Los Priones y su Evolución Proteinácea Degenerativa:

Un Desafío Clínico Imperante en la Integridad Neurofisiológica Humana

Gabriel Pulido - Cejudo[1], Lindsay Carr[1], José Manuel Cárdenas[2] & Jorge Medina[2]
[1]The Canadian Breast Cancer Laboratories, 600 Peter Morand Crescent Suite 330,Ottawa Ontario, K1G 5Z3 Canada.
[2]ICT Mexicana, World Trade Centre, Ciudad de México

Introducción

El concepto de infectividad inducida a través de formas de vida replicativas capaces de perpetuarse mediante entidades discretas codificadas en genes maestros, estructurales y funcionales dentro del organismo huésped, habrá de modificarse significtivamente con el afán de incluir la replicación e infectividad inducida por estructuras proteináceas identificadas como *Priones.*

En efecto, estas nuevas partículas infectivas compuestas primordialmente por una sola proteína han sido singularmente identificadas como el agente causante de enfermedades neurodegerativas transmisibles como lo son las encefalopatías espongiformes, capaces de expanderse letalmente dentro de las zonas motoras y cognocitivas del tejido cerebral comprometido.

Desde un punto de vista evolutivo, el concepto de fronteras de infectividad relativas, existentes entre distintas especies, queda igualmente restringido, siendo los *Priones* partículas infectivas transmisibles entre diferentes especies, uniéndose asi a otros agentes infecciosos como los que incluyen entre otros, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de Ebola los cuales infectan tanto a primates como al hombre, felinos y otras especies evolutivamente distantes.

Durante la última década se ha compilado una sólida evidencia sustentando la transmisibilidad de la encefalitis espongiforme bovina y su directa relación con la encefalitis espongiforme humana, conocida como la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ), la cual demuestra una similtud neuropatofisiológica significativa con respecto a la neurodegeneración bovina. Estas similitudes son tanto a nivel infectivo, a través de la presencia acumulativa de estructuras proteináceas, como degenerativo, induciendo una perdida neuronal, astrocitosis y formación de placas amiloides. Por último, las dos neuropatías conllevan a una encefalitis espongiforme transmisible a través de proteínas errantes infecciosas o *Priones.*

La rápida expansión de enfermedades como la encefalitis espongiforme transmisible bovina y humana a través de una singular estructura protéica infectiva, trasciende el concepto más plausible y familiar de un agente infeccioso el cual se confina a una singular estructura protéica rugosa degenerativa.

Sin duda, la proteonomia de estas partículas infecciosas replicativas transducen la funcionalidad estructural de proteínas que engendran la escencia de la vida, reiterando que la clave central de la vida no radica de forma absoluta en nuestros genes.

Los Priones como una Estructura Infecciosa Transmisible

La identificacción de la estrecha relación entre los *Priones* como los agentes infecciosos causantes de la encefalopatía bovina espongosa (EBE) y la encefalopatía espongosa humana clasificada como la enfermedad de Creutzfeld-Jacob (ECJ), destaca las relaciones evolutivas de los *Priones* en una amplia variedad de mamíferos. Igualmente, las similitudes estructurales encontradas en las secuencias de aminoácidos de los *Priones* causantes de EBE y ECJ siendo éstas distintas de las encontradas en la encefalopatía espongosa ovina (EOE), demarcan por una parte la transmisibilidad de dichas encefalopatías así como la restricción o la permisibilidad interespecífica de los *Priones* como agentes infecciosos.

En referencia a su transmisibilidad, ésta fue primeramente reportada para el caso de EOE cuando en 1943 durante un proceso de vacunación contra virus comunes en el ganado ovino, se inyectaron extractos de tejido linfoide de ovejas que sin haber sido diagnosticadas, sufrían de encefalitis espongosa. Tres años más tarde, en 1946, Gordon y colaboradores describirían por primera vez la trasmisibilidad de la EOE sin poder identificar el agente infeccioso responsable de esta encefalopatía siendo la transmisibilidad de la encefalopatía en humanos clínicamente demostrada a través de la caracterización de la encefalopatía del "Kuru" o "temblores" presente en pacientes nativos de Nueva Guinea (1). Esta encefalopatía era transmisible entre habitantes nativos de Nueva Guinea practicantes de canibalismo de índole ritual.

Aunque a la fecha existen controversias referentes a la infectividad de las estructuras proteicas identificadas como *Priones* y de su función como agentes infecciosos, existen sólidas evidencias que confirman la patología de dichas estructuras proteináceas.

Enfermedad	Huésped	Prión	Terminología
EOE	Ovejas y Cabras	EOEp	ShePrPSc
Periencefalopatía Transmisible	Chinchilla	PET	MkPrPSc Mk
Enfermedad Crónica de adelgazamiento	Mulas, venados	ECE	MDePrPSc
EBE	Ganado Bovino	EBE	BovPrPSc
Encefalopatia Felina Espongosa	Gatos	EFE	FePrPSc
Ungulado exótico	Nyala	UE	NyaPrPSc

Tabla 1

En breve, los *Priones* se definen como pequeñas partículas proteináceas infecciosas las cuales resisten inactivación mediante procedimientos capaces de eliminar la estructura y actividad biológica de ácidos nucléicos. A la fecha existen varias encefalopatías asociadas con especies del Taxón Priónide (ver Tabla 1).

Alteraciones del Prión Nativo y Destrucción del Tejido Neuronal Inducido por Priones Infecciosos

Las enfermedades causadas por *Priones* se caracterizan por la acumulación de una isoproteína relacionada con una de las enfermedades citadas con anterioridad (Tabla 1), de la Proteína Prión (PrP) a la cual se le denomina PrPSc el cual es el único o principal agente infeccioso. El Prión infeccioso PrPSc es derivado mediante un proceso autocatalítico Post-Traduccional que incluye cambios conformacionales de la Proteína Normal del Huésped denominada PrPC. La proteína PrPC es una glicoproteína captadora de cobre que se une a la membrana celular de neuronas y otros tejidos celulares.

En este sentido, los perfiles neurodegenerativos difieren entre las variantes de las enfermedades asociadas a *Priones*. Dichos perfiles neurodegenerativos se encuentran asociados con perfiles de depósito de PrPSc así como a las diferentes susceptibilidades de los distintos tipos celulares a la enfermedad. A su vez, el perfil de depósito depende de la cepa de PrPSc así como del genotipo de PrP del huésped originando la muerte celular neuronal.

La neurotoxicidad del péptido PrPSc se encuentra asociado a una secuencia de aproximadamente 20 aminoácidos en el fragmento peptídico 106-126 del *Prión* humano PrP (106-126).

En breve, la conversión de la proteína alfa-helicoidal, no infecciosa del *Prión* [PrP(C)] a una proteína con plegamiento Beta, insoluble y resistente a proteasas es el primer evento en la formación de los *Priones* infecciosos (2).

La reciente identificacción del *Prión* del Hamster de Siria PrP (90-231) y de los segmentos intermediarios conduscentes

a la formación de priones infecciosos, reitera tanto el carácter auto-replicativo de *Priones* infecciosos como de su diversificación estructural y especificidad infectiva en diferentes especies (2, 3).

Las modicaciones estructurales de PrP conduscentes a una neuropatología necrosante, característica de las encefalopatías espongosas y la capacidad replicativa del PrPSc infeccioso sin la intervención de un intermediario ribonucleíco o desoxiribonucleíco, delimitan un nuevo ámbito tanto en el concepto de agentes infecciosos así como de la plasticidad replicativa de estructuras meramente proteináceas.

Desde un punto de vista clínico, es imperante el desarrollar métodos de diagnóstico capaces de poder detectar con premura la presencia de *Priones* rugosos resistentes a actividades proteolíticas capaces de reducir tanto su capacidad infectiva así como la transmisibilidad de PrPSc.

Evolutivamente, el descubrimiento de los *Priones* como agentes poco lábiles y resistentes a descomposición, autoreplicativos y transmisibles, auguran la existencia de estructuras perdurables capaces de extender las fronteras de la vida a generaciones sin dimensiones temporales o discontinuidad entre diferentes especies de organismos, conformando materialmente el concepto espiritual de las estructuras vivientes.

Referencias

(1) Horwich, A.L. & Weissman, J.S. (1997) Cell 89: 499
(2) Jansen K. et.al. (2001) Biol. Chem. 382:683
(3) Rudd, P.M. (2001) Biochemistry 40: 3759

Para todos los profesionales de la industria farmacéutica

Por considerar de interés para la industria farmacéutica, en el Diario Oficial de la Federación, la Secretaría de Gobernación publicó el:

"DECRETO por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones del Código Penal Federal y Federal de Procedimientos Penales".

La importancia de este Decreto es la tipificación de diversos delitos de carácter ambiental;
Título vigésimo quinto de "Delitos contra el ambiente y la gestión ambiental":
Capítulo primero "de las actividades tecnológicas y peligrosas";
Capítulo segundo, "de la biodiversidad";
Capítulo tercero "de la bioseguridad";
Capítulo cuarto, "delitos contra la gestión ambiental";
Capítulo quinto, "disposiciones comunes a los delitos contra el ambiente".