

21 DE AGOSTO DE 2003

Inclinando la balanza de la infectividad de priones

Los biólogos que estudian las proteínas infecciosas llamadas priones se encuentran ante dos interrogantes: ¿Qué impide que los priones que infectan a una especie no infecten a otra especie y qué hace que la barrera invisible que impide la transmisión entre especies falle en ciertas ocasiones?

En experimentos realizados con priones de levadura que fueron publicados en el número de esta semana de *Nature*, unos investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han demostrado la forma en la que mutaciones puntuales en los priones -las cuales no afectan su infectividad- pueden hacer, sin embargo, que se altere la especificidad con la que los priones infectan cepas de levadura.

"Nuestros estudios de priones de levadura presentan de una manera muy concreta y definitiva junto con extensos estudios realizados con priones mamíferos que este efecto mutacional sobre la conformación es un mecanismo importante que lleva al origen de las barreras de especies."

— Jonathan S. Weissman

Según los investigadores, sus resultados abren el camino para la realización de estudios que podrían servir para comenzar a clarificar los factores que determinan si un prión específico de ganado, que causa encefalopatía espongiforme bovina (BSE, por sus siglas en inglés), o “enfermedad de la vaca loca”, pueda ser contagioso para seres humanos.

Los estudios también sugieren una nueva metodología para el tratamiento de trastornos tales como la enfermedad de Alzheimer, que involucra el plegamiento aberrante de proteínas, dijeron los investigadores. Sería posible desarrollar drogas que induzcan a que las proteínas tóxicas que se agregan en placas cerebrales obstructivas, se plieguen en versiones menos tóxicas, dijeron.

Los investigadores, que incluyen al investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) Jonathan Weissman , Peter Chien, la estudiante de pregrado del HHMI Angela DePace y Sean Collins de la Universidad de California, en San Francisco, publicaron sus resultados en el número del 21 de agosto de 2003, de la revista *Nature* .

A diferencia de bacterias y virus, los priones sólo consisten en proteínas aberrantes que se han plegado inadecuadamente originando formas que, a su vez, hacen que las contrapartes normales se plieguen inadecuadamente. En infecciones priónicas de mamíferos, estas proteínas anormales e insolubles activan la agregación de proteínas que puede matar a las células cerebrales. En seres humanos, la agregación causa enfermedades humanas fatales que destruyen el cerebro, tales como la enfermedad Creutzfeldt-Jakob y el kurú, y en animales causa la BSE y el scrapie.

En las células de levadura utilizadas por Weissman y sus colegas como modelos de investigación, el prión insoluble sólo altera el metabolismo de una célula. En estudios anteriores de priones de levadura, Weissman y sus colegas crearon un prión “quimera” que consistía en pedazos de priones unidos que infectaban a cualquiera de dos cepas de levadura - *Saccharomyces cerevisiae* (*Sc*) o *Candida albicans* (*Ca*)-. Los investigadores encontraron que esta proteína quimera era “promiscua” -capaz de infectar cualquier cepa de levadura, dependiendo de la que se presentaba-. La proteína quimera les dio a los investigadores la oportunidad de explorar en detalle por qué existen las barreras de transmisión en los priones de levadura, lo que podría ayudar a los investigadores a comprender la base de las barreras de especies que afectan a los priones mamíferos.

“Se sabía que pequeños errores de apareamiento, sólo algunos aminoácidos, en una proteína priónica podrían causar una barrera de transmisión”, dijo Weissman. “También se sabía que algunas proteínas pueden plegarse inadecuadamente en múltiples y distintos tipos de priones, y que la forma específica de un prión es un determinante clave de las barreras de transmisión. Pero lo que no se comprendía era por qué, cuando se cambia la secuencia, se obtiene una nueva barrera de transmisión”.

En sus experimentos iniciales, trabajando con proteínas puras, los investigadores encontraron que incluso cambios en la temperatura podían afectar la forma infecciosa que asumiría el prión quimera. De este modo, pensaron que mutaciones sutiles podrían causar la especificidad de especies al favorecer una forma plegada sobre otra.

“Supusimos que si algo tan poco importante como un leve cambio de temperatura podía afectar el plegamiento erróneo del prión, si podíamos enlentecer la ruta de plegamiento que tomaría el prión, podríamos cambiar la especificidad de su infectividad”, dijo Weissman.

“Es como el juego Pachinko en el cual se arroja una pelota que puede caer en uno de varios huecos”, dijo. “Una mutación en el prión produce un plegamiento inadecuado preferido -como inclinar la pelota de Pachinko en una dirección u otra de manera que favorezca que la pelota caiga en un

determinado hueco-”.

Para explorar su hipótesis, los investigadores crearon mutaciones sutiles en el prión quimera. Estas mutaciones hacían que el prión fuera más lento en adoptar la conformación plegada que infectaba a las cepas *Sc* o *Ca* de levadura. Encontraron que estas mutaciones creaban una barrera de transmisión -de forma tal que por ejemplo, el prión quimera mutado que favorecía la forma que infecta a *Sc*, ya no infectaba a la cepa de levadura *Ca*-. Lo que es importante es que los investigadores encontraron este efecto tanto en mezclas de priones realizadas en tubos de ensayo como en cultivos de células de levadura.

Los resultados acentúan la importancia de mirar más allá de la secuencia de una proteína priónica al preguntarse si las barreras de especies pueden cruzarse. “Hablando de forma práctica, estos resultados significan que uno no puede simplemente preguntarse si las personas están protegidas contra la enfermedad de la vaca loca porque las vacas son diferentes que las personas”, dijo Weissman. “En cambio, la respuesta depende de qué tipo de prión de vaca se trata. Los estudios deben centrarse tanto en la cepa de la forma plegada inadecuadamente como en el animal del que proviene”.

“Nuestros estudios de priones de levadura presentan de una manera muy concreta y definitiva -junto con extensos estudios realizados con priones mamíferos- que este efecto mutacional sobre la conformación es un mecanismo importante que lleva al origen de las barreras de especies. Y estos resultados comienzan a contestar algunos de los interrogantes sobre el motivo por el cual surgen nuevas barreras de especies tan rápidamente”, dijo Weissman.

Dado que la agregación de las proteínas amiloides plegadas inadecuadamente en placas patológicas también causa Alzheimer y enfermedad de Parkinson, dijo Weissman, los estudios puede sugerir una nueva forma para tratar tales trastornos. En lugar de intentar evitar la formación de placas amiloides, los tratamientos con droga podrían tener como objetivo hacer que las proteínas amiloides formen productos menos tóxicos.

“La opinión en este campo de estudio ha evolucionado de forma tal que ahora se reconoce que no todas las proteínas plegadas inadecuadamente son igualmente dañinas”, dijo Weissman. “Así que una estrategia general para tratar o prevenir enfermedades debidas a plegamientos defectuosos podría centrarse en compuestos de pequeñas moléculas que hagan que el plegamiento de proteínas favorezca las formas plegadas incorrectamente que no son tóxicas sobre las formas tóxicas”.