapie* (10, 52).

Este investigador islandés estableció tres criterios provisionales, aceptando que serían modificados a medida que se dispusiera de nuevos conocimientos, ellos son: periodo de incubación muy largo, de meses o años; curso clínico prolongado con desenlace generalmente fatal, y enfermedad limitada a una sola especie y a un solo órgano (29). La presencia de los virinos no pudo demostrarse ni por microscopía electrónica ni por pruebas bioquímicas, no obstante el modelo explicaba satisfactoriamente el hecho de que la infectividad del *scrapie* y las EET parece depender de la actividad de las cepas, que en las diversas pruebas de transmisión realizadas en laboratorio (como la inoculación intracerebral de homogeneizados de tejidos nerviosos de animales enfermos a animales sanos) muestran diferentes periodos de incubación. (11,29). Al final de la década de 1970, Prusiner retomó las ideas de Alper y Griffith, e introdujo un nuevo concepto absolutamente novedoso que prescindía de los postulados de Koch (29). Prusiner propuso que una fracción proteica estaba en el corazón del origen de estas enfermedades e introdujo, en 1982, el término *prion* (*Novel proteinacious infectious particle*) para enfatizar su naturaleza tanto proteica como infecciosa. El prión sería en último término el responsable de la transmisión de las EET y su característica principal es la resistencia a los intentos de desnaturalización realizados mediante agentes que dañan ácidos nucleicos (nucleasas, radiaciones ionizantes, radiaciones ultravioleta, etc.) (53, 54).

En 1981 Merz y col. detectaron la presencia de fibrillas anormales de naturaleza amiloide en cerebros infectados de *scrapie*. Este hallazgo se consideró como la primera evidencia morfológica del agente infeccioso (55).

En 1983 Prusiner aisló por primera vez un prión en el cerebro de hámsters infectados y pudo ver que formaba agregados fibrilares de naturaleza similar a las fibras de proteína amiloide halladas por Merz en 1981. El prión resultó ser una proteína con un peso molecular de entre 27-30 kDa que se acumulaba en los cerebros infectados por las EET, y con la capacidad de formar placas amiloides (56).

A través de la secuenciación de los aminoácidos constituyentes, se logró la secuencia del fragmento de ADN que codificaría para dicha proteína priónica. Sorprendentemente, en 1985 Prusiner y su equipo detectaron mediante estudios realizados en hámster que dicho gen formaba parte del ADN normal de la célula huésped. Este hecho se confirmó después en el ratón, lo cual provocó serias dudas en lo referente a su consideración como el agente infeccioso causante de la enfermedad. (57).

En contra del dogma central de la biología, hasta entonces universalmente aceptado, que establece que la secuencia de aminoácidos determina en última instancia la estructura terciaria de las cadenas peptídicas para una proteína concreta, los análisis indicaron que parecían existir dos versiones de la misma proteína, ambas con idéntica secuencia de aminoácidos pero con propiedades bioquímicas diferentes. Mientras la forma del prión clasificada como normal (*PrPc*) era digerida por la acción de determinadas proteasas, la forma anómala o patógena (*PrPsc*) era parcialmente resistente, lo que explicaba por qué se acumulaba en los tejidos nerviosos del encéfalo llegando incluso a formar microplacas amiloides. De hecho, el peso molecular real de la proteína prión era de 33-35 kDa, el tratamiento mediante proteinasa K degradaba completamente a la forma *PrPc*, pero sólo era capaz de acortar la *PrPsc*, que pasaba a pesar 27-30 kDa. Esto se explicaría debido a que, si bien ambas formas de la proteína compartían la misma secuencia de aminoácidos (estructura primaria), mediante mecanismos todavía hoy no totalmente comprendidos podría producirse una transformación de determinados tramos de la estructura secundaria de la forma normal (el primer nivel de plegamiento real de la secuencia de aminoácidos, en forma de hélices alfa o cadenas beta) lo que a su vez afectaría a la estructura terciaria de la proteína (el plegamiento sobre sí mismo de la estructura secundaria debido a fuerzas hidrofóbicas-hidrofílicas, puentes de hidrógeno, puentes disulfuro, etc.).

La estructura secundaria de *PrPc* es mayoritariamente helicoidal (hélices alfa) mientras que la formación de la variante patógena, *PrPsc*, conlleva un aumento del contenido en estructuras extendidas (láminas beta). Así mientras que *PrPc* tiene aproximadamente un 42 % de hélices alfa (más compactas) y un 3 % de láminas beta, *PrPsc* tiene un 30 % de hélices alfa y un 43 % de láminas beta. Los esfuerzos realizados para lograr la tipificación del agente causal de las EET se vieron sin duda acelerados por la aparición de nuevas enfermedades de este grupo en el ganado bovino y el hombre. En los primeros meses de 1985 la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) (Bovine Spongiform Encephalopathy o BSE) más conocida pública-

mente como la enfermedad de las vacas locas, se observó por primera vez en un animal de una granja en West Sussex, al Sudoeste de Londres, Inglaterra. El animal presentaba movimientos anormales y temblores, ataxia locomotora, pérdida de peso y alteración del estado general con cambios en su comportamiento, presentándose más agresivo. En el transcurso de un año, otros animales de la misma granja presentaron signos idénticos, al mismo tiempo iban apareciendo nuevos casos en otras zonas. En pocos años, la magnitud del contagio llegó al rango de epidemia. Si bien la naturaleza infectiva de las EET ya se conocía, la hipótesis del prión no era aún unánimemente aceptada, y se consideraba tan solo uno más de los modelos propuestos hasta la fecha. Por ello, aunque se identificó su presencia en homogeneizados de cerebro de vacas enfermas a finales de 1987, hubo que esperar a nuevas pruebas para que la comunidad científica reconsiderase su postura (58).

Las primeras comprobaciones de que el agente causal poseía características de transmisibilidad semejantes al resto de las EET no fueron fáciles de hallar. Los experimentos de inoculación de extractos en hámster, dentro de la metodología normalmente empleada para la confirmación de *scrapie*, no resultaron efectivos. Las pruebas con ratones no comenzaron hasta finales de 1987 y los resultados tuvieron que esperar a finales de 1988 tras un periodo aproximado de 290 días después de la inoculación, para el desarrollo de la enfermedad. Experimentos realizados posteriormente confirmaron los resultados obtenidos (59).

En tanto a mediados de 1987 John Wilesmith, director del Departamento de Epidemiología del Laboratorio Central Veterinario del Reino Unido inició el estudio epidemiológico de esta nueva enfermedad. Luego de una exhaustiva investigación, en la que se recogieron datos referentes al empleo de hormonas, vacunas, tratamientos médicos, uso de herbicidas y pesticidas, etc., se llegó a la conclusión de que el único factor común presente en las granjas que tenían animales enfermos detectados hasta la fecha era la utilización de piensos y suplementos alimenticios elaborados con harinas animales fabricadas a partir de restos de ganado porcino, vacuno, ovino y aviar. Sus conclusiones se publicaron en diciembre de 1988 (60, 61).

Durante el mismo año surgieron nuevas descripciones de EET en rumiantes de parques zoológicos y reservas que también habían sido alimentados con este tipo de piensos. El número conocido de especies afectadas creció en poco tiempo, dándose casos en ñalas (*Tragelaphus angasi*), cudúes mayores (*Tragelaphus strepsiceros*), órices del Cabo (*Oryx gazella*), órices de Arabia (*Oryx leucoryx*), órices blancos (*Oryx dammah*),

elanes del Cabo (*Taurotragus oryx*) y bisontes (*Bison bison*) (15, 62).

Las conclusiones de ese y otros estudios epidemiológicos, reafirmadas por la detección de la enfermedad en las especies exóticas de rumiantes indicadas, indicaron que la enfermedad se habría originado a finales de la década de 1970 o principios de 1980 en unos pocos animales, seguramente debido al empleo de restos de ovejas contaminadas con *scrapie* en las harinas utilizadas como alimento. Tras un periodo de incubación de 3 o 4 años, estos sirvieron a su vez como material infectivo al incorporarse a la cadena de procesamiento para la obtención de harinas animales, repitiéndose el ciclo hasta que en 1988 se dictaron normas para impedir la alimentación de rumiantes con proteínas procedentes del despiece de animales de este mismo grupo.

Por ese entonces, ya se conocía el gen que codifica para ambas formas de la proteína prión en el hombre, que se encuentra en el cromosoma 20. La región con la información efectiva es sólo de unos 759 pares de bases, que codifican los algo más de 250 aminoácidos que forman la proteína prión (257 en el visón, 254 en ratones y hámsters, y 253 en el hombre), una glicoproteína que tiene una única cadena. Aunque la expresión del gen ocurre en cantidades más altas en los órganos nerviosos, no es exclusiva de estos, encontrándose en multitud de localizaciones como corazón, hígado, páncreas, etc. La función de la proteína resultante no está clara. Se piensa que podría tener un papel en la regulación del catión cobre (12, 22, 63).

En 1989 se descubrió la primera de las mutaciones conocidas en ese gen, presente en enfermos de GSS. Posteriormente se han identificado más de 20 mutaciones en pacientes con distintos tipos de EET consideradas como variedades familiares (CJ, GSS, o el Insomnio Familiar Fatal). El presentar un carácter hereditario, unido al hecho de que se expresan a edades maduras o tardías provoca que estas enfermedades puedan pasar a la descendencia. Las mutaciones, presentes en las variedades familiares de las EET, no se han encontrado en las formas más habituales, denominadas históricamente como esporádicas o dispersas (64).

En 1990, en Inglaterra se diagnosticó el primer caso de Encefalopatía espongiiforme felina en un gato doméstico (Feline Spongiform Encephalopathy o FSE), aunque hasta 1994 no se hizo oficial la existencia de una nueva encefalopatía espongiiforme que afectaba a felinos. En los años sucesivos se han registrando bastantes más casos distribuidos por el Reino Unido, así como en tigres, pumas, guepardo, leones, etc., mantenidos en zoológicos (65, 66, 67).

También en la década de los '90 el modelo viral vuelve a escena de la mano de Narang y

I. Pena

otros investigadores. Narang en 1990 anunció la detección, mediante microscopía electrónica, de estructuras que contenían cadenas sencillas de ADN, a las que llamó "nemavirus", lo cual confirmó en 1998 mediante nuevos experimentos. Sin embargo, dichas experiencias no han podido ser repetidas por otros grupos (68, 69).

L. Manuelidis junto con otros autores, sostiene que la transmisión por vía oral de las EET cuenta con elementos similares a la de otros virus. Un agente puramente proteico tendría dificultades en resistir los procesos digestivos, mientras que muchos virus son capaces de sobrevivir a estas condiciones. En esta línea de investigaciones, H. Diringer anunció en 1994 el descubrimiento de lo que en su opinión eran evidencias de virus extremadamente pequeños (70).

En tanto en 1992 la incidencia de BSE alcanzó a unos 170.000 animales infectados en el Reino Unido, fecha a partir de la cual su número descendió. El desfase entre la aplicación de las medidas y la disminución de casos se produjo debido al prolongado periodo de incubación de la enfermedad. El hecho de que la enfermedad estuviese restringida al Reino Unido hasta 1989, hizo pensar que o bien la conversión *scrapie*-BSE se produjo también en esa nación, o que quizá los cambios introducidos en los mecanismos industriales de elaboración de harinas animales en la década de 1970 y principios de la de 1980 eran los responsables de la misma (descenso de la temperatura de producción y eliminación de la extracción de sustancias grasas mediante cierto tipo de disolventes hidrocarbonados). Esta última hipótesis fue durante mucho tiempo considerada como un factor importante, pero en la actualidad se cree que ha sido sobre valorada, ya que los mismos mecanismos de producción han sido adoptados en diversos países en donde no se desarrolló la enfermedad inicialmente. Otros datos, extraídos de pruebas sobre resistencia del prión a los distintos métodos de esterilización, se encuentran en esta misma dirección, al concluir que en esas fechas los procedimientos industriales de elaboración no eran completamente seguros a la hora de inactivar el prión, pero que esta circunstancia no era exclusiva del Reino Unido. A finales de la década de 1980 el problema era ya considerado muy serio. Sin embargo, la situación se agravó cuando se detectó que el hombre también podía contraer la enfermedad si comía productos de vacunos contaminados. Aunque a finales de la década de 1980 parecía clara la relación entre EEB y *scrapie*, nunca se habían documentado casos de contagios directos de *scrapie* a humanos (71).

En 1994, mediante estudios realizados con ratones transgénicos, en los que el gen normal del prión fue reemplazado por el gen anómalo presente en determinados casos de GSS, se pudo

comprobar que los animales desarrollaban la enfermedad (72).

La naturaleza no exógena del agente infeccioso, explicaría la falta de respuesta inmune observada en las EET. No existe certeza de cual es el mecanismo que regula o provoca la conversión entre las formas normales y patógenas del prión. Según la teoría del prión o de las partículas proteicas propuesta por Prusiner, y por la que fue galardonado con el premio Nobel de Medicina en 1997, *PrPc* sufriría un cambio de conformación, ya sea espontáneamente o por contacto con *PrPsc*, que le conferiría la resistencia a los procesos degradativos normales de la célula, razón por la cual se acumularía en los tejidos del huésped. Dicho cambio conformacional requeriría de la intervención de una proteína del huésped, denominada proteína "X", que actuaría como chaperona (73, 74).

Otros autores piensan que tanto *PrPc* como *PrPsc* podrían ser constituyentes normales en sus formas monoméricas. *PrPc*, proteína altamente hidrofóbica, podría en un momento dado cambiar de fase para formar un cristal de *PrPsc* infeccioso, que sería responsable de la resistencia a la degradación enzimática. Este cristal actuaría como núcleo o germen al que se incorporarían nuevas moléculas idénticas. El cristal podría romperse, permaneciendo dentro o fuera de la célula, y dando origen a nuevos núcleos de crecimiento. Este hecho explicaría la ampliación de *PrPsc* sin necesidad de ácidos nucleicos. Este es el modelo de "crecimiento por núcleos" o "nucleación", también conocida como teoría cristalina (75).

Acercándose a la hipótesis vírica, C. Weissmann ha propuesto un "modelo unificador" o "teoría del holoprión". Esta hipótesis postula que el agente etiológico de las EET podría ser una molécula quimérica constituida por una proteína codificada por el hospedador y un ácido nucleico no codificante, propio del agente infeccioso. Así el ácido nucleico estaría protegido y camuflado por la proteína del huésped. Los dos componentes de esta molécula quimérica son el apoprión, que sería la forma *PrPsc* de la proteína, capaz por sí sólo de provocar la enfermedad, y el coprión, que sería probablemente un ácido nucleico que portaría la información que al ser expresada, determinaría en última instancia, las propiedades características de los diferentes linajes o "cepas" de agentes infecciosos (76).

En 1995 Bateman y Britton describieron los primeros casos conocidos de una nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (nvCJ). Esta presentaba la peculiaridad de desarrollarse a edades bastante más tempranas (una media de 30 años frente a los 60 del CJ tradicional) así como un desarrollo sensiblemente más largo (más de una año de media frente a medio año en CJ tradicional). En 1996 Will e Ironside describieron 10 casos más

(la enfermedad fue llamada también síndrome Will-Ironside). En 1997 estos autores demostraron que la nueva variante estaba causada por EEB (77, 78, 79). Se había traspasado la barrera de especies.

También durante 1995 Byron W. Caughey y Peter T. Lansbury informaron que la forma normal *PrPc* podía convertirse en la forma anómala *PrPsc in vitro* si ambas se mezclaban (80).

Desde 1985 se produjo el fallecimiento de aproximadamente 100 enfermos humanos en Francia, Estados Unidos y Reino Unido. Ellos habían sido tratados años atrás con hormona de crecimiento extraída a partir de la glándula pituitaria de cadáveres, algunos de los cuales pertenecían a su vez a enfermos que habían padecido CJ, lo que brindó nuevas pistas que indicaban la capacidad de transmisión del CJ en una variante denominada CJ iatrogénico. A estos casos se le sumaron varios fallecimientos de pacientes tratados con injertos experimentales de duramadre, trasplantes de córnea, etc., también contaminados. Desde entonces también se ha confirmado la vía de transmisibilidad de las EET a otras especies animales mediante la ingestión de piensos con harinas animales y/o restos frescos contaminados (11, 12).

Entre los principales desafíos que plantean las EET a la salud pública, se encuentran por un lado, diseñar un tratamiento adecuado, y por el otro hallar una prueba diagnóstica confiable y que se pueda emplear *in vivo*.

Debido al proceso de neuroinvasión por el cual los priones migran desde el sitio de inoculación, por ejemplo, el aparato digestivo (ingesta de derivados bovinos contaminados con BSE), hasta el SNC, donde causan la sintomatología y la alteración histológica clásica de estas enfermedades, las medidas terapéuticas que se basen en la interrupción de este proceso son de vital importancia ante la sospecha de la existencia de personas infectadas por BSE, que se hallen en el período de incubación (2).

Los datos existentes actualmente sugieren que la invasión por el prión se produce en dos etapas. La primera de ellas, linfoinvasión, comprende el pasaje a través de la mucosa gastrointestinal, aparentemente a nivel de las placas de Peyer del intestino, probablemente a través de las células M. Las células linfáticas que endocitan al prión, viajan a otros órganos como el bazo, las tonsilas o los linfonódulos. En esos órganos bien inervados, se produce la primera replicación de la isoforma anormal *PrPsc*. Para que la infección desde los tejidos periféricos tenga éxito, estos deben expresar el gen *PrP*. En una segunda etapa, neuroinvasión, la *PrPsc* asciende retrógradamente por los axones que inervan a estos órganos linfáticos, alcanza la médula espinal para llegar finalmente al encéfalo. Si bien los datos sobre esta etapa no son muchos, se ha demostrado la utilización de los nervios del

sistema nervioso autónomo para la propagación del prión (81, 82).

También se sabe que ambas etapas, linfó y neuroinvasión, dependen de la presencia de linfocitos B (83). Postulándose que su función principal es el mantenimiento de las células dendríticas foliculares del bazo y de los linfonódulos, por la producción de la linfotóxina- β (84) y la supresión de la producción de la linfotóxina- β detiene la patogénesis periférica del prión (85). La entrada de los priones en las células dendríticas está facilitada por factores del sistema del complemento (86).

Así la comunidad científica dirige sus esfuerzos para encontrar un medicamento que cumpla con el principio farmacológico de traspasar la barrera hematoencefálica y sea capaz de impedir la conversión de la proteína priónica normal en proteína anormal. Con estos fines ya han sido utilizados ciertos tipos de drogas empleados en el tratamiento de enfermedades neurológicas, como por ejemplo derivados de la quinacrina y la clorpromazina, utilizados en el tratamiento de la malaria y la esquizofrenia, respectivamente, pero sin resultados concluyentes.

Estudios recientes *in vitro* han indicado que los anticuerpos monoclonales anti-*PrP*, con escasa o nula afinidad por la *PrPsc*, pueden prevenir la incorporación de *PrPc* a los priones infectantes. Estos estudios mostraron un resultado similar *in vivo*. Estos hallazgos son esperanzadores y señalan a las estrategias inmunoterapéuticas en humanos como una posibilidad de tratamiento para las enfermedades por priones (87).

No existe actualmente un tratamiento que cure, mejore o controle las manifestaciones clínicas de estas enfermedades. Además de los ensayos con las drogas mencionadas y con anticuerpos monoclonales en modelos animales, se han probado la amantadina, los esteroides, el interferón, el aciclovir, diversos agentes antivirales y antibióticos; sin embargo, ninguno ha demostrado claramente su eficacia (88).

En 1996 se descubrió la existencia en el líquido cefalorraquídeo de un marcador proteínico llamado 14-3-3, fue hallado tanto en animales afectados por EET como en pacientes humanos. Actualmente la detección de esta proteína proporciona un diagnóstico probable de la enfermedad, pero no definitivo, tiene la ventaja de que es una de las pocas pruebas ante-mortem existentes (89).

Otra vía de estudio consiste en buscar la obtención de anticuerpos que sean capaces de discriminar entre las formas *PrPc* y *PrPsc* a partir de homogeneizados de los tejidos presumiblemente infectados. En 1997 se consiguieron anticuerpos monoclonales que podían utilizarse para la detección de la forma *PrPsc* y diferenciarla de la *PrPc*. Los denominados 15B3 y 6H4 fueron

I. Pena

los primeros. Con posterioridad, su número ha ido incrementándose (90).

La utilización de estos anticuerpos se realiza normalmente en técnicas de detección por inmunoensayo, entre los que se destacan: el *Western Blotting* (SDS-PAGE) basada en la detección del fragmento proteinasa-K-resistente de la conformación patógena del prión (27-30 *PrP*-Sc), utilizando el anticuerpo 6H4 como marcador; y el ELISA (enzimoinmunoanálisis/ Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) que utiliza anticuerpos policlonales (11).

Queda claro que un punto fundamental a resolver es impedir que la proteína *PrPc* normal se transforme en *PrPsc* patológica. En este sentido el debate vuelve a intensificarse a partir del siguiente planteo realizado por Chiesa y Harris:

1. Se ha comprobado la presencia de *PrPsc* sin síntomas clínicos ni alteraciones histopatológicas de encefalopatía espongiforme aguda.

2. Ocasionalmente se ha observado el cuadro clínico y el complejo neuropatológico de encefalopatía espongiforme subaguda con *PrPsc* escasa o indetectable de ratones inoculados con *scrapie* y con encefalopatía espongiforme bovina.

3. Ratones inoculados con priones de hámster adquieren niveles altos de *PrPsc*, degeneración esponjosa y placas amiloides en cerebro, pero no expresan síntomas clínicos.

4. En enfermedades priónicas familiares parece no ser necesaria la presencia de *PrPsc* para desarrollar la enfermedad.

Ante estas evidencias puede ser lógico pensar que bajo ciertas circunstancias celulares, que impliquen situaciones de estrés celular, capaces de llevar a un desbalance energético, la *PrPc* modifica su nivel energético para ser más eficiente y mantener su estabilidad, ya que la capacidad de guardar información conformacional que poseen los priones los convierten en candidatos para participar en procesos celulares que demandan estabilidad durante largos períodos (formación de la memoria a largo plazo, la memoria inmunológica y la evolución del genoma de muchos organismos). Debido a que los priones son menos susceptibles a la digestión de las proteasas es muy probable que se trate de mecanismos celulares fisiológicos (22).

Otro avance científico más que interesante puede resultar de algunos estudios actuales en los que se ha encontrado similitud de estas afecciones con la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Alzheimer. Esta relación se basa en que en estas enfermedades hay casos esporádicos y familiares (12).

En la enfermedad de Creutzfeldt – Jacob y en la de Alzheimer aparece un cambio en la configuración espacial de la proteína priónica en

la primera, y de la beta – amiloide en la segunda. Se ha observado también una variante vascular de la proteína priónica, caracterizada por la presencia de ovillos neurofibrilares intraneuronales que resultan de la manifestación fenotipo de una mutación en el codón 145 del gen PRNP. En la enfermedad de Alzheimer, la apolipoproteína E podría incidir como un chaperón molecular respecto a la proteína A₄ de la beta – amiloide y modificar su plegamiento (22).

Pero no solamente en animales y en el hombre están presentes los priones, en la década de los '70s también fueron descubiertos en hongos y levaduras, pero recién en 1994 fue utilizada la teoría de los priones para explicar su naturaleza. Los priones de las levaduras son elementos citoplasmáticos hereditarios que representan una forma alterada de una proteína normal, la 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 ser transmitidos cuando las levaduras se reproducen por vía sexual. Posteriormente se han identificado otros posibles candidatos a priones en varios microorganismos, e incluso se ha sugerido que algunas funciones celulares normales, tales como la diferenciación y el desarrollo, podrían explicarse a través de la teoría priónica. (10, 91).

CONCLUSIONES

A lo largo de la historia del conocimiento sobre los priones se puede ver que la ciencia ha transitado un largo camino, con marchas y contramarchas, dejando más interrogantes que certezas, en este sentido indagar en la historia de las EETs, patologías que son a la vez antiguas y emergentes, resulta muy enriquecedor ya que nos recuerda claramente que el conocimiento es provisional, lo que hoy tenemos como verdad cuasi dogmática, mañana puede ser considerado incorrecto.

Al final de la introducción de este trabajo decíamos que las enfermedades priónicas constituyen el nuevo paradigma en la nosología neurológica. Según el filósofo estadounidense Thomas Kuhn (1922 - 1997) en su libro "La estructura de las revoluciones científicas" (92), hay un cambio de paradigma cuando aparece una teoría revolucionaria, que contradice todos los conceptos válidos hasta entonces, y no es posible pasar de lo viejo a lo nuevo sin transición porque no se logra describir completamente lo nuevo empleando el vocabulario de lo viejo, y viceversa. En ese marco pueden encuadrarse las teorías del prión, del virino, del nemavirus o del holoprión, que intentan explicar el origen de las EET. Así la teoría del prión en particular es emblemática porque contradice los dogmas de la biología molecular, por un lado la triada proteína-ADN-ARN, y por

otro lado la firme creencia, hasta la aparición del prion en escena, de que toda enfermedad infecciosa transmisible debe estar producida por agentes etiológicos con material genético, incluso pone en jaque a los postulados de Koch.

Por su parte Imre Lakatos (1923- 1974), filósofo húngaro (93), sostenía que lo que sucede en la historia de la ciencia, es que un programa de investigación progresivo sustituye a uno regresivo, y que el valor de una teoría radica en su poder de predicción de los hechos, también decía que es bueno trabajar con dos o más programas de investigación científica en paralelo, no necesariamente tiene que existir una sola teoría que explique el fenómeno. De hecho desde la aparición de los priones están conviviendo varias teorías. En consonancia con esto, hoy la teoría del prión es la que cuenta con mayor aceptación, presenta más posibilidades de ampliación de conocimientos y de predicción de los hechos, sería una teoría progresiva, va adelante de los hechos, si bien no podemos descartar de plano el resto de las teorías mencionadas porque la teoría del prión no siempre resulta pertinente a la hora de explicar y predecir algún comportamiento del agente causal de la BBS.

Entre las dudas que nos deja este recorrido por la historia de los priones y las enfermedades por ellos inducidas, está la posibilidad de que una proteína sea el agente etiológico de enfermedades infecciosas transmisibles. Como vimos a lo largo de este trabajo, algunos investigadores piensan que la proteína prión se acompaña de pequeños fragmentos de un ácido nucleico aún por descubrir; otros creen que la proteína prión hace que el individuo sea susceptible a la infección por un segundo agente, por ejemplo un virus, quien sería el real causante la enfermedad. Así, el desarrollo de la enfermedad por un gen mutante que codifica la proteína prión en ratones transgénicos es un argumento a favor de la teoría del prión, pero los intentos por transmitir la enfermedad con extractos de cerebro de ratones transgénicos a ratones normales no transgénicos han tenido éxito limitado, por lo que algunos aspectos sobre la etiología de las EET permanecen confusos.

Otro interrogante sin respuesta es el mecanismo por el cual el agente infeccioso se duplica en el individuo afectado. Hasta donde sabemos sólo se duplican los ácidos nucleicos, entonces, ¿cómo puede una proteína producir más de sí misma?. En esta pregunta radica uno de los principales puntos débiles en el concepto íntegro de los priones como agentes infecciosos.

La memoria genética es otro de los puntos de interés científico todavía no resuelto. Una vez más, si la memoria es una propiedad que se confería únicamente al DNA y RNA celulares, es en ellos que se almacena la información que luego va transmitiéndose de generación en generación

y también la que permite que enfermedades víricas y bacterianas se repliquen y multipliquen rápidamente por el organismo humano. ¿Cómo almacena esta información la *PrP* del prión sin alterar los aminoácidos que la forman? ¿Por qué mecanismos aún desconocidos modifica su forma?

También resulta interesante preguntarse por qué una proteína que se expresa en el cerebro y en otros tejidos durante el desarrollo embrionario en todos los mamíferos examinados, podría ser prescindible sin ningún efecto negativo. ¿Es que la función de la proteína perdida es asumida por otra proteína diferente o relacionada? ¿O es que estamos frente a una proteína con una función redundante?

A partir de los estudios de Chiesa y Harris surge la inquietud de si ¿*PrPc* podría llegar a inducir neurodegeneración sin convertirse en *PrPsc*?

Otro interrogante que aparece es si la alteración en el plegamiento de proteínas puede llegar a ser parte de un proceso patológico, pero también fisiológico o normal.

Por otra parte, si las investigaciones que están en desarrollo logran determinar que priones de otras proteínas intervienen en procesos neurodegenerativos como las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y otras, puede surgir una oportunidad para impedir la diseminación de priones y, por lo tanto, para la prevención de encefalopatías, después de la exposición a priones.

Los avances científicos brindan hoy la posibilidad de criar ratones carentes de *PrPc* que permiten estudiar si la *PrPc* es esencial no sólo para enfermedades semejantes al *Scrapie* sino también para la formación del agente infeccioso, y proporcionan también la posibilidad de analizar los genes *PrP* mutados o extraños. Esto nos lleva a plantearnos otro interrogante, ¿los ratones carentes de *PrPc* serían resistentes a la infección por priones? Si esto resulta así, ¿se trataría de un fenómeno común a todas las especies?, y de ser esto confirmado, ¿podría ser factible obtener ganado resistente a la enfermedad?

Para terminar podemos afirmar que la historia real de los priones y las EET no está concluida, sino que continúa escribiéndose en la actualidad, aún resta mucho por explicar, y los fondos bibliográficos con que contamos indudablemente brindarán aportes valiosísimos que terminen siendo decisivos, y con el correr del tiempo quizás debamos olvidar premisas que hoy nos parecen trascendentales.

AGRADECIMIENTO

Trabajo de Revisión Bibliográfica realizado como requisito de la Carrera Docente Universitaria.

I. Pena

BIBLIOGRAFÍA:

1. Aguzzi A, Montrasio F, Kaeser PS. Prions: health scare and biological challenge. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2001; 2:118-126.
2. Pacífico C, Galotta JM. Enfermedades por priones. *Rev. de la Facultad de Ciencias Agrarias UCA* 2002; Vol. 20. http://www.uca.edu.ar/esp/sec-fagrarias/esp/docs-revista/volumenes/tomo.php?numero=20_5.
3. Zarranz JJ. Enfermedades priónicas o prionopatías. *Neurología* 2006; 21 (8): 396-399.
4. Prusiner SB. Prion diseases and the BSE crisis. *Science* 1997; 278: 245-51.
5. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136-144.
6. Prusiner SB. Molecular biology of prion diseases. *Science* 1991; 252: 1515-22.
7. Oesch B. Prion Review. Chapter IV. 2007 Un gen, dos proteínas. En: <http://www.biologia.educar/el_prion/prion4.htm>[consulta: marzo 2008].
8. Prusiner SB. Neurodegenerative disease and prions. *New England Journal Medicine* 2001; 344: 1516-1526.
9. Wilmer V, Gonzáles J, Arrieta JA, Álvarez C, Borja G, Vergara JC et al. Enfermedad de Creutzfeldt- Jakob tipo esporádica: reporte de caso. *Infect.* 2007 [serial on the Internet]. Sep [cited 2009 Sep 15]; 11(3): 124-128. Available from:http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S01239392200700030005&lng=en.
10. Villegas LA, Rodas JD. Principios de Virología. 3ra ed. Jorge Ossa Londoño Editor. Medellín (Colombia), 2000; p. 209-221.
11. Enfermedades causadas por priones. BorNet. Revista de divulgación sobre ciencias. http://www.bornet.es/notic/Medicina_y_Salud/160201190523.shtml.
12. Pastor Torregosa S. Priones, solución a un enigma médico. 1999 en: <http://webvision.umh.es/docencia/biocelular/seminarios/seminario-2/priones-1.html>
13. Mastrianni JA, Roos RP. The Prion Diseases. *Seminars in Neurology* ThiemeMedical Publishers 2000 En: <http://www.medscape.com/viewarticle/410863>
14. Wyatt JM, Pearson GR, Smerdon TN, Gruffydd-Jones TJ, Wells G, Wilesmith W. Naturally occurring scrapie-like spongiform encephalopathy in five domestic cats. *Veterinary Record* 1991; 129: 233-236.
15. Jeffrey M, Wells GA. Spongiform encephalopathy in a nyala (*Tragelaphus angasi*). *Veterinary Pathology* 1988; 25: 398-399.
16. Fleetwood AJ, Furley CW. Spongiform encephalopathy in an eland. *Veterinary Record* 1990; 126: 408-409.
17. Kirkwood JK, Wells GA, Wilesmith JW, Cunningham AA, Jackson SI. Spongiform encephalopathy in an arabian oryx (*Oryx leucoryx*) and a greater kudu (*Tragelaphus strepsiceros*). *Veterinary Record* 1990; 127: 418-420.
18. Hsich G, Kenney K, Gibbs C, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 Brain Protein in Cerebrospinal Fluid as a Marker for Transmissible Spongiform Encephalopathies. *New England Journal Medicine* 1996; 335: 924-930.
19. Zerr I, Bodemer M, Otto M, Poser S, Windl O, Kretzschmar HA, Gefeller O, Weber T. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by two-dimensional gel electrophoresis of cerebrospinal fluid. *Lancet* 1996; 348: 84649.
20. Béringue V, Herzog L, Reine F, Le Dur A, Casalone C, Vilotte JL, et al. Transmission of atypical bovine prions to mice transgenic for human prion protein. *Emerging Infectious Diseases Journal* 2008 [serial on the Internet]. Dec [date cited]. Available from <http://www.cdc.gov/EID/content/14/12/1898.htm>. DOI: 10.3201/eid1412.080941
21. Hernández FAA, Céspedes CG, González AJE. Enfermedades priónicas en humanos. *Gac Med Caracas* 2002; 110 (1).<<http://www.anm.org>>[consulta: agosto 2008].
22. Rubio González T, Verdecia Jarque M. Enfermedades priónicas [artículo en línea] *MEDISAN* 2009;13(1).<http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol13_1_09/san08109.htm> [consulta: noviembre 2009].
23. Mc Gowan JP. Scrapie in sheep. *Scott. Journal of Agricultural* 1922; 5:365-375.
24. Beer J. Enfermedades infecciosas de los animales domésticos. Tomo I. Editorial Acribia. Zaragoza. (España) 1987.
25. Blood DC, Radostitis OM. *Medicina Veterinaria*, Vol II. Interamericana, Mc Graw-Hill. Madrid (España) 1992.
26. Wise DJ, Carter GR. Priones y encefalopatías espongiiformes transmisibles. In: Carter G.R. and Wise D.J. (Eds.), *A Concise Review of Veterinary Virology*. Ithaca: International Veterinary Information Service (www.ivi.org); Document No. A3429.1205.ES. 2005
27. Cuillé J, Chelle P. La Maladie dite tremblante du mouton, est-elle inoculable? *Comptes Rendus De L'Académie Des Sciences* 1936; 203, 1552-1554.
28. Fresquet JL. Alfons María Jakob (1884-1931) en: <http://www.historiadelamedicina.org/jakob.htm>. 2005
29. Polo JM. Historia y clasificación de las enfermedades priónicas humanas. Primer Congreso virtual Iberoamericano de Neurología. <http://svneurologia.org/congreso/priones-3.html>. 1998.
30. Kirschbaum WR. Jakob-Creutzfeldt disease (spastic pseudosclerosis, A Jakob; Heidenhain syndrome; subacute spongiform encephalopathy). *Nueva York: Elsevier* 1968.
31. Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ Creutzfeldt-Jakob disease virus isolations from the Gerstmann-Sträussler syndrome. With an analysis of the various forms of amyloid plaque deposition in the virus-induced spongiform encephalopathies. *Brain* 1981; 104: 559-588.

32. Masters CL, Gajdusek DC. The spectrum of Creutzfeldt-Jakob disease and the virus-induced subacute spongiform encephalopathies. *Recent Advances in Neuropathology* 1982; 2: 139-163.
33. Zigas V, Gajdusek D. Kuru: Clinical Study of a New Syndrome Resembling Paralysis Agitans in Natives of the Eastern Highlands of Australian New Guinea. *Medical Journal of Australia* 1957; 2: 745-754.
34. Gajdusek DC. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. *Science* 1977; 197: 943-60.
35. Gajdusek DC, Zigas V. Clinical, pathological and epidemiological study of an acute progressive degenerative disease of the central nervous system among natives of the eastern highlands of New Guinea. *American Journal of Medicine* 1959; 26: 442-469.
36. Klatzo I, Gajdusek DC, Zigas V. Pathology of Kuru. *Lab Invest.* 1959; 8: 799-847.
37. Hadlow WJ. Scrapie and Kuru. *The Lancet* 1959; 2: 289-290.
38. Poser CM. Notes on the history of prion diseases. Part I. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2002; 104: 1-9. PubMed
39. Gajdusek DC, Gibbs C, Alpers M. Experimental Transmission of a Kuru-like Syndrome to Chimpanzees. *Nature* 1966; 209: 794-796.
40. Gibbs CJ, Gajdusek DC, Asher DM, Alpers MP, Beck E, Daniel PM, Matthews WB. Creutzfeldt-Jakob disease (subacute spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 1968; 161: 388-389.
41. Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ. Creutzfeldt-Jakob disease virus isolations from the Gerstmann-Sträussler syndrome. With an analysis of the various forms of amyloid plaque deposition in the virus-induced spongiform encephalopathies. *Brain* 1981; 104: 559-588.
42. Medori R, Tritschler HJ, Leblanc A, Villare F, Manetto V, Chen HY et al. Fatal familial insomnia is a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion gene. *New England Journal of Medicine* 1992; 326: 444-449.
43. Lugaresi E, Medori R, Montagna P, Baruzzi A, Cortelli P, Lugaresi A et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *New England Journal of Medicine* 1986; 315: 997-1003.
44. Ridley RM, Baker HF. Fatal protein. The story of CJD, BSE, and other prion diseases. Oxford University Press. 1998
45. Marsh RF, Burger D, Hanson RP. Transmissible mink encephalopathy: Behaviour of the disease agent in mink. *American Journal of Veterinary Research* 1969;30:1637-1642.
46. Mohanty SB, Dutta SK. *Virología Veterinaria*. 1era ed. Nueva editorial Interamericana. México D.F. (México) 1999.
47. Williams ES, Young S. Chronic wasting disease of captive mule deer: a spongiform encephalopathy. *Journal of Wildlife Diseases* 1980; 16: 89-98.
48. Alper T, Haig D, Clarke M. The Exceptionally Small Size of the Scrapie Agent. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1966; 22: 278-284.
49. Alper T, Cramp WA, Haig DA, Clarke MC. Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? *Nature* 1967; 214: 764-766.
50. Griffith J. Self-Replication and Scrapie. *Nature* 1967; 215: 1043-1044.
51. Dickinson AG, Outram GW. The Scrapie Replication-Site Hypothesis and its Implications for Pathogenesis, *Slow Transmissible Diseases of the Nervous System*, vol. 2, editado por Prusiner S.B. y Hadlow W.J., New York, Academic Press (Estados Unidos) 1979. p. 13-32.
52. Johnson RT, Johnson KP. Recent advances in Neurology. Plum F, ed. Filadelfia: F.A. Davis (Estados Unidos) 1969. p. 33-78.
53. Prusiner S. Novel Infectious Agents Cause Scrapie, *Science* 1982 ; 216: 136-144.
54. Prusiner SB. Human prion diseases and neurodegeneration. En: Prusiner S.B. ed. *Prions*. Berlin: Springer: 1998. p.1-17.
55. Merz P, Somerville R, Wisniewski H, Iqbal K. Abnormal Fibrils from Scrapie-Infected Brain. *Acta Neuropathologica* 1981; 54, 63-74.
56. Prusiner S, Mc Kinley M, Bowman K, Bolton D, Bendheim P, Groth D, Glenner G. Scrapie Prions Aggregate to Form Amyloid-like Birefringent Rods. *Cell* 1983; 35: 349-358.
57. Oesch B, Westaway D, Walchli M, Mc Kinley M, Kent S, Aebesold R, Barry R, Tempst P, Teplow D, Hood L, Prusiner S, Weissmann C. A Cellular Gene Encodes Scrapie PrP 27-30 Protein. *Cell* 1985; 40: 735-746.
58. Wells G, Scott T, Johnson C, Gunning R, Hancock R, Jeffery M, Dawson M, Bradley R. A Novel Progressive Spongiform Encephalopathy in Cattle. *Veterinary Record* 1987; 121: 419-420.
59. Fraser H, Bruce M, Chree A, Mc Connell I, Wells G. Transmission of Bovine Spongiform Encephalopathy and Scrapie to Mice. *Journal of General Virology* 1992; 73: 1891-1897.
60. Wilesmith J, Wells G, Cranwell M, Ryan J. Bovine Spongiform Encephalopathy: Epidemiological Studies. *Veterinary Record* 1988; 123: 638-644.
61. Ariza A. El patólogo ante las encefalopatías espongiiformes transmisibles. *Revista Española de Patología* 2002; 35 (1): 49-62.
62. Kirkwood J, Cunningham A. Epidemiological Observations on Spongiform Encephalopathies in Captive Wild Animals in the British Isles. *Veterinary Record* 1994; 135: 296-303.
63. Gasset M, Westaway D. Los priones y su biología. En: <http://neurologia.rediris.es/congreso-1/conferencias/priones-1.html> (consultado: julio 2009). 2009.
64. Hsiao K, Baker H, Crow T, Poulter M, Owen F, Terwilliger J, Westaway D, Ott J, Prusiner S. Linkage of a Prion Protein Missense Variant to Gerstmann-

I. Pena

- Sträussler Syndrome. *Nature* 1989; 338: 342-345.
65. Pearson GR, Wyatt JM, Gruffydd-Jones TJ, Hope MJ, Chong A, Higgins RJ, Scott AC, Wells GAH. Feline spongiform encephalopathy: fibril y PrP studies. *Veterinary Record* 1992; 131: 307-310.
66. Willoughby, K.; Kelly, D.; Lyon, D. and Wells, G. (1992) Spongiform Encephalopathy in a Captive Puma (*Felis Concolor*), *Veterinary Record* 131: 431-434.
67. Peet R, Curran J. Spongiform Encephalopathy in an Imported Cheetah (*Acinonx Jubatus*). *Australian Veterinary Record* 1992; 69, 171.
68. Narang HK. Detection of Single-Stranded DNA in Scrapie-Infected Brain by Electron Microscopy. *Journal of Molecular Biology* 1990; 216: 469-473.
69. Narang HK. Evidence that Single-Stranded DNA Wrapped Around the Tubulofilamentous Particles Termed "Nemaviruses" is the Genome of the Scrapie Agent. *Research in Virology* 1998; 149: 375-382.
70. Diring H, Beekes M, Oberdieck U. The Nature of the Scrapie Agent: The Virus Theory. *Annals of the New York Academy of Science* 1994; 724: 246-258.
71. Brown P, Cathala F, Raubertas, RF, Gajdusek DC, Castaigne P. The Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob Disease: Conclusion of a 15-Year-Investigation in France and Review of the World Literature. *Neurology* 1987; 37: 895-904.
72. Hsiao K, Groth D, Scott M, Yang S, Serban H, Rapp D, Torchia M, Dearmond S, Prusiner S. Serial Transmission in Rodents of Neurodegeneration from Transgenic Mice Expressing Mutant Prion Protein, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1994; 91: 9126-9130.
73. Weber EL. Biología de los priones: actualización. *Revista Argentina de Microbiología* 1999; 31: 205-218.
74. Prusiner SB. The prion diseases. *Brain Pathology* 1998; 8: 499-513.
75. Pidone CL. La teoría del prión. *Analecta Veterinaria* 2005; 25(2): 62-72.
76. Weissmann C. A "unified theory of prion propagation. *Nature* 1991; 352, 679-683.
77. Bateman D, Hilton D, Love S, Zeidler M, Beck J, Collinge J. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease in a 18-year-old in the UK. *The Lancet* 1995; 346: 1155-1156.
78. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estebeiro K, Alpervitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG. A New Variant of Creutzfeldt-Jakob Disease in the UK. *The Lancet* 1996; 347: 921-925.
79. Bruce M, Will R, Ironside J, Mc Connell I, Drummond D, Suttie A, Mc Cardle L, Chree A, Hope J, Birkett C, Cousens S, Fraser H, Costock C. Transmissions to Mice Indicate that 'New Variant' CJD is Caused by the BSE Agent. *Nature* 1997; 389: 498-501.
80. Bessen RA, Kocisko DA, Raymond GJ, Nandan S, Lansbury PT, Caughey B. Non-genetic propagation of strain-specific properties of scrapie prion protein. *Nature* 1995; 375(6533):698-700.
81. Beekes M, Mc Bride PA, Baldauf E. Cerebral targeting indicates vagal spread of infection in hamsters fed with scrapie. *Journal of General Virology* 1998; 3: 601-607.
82. Glatzel M, Heppner FL, Albers KM, Aguzzi A. Sympathetic innervation of lymphoreticular organs is rate-limiting for prion neuroinvasion. *Neurobiology* 2001; 31: 25-34.
83. Klein MA. A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie. *Nature* 1997; 390: 687-690.
84. Klein MA et al. PrP expression in B lymphocytes is not required for prion neuroinvasion. *Nature Medicine* 1998; 4: 1429-1433.
85. Montrasio F et al. Impaired prion replication in spleens of mice lacking functional follicular dendritic cells. *Science* 2000; 288: 1257-1259.
86. Klein MA et al. Complement facilitates early prion pathogenesis. *Nature Medicine* 2001;7: 488-492.
87. White AR et al. Monoclonal antibodies inhibit prion replication and delay the development of prion disease. *Nature* 2003; 422: 80-83.
88. López-Herrera A, Haenni AL, Urequei Inchima S. El desafío de las enfermedades priónicas, una emergencia en humanos y bovinos. *Veterinaria México* 2002; 33(4).
89. Hsich G, Kenney K, Gibbs Jr, Clarence J, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 Brain Protein in Cerebrospinal Fluid as a Marker for Transmissible Spongiform Encephalopathies. *New England Journal of Medicine* 1996; 335 (13) p. 924-930.
90. Korth C, Stierli B, Streit P, Moser M, Schaller O, Fischer R, Schulz-Schaeffer W, Kretzschmar H, Raeber A, Braun U, Ehrensperger F, Hornemann S, Glockshuber R, Riek R, Billeter M, Wuthrich K, Oesch B. Prion (PrPsc)- specific epitope defined by a monoclonal antibody. *Nature* 1997; 390(6655):74-77.
91. Derkatch IL, Bradley ME, Zhou P et al. Genetic and environmental factors affecting the de novo appearance of the [PSI⁺] prion in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics* 1997;147: 507-519. [PubMed]
92. Kuhn TS. La estructura de las revoluciones científicas. Fondo de Cultura Económica. (México) 1971.
93. Biografías y vidas. <http://www.biografiasyvidas.com>. fecha de consulta mayo 2009.