

Prion, ¿partícula proteica estable o transformación dinámica? Un nuevo enfoque sobre las enfermedades priónicas y la enfermedad de Alzheimer

Prion. Stable protein particle or dynamic transformation? A new approach about prion and Alzheimer diseases

Edmundo Rivero Arias

Especialista de I Grado en Neurología. Investigador Auxiliar. Profesor Auxiliar. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

En este trabajo se comparan las enfermedades priónicas con la enfermedad de Alzheimer, tratando de dar una explicación, en el orden epidemiológico, al aumento de la incidencia de esta última, así como la similitud que se establece en el ámbito clínico-patológico, la cual no obedece a la casualidad y sí probablemente a la causalidad en cuanto a mecanismos comunes en su origen, pues son los trastornos en la conformación de la estructura proteica normal lo que pudiera explicar no sólo la ocurrencia de estas enfermedades, sino también la capacidad de tornarse infecciosas, con la potencialidad de ser contagiosas en mayor o menor período y en mayor o menor grado.

Palabras clave: Prión, enfermedades priónicas, enfermedad de Alzheimer, transformación proteica infecciosa, escala evolutiva.

ABSTRACT

This paper compares prion diseases and Alzheimer's disease with the purpose of providing an epidemiological explanation for the increased incidence of the latter, as well as for the clinical and pathological similarity between the two, which is not due to chance, but probably of a causal nature, due to common mechanisms in their origin, since it is the disturbances in the formation of the normal protein structure which could explain not only the occurrence of these diseases, but also

their ability to become infectious, with a potential to be contagious in a longer or shorter period and to a greater or lesser degree.

Key words: Prion, prion illnesses, Alzheimer's disease, infectious protein transformation, evolutionary scale.

INTRODUCCIÓN

Las proteínas constituyen un componente esencial de las células y tienen una función bien definida en relación con la estructura conferida por mecanismos genéticamente determinados; las alteraciones estructurales producidas en los procesos de plegamiento de algunas proteínas intracelulares que dan origen a modificaciones funcionales, son quizás la base de un nuevo enfoque en la visión de las llamadas enfermedades priónicas y de otras como la enfermedad de Alzheimer (EA) con la cual existen similitudes que no deben ignorarse.¹

Se han señalado semejanzas en lo que respecta a la acumulación de proteína amiloide en un grupo de enfermedades entre las cuales se encuentran la EA y las enfermedades priónicas agrupadas bajo la clasificación de enfermedades conformacionales, aunque las alteraciones proteicas estructurales en el orden del plegamiento son diferentes como disímiles sus expresiones clínico-patológicas.²

Hasta el presente, sólo algunas enfermedades por priones tienen probada su infectividad siguiendo patrones clínicos particulares; desde que *Prusiner* identificó y definió el término prión,³ numerosos investigadores han señalado sólo un número limitado de esta "élite" entre las cuales se encuentran la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), algunas que afectan al ser humano y otras formas de encefalopatías del ámbito veterinario, algunas de las cuales son transmisibles a la especie humana.^{4,5} Las enfermedades conformacionales^{2,6} pudieran ser un eslabón entre las alteraciones estructurales y la adquisición de cierto grado de infectividad en las enfermedades priónicas y la EA.

DESARROLLO

Los cambios en la estructura proteica incluyen un proceso de nucleación, en el cual existen oligómeros activos que funcionan como una "semilla" para convertir una conformación normal en la isoforma anormal, estas proteínas con trastornos en el plegamiento son producidas con frecuencia en el citoplasma o el retículo endoplásmico, este proceso está ocurriendo de forma continua en la célula, donde sucede una degradación proteosomal, existen proteínas que actúan previniendo la acumulación de aquellas mal plegadas y el desarrollo de enfermedades por esta causa.

Al fallar estos mecanismos, ocurre acumulación de proteínas no plegadas prefibrilares que forman agregados intracelulares y resultan citotóxicos.^{7,8} Tal vez,

la presencia en cuanto a calidad o cantidad de estos agregados prefibrilares intervienen de forma directa en la capacidad para tornar una proteína normal en infecciosa y potencialmente contagiosa, esto se ha comprobado en cierto grado en la amiloidosis sistémica,⁹ lo que parece indicar la relación entre los cambios conformacionales y el carácter infeccioso de algunas proteínas; trabajos recientes sugieren que las enfermedades por priones pueden ser consideradas como una forma transmisible de amiloidosis cerebral.^{2,9,10} Otros autores sin embargo, no lo consideran así porque no resulta claro si los agregados presentes en estas entidades están implicados en la neurodegeneración de forma directa o si sólo son una consecuencia de la misma.²

El término príon tendría sentido como adquisición del carácter infeccioso de una proteína celular y pudiera ser empleado como sinónimo de transformación o cambio proteico infeccioso.

Aunque la proteína amiloide es diferente en muchos casos en cuanto a aspecto, tamaño, secuenciación o estructura nativa, todas ellas forman agregados fibrilares que muestran un marcado parecido en cuanto a morfología, estructura interna y a la presencia de aquellas proteínas llamadas serpinas, las cuales son un elemento común entre virus, células eucariotas y procariotas.¹¹ Cambios en el pH, temperatura o exposición a ciertos agentes químicos pueden producir rupturas y cambios en la proteína original para formar proteína amiloide y, en muchos casos, estructuras fibrilares.¹²

El depósito de proteínas anormales con una u otra conformación produce enfermedades con deterioro cognitivo, trastornos conductuales, convulsiones y tienen un curso fatal; en el orden anatomopatológico se ha observado la acumulación de proteínas anormales en cuanto a su conformación y función, formación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares y cambios degenerativos al nivel del núcleo de Meynert.¹³⁻¹⁵

Se desconoce a ciencia cierta hasta qué punto la EA y las llamadas enfermedades priónicas representan un peligro en el orden epidemiológico-infeccioso, es posible que constituyan en el futuro epidemias devastadoras por sus mecanismos de transmisión y su carácter solapado.

En el caso de las enfermedades priónicas como la ECJ, se invocan las mutaciones peptídicas de tal forma que se produce una estructura beta plana que ha sido demostrada como infecciosa, la llamada proteína priónica.^{1,15,16}

Cualesquiera que sean los mecanismos mediante los cuales estas proteínas producidas se comportan como infecciosas, la no demostración del carácter definitivamente contagioso de la EA hasta este momento, pudiera deberse al largo período de latencia que ocurre desde la adquisición de la proteína infecciosa hasta el desarrollo de los primeros síntomas o signos de la enfermedad en el orden clínico, los cuales, por lo general, demoran años en manifestarse, si en un inicio las enfermedades producidas por priones fueron llamadas enfermedades por virus lentos¹⁷ fue precisamente por lo tardío de la expresión clínica con respecto al momento de la adquisición del contagio, ahora, con respecto a la EA, ¿acaso no pudiera tratarse de otra enfermedad producida por "virus más lentos"? usando los antiguos y ya caducos términos para una mejor comprensión del problema. Por otra parte, la coexistencia de demencia de causa vascular con la EA pudiera enmascarar los síntomas iniciales de esta última; además muchos ancianos mueren sin que se les realice un estudio mas allá del rutinario para establecer tal diferencia.

La incidencia de la EA en el mundo entero pudiera ser mucho más grande que lo que ha sido publicado, pues hay numerosos países que no contemplan este tema entre los objetivos priorizados de su sistema de salud.¹⁸⁻²⁰

El surgimiento del concepto de proteína amiloide infecciosa dentro del contexto de las enfermedades conformacionales con expresiones clínicas diversas pudiera ser de importancia, pues ello pudiera incluir lo que de forma más estrecha se llama proteína priónica en las enfermedades por priones conocidas o proteína tau en la EA.

Quizá los cambios proteicos infecciosos sean diferentes tipos de respuestas de las proteínas del sistema nervioso a una gama limitada de agentes causales, determinando su expresión en el orden clínico-patológico y según las particularidades del código genético que les da origen, manifestándose unas veces como cualquiera de las enfermedades priónicas conocidas y otras veces de manera diferente como la EA, aunque esta hipótesis parece ser menos probable.

En un ordenamiento evolutivo decreciente, de los hongos a las bacterias, de estas a los virus y de estos últimos a los cambios o transformaciones proteicas infecciosas que pudieran constituir el elemento más primitivo de esta secuencia, parecen existir leyes que rigen el comportamiento y capacidad de cada escalón para producir enfermedades, pues mientras más primitiva es su estructura, mayor es el daño biológico que causan, más confusos resultan sus mecanismos productores de daño, más difíciles son de reconocer epidemiológicamente debido al poder de mutabilidad de unos o el mimetismo de otros, los cuales llegan al extremo de parecerse a proteínas celulares normales y evadir el sistema inmune quien no los reconoce en muchos casos como extraños aún habiendo variado su conformación.

¿Pero acaso proteínas aparentemente inocuas, tienen la capacidad de transformarse en infecciosas bajo determinadas condiciones o son un grupo de ellas las que lo hacen? La respuesta a esta interrogante se desconoce aún, pero pudiera ser un buen punto de partida para investigaciones posteriores.

En conclusión, la adquisición del carácter infeccioso de una proteína celular pudiera deberse a cambios en su conformación en relación con aspectos ambientales y genéticos, tanto para la EA como en las enfermedades priónicas, la carencia de pruebas del carácter infecto-contagioso de la EA tal vez se deba a su largo período de latencia y a lo confuso de sus diferencias con otras formas de demencia, es posible que las transformaciones proteicas infecciosas sean un eslabón evolutivo dinámico, pero inferior en relación con los virus, hongos y bacterias, de ahí la variabilidad en su expresión clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Velayos JL, Irujo A, Cuadrado-Tejedor M, Paternain B, Moleres FJ, Ferrer V. The cellular prion protein and its role in Alzheimer's disease. *Prion*. 2009;3:110-7.
2. Lupi O, Peryassu M. An emerging concept of prion infections as a form of transmissible cerebral amyloidosis. *Prion*. 2007;1:223-7.
3. Prusiner SB, Hsiao KK. Human prion diseases. *Ann Neurol*. 1994;35:385-95.

4. Zivkovic S, Boada M, López O. Revisión de la enfermedad del Creutzfeldt-Jakob y otras enfermedades priónicas. *Rev Neurol*. 2000;31:1171-9.
5. Biacabe AG, Jacobs JG, Bencsik A, Langeveld J, Baron T. H-type bovine spongiform encephalopathy. Complex molecular features and similarities with human prion diseases. *Prion*. 2007;1:61-8.
6. Mena M, Rodríguez-Navarro J, García de Yébenes J. The multiple mechanisms of amyloid deposition. The role of parkin. *Prion*. 2009;3:5-11.
7. Stefani M, Dobson CM. Protein aggregation and aggregate toxicity: new insights into protein folding, misfolding diseases and biological evolution. *J Mol Med*. 2003;81:678-99.
8. Gregersen N, Bross P, Andresen BS, Pedersen CB, Corydon TJ, Bolund L. The role of chaperone-assisted folding and quality control in inborn errors of metabolism: Protein folding disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24:189-212.
9. Lundmark K, Westermark GT, Nystrom S, Murphy CL, Solomon A, Westermark P. Transmissibility of systemic amyloidosis by a prion-like mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:6979-84.
10. Maddelein ML. Infectious fold and amyloid propagation in *podospora anserina*. *Prion*. 2007;1:44-7.
11. Belorgey D, Hägglöf P, Karlsson-Li S, Lomas D. Protein Misfolding and the Serpinopathies. *Prion*. 2007;1:15-20.
12. Dickson DW, Crystal HA, Bevona C, Honer W, Vincent I, Davies P. Correlations of synaptic and pathological markers with cognition of the elderly. *Neurobiol Aging*. 1995;16:285-98.
13. Jahn TR, Radford SE. The Yin and Yang of protein folding. *FEBS J*. 2005;272:5962-70.
14. Guimerà A, Gironès X, Cruz-Sánchez F. Actualización sobre la patología de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Patol*. 2002;35:21-48.
15. Ariza A. El patólogo ante las encefalopatías espongiiformes transmisibles. *Rev Esp Patol*. 2002;35:49-62.
16. Hamilton JA, Whitty G, White AR, Jobling MF, Thompson A, Barrow CJ. Alzheimer's disease amyloid beta and prion protein amyloidogenic peptides omote macrophage survival, DNA synthesis and enhanced proliferative response to CSF-1 (M-CSF). *Brain Res*. 2002;940:49-54.
17. Fernández MI, Arribas MA, Fernández Buey N. Demencias por virus lentos: enfermedades tipo prión (encefalopatías espongiiformes transmisibles). *Medicine*. 1998;7:4470-3.
18. Alzheimer's Disease Education and Referral Center. Progress report on Alzheimer's disease: taking the next steps. Silver Spring, MD: 2001. (NIH Publication No. 00-4859).

19. Petersen RC. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review), Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56:1133-42.

20. National Center for Health Statistics. Deaths and death rates for the 10 leading causes of death in specified age groups, by race and sex: United States, 1998. *National Vital Statistics Reports*. 2000;48(11):27-9.

Recibido: 9 de octubre de 2009.

Aprobado: 19 de abril de 2010.

Dr. *Edmundo Rivero Arias*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10300. Correo electrónico: erivero@infomed.sld.cu