

18 DE MARZO DE 2004

Experimentos establecen la naturaleza de sólo proteína de las infecciones por priones

Dos grupos de investigación independientes han establecido de forma concluyente que los priones son proteínas y que no dependen de genes o de otros factores para la transmisión de sus características. Según los investigadores, los estudios responden el constante interrogante que ha sembrado dudas en algunos investigadores sobre la validez de la hipótesis de la infectividad de priones llamada “sólo proteína”.

Los científicos han lidiado durante años con uno de los principios centrales de la hipótesis de sólo proteína, a saber, que una única proteína priónica, sin ninguna mutación genética, puede dar lugar a diferentes cepas de priones con infectividad variable y otras propiedades. Los dos grupos de investigación establecieron que el origen de las cepas se podría explicar mediante la existencia de diferentes conformaciones mal plegadas de la misma proteína. Los investigadores dicen que este descubrimiento podría ayudar a lograr una mejor comprensión del funcionamiento de los priones que causan enfermedades en animales y humanos.

"Diría que esto no deja dudas sobre el interrogante de si es cierta la hipótesis del prión sólo proteína como principio general."

— **Jonathan S. Weissman**

Ambos grupos publicaron sus descubrimientos en el número del 18 de marzo, de 2004, de la revista *Nature*. El investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Jonathan S. Weissman, quien se encuentra en la Universidad de California, en San Francisco, lideró uno de los grupos. El otro trabajo fue conducido por Chi-Yen King, de la Universidad Estatal de Florida.

Ambos grupos trabajaron con priones de levadura, los cuales son similares a los priones de mamíferos que se sabe causan enfermedades humanas fatales que destruyen el cerebro tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y el kurú, y las enfermedades animales encefalopatía espongiforme bovina (“enfermedad de la vaca loca”) y scrapie.

Los científicos teorizan que los priones de levadura y de mamíferos transmiten sus características por medio de interacciones entre proteínas, en las cuales un prión plegado anormalmente induce a su contraparte normal a asumir una conformación irregular.

En la infección por priones en mamíferos, formas anormales e insolubles activan la formación de conglomerados de proteínas que pueden matar a las células cerebrales. En células de levaduras, la proteína priónica insoluble no es mortal, tan sólo altera el metabolismo de la célula.

Tanto los priones de levadura como los de mamíferos adoptan conformaciones infecciosas similares que se caracterizan por un alto contenido de estructuras de láminas beta. Estos agregados ricos en láminas beta, comúnmente conocidos como amiloides, también están asociados a varias enfermedades neurodegenerativas no infecciosas, entre las que se encuentran las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson. En los priones de levaduras y de mamíferos, la generación de diferentes cepas puede, a veces, permitir que los priones salten la “barrera de las especies” -para infectar una especie diferente a la que se infecta originalmente-.

A pesar de que una gran cantidad de trabajos de investigación han indicado que los amiloides eran el componente clave de los priones, muchos investigadores habían sugerido que otros componentes, incluyendo quizás los ARN, podrían subyacer a las diferencias entre las distintas cepas de priones.

“Diría que esto no deja dudas sobre el interrogante de si es cierta la hipótesis del prión sólo proteína como principio general”, dijo Weissman sobre los resultados de su grupo. “Y también establece que la existencia de cepas de priones se puede explicar exclusivamente por la capacidad que tienen las proteínas de plegarse en más de una conformación. Podrían existir otros factores que ejerzan su influencia sobre los priones de mamíferos, pero por ahora esto debe ser probado; y no existen motivos para pensar que esto pueda suceder”.

Los investigadores de la Universidad Estatal de Florida condujeron los experimentos, demostrando que las distintas cepas de priones de levadura pueden transmitir las características específicas de la cepa simplemente “sembrando” una proteína priónica.

“Lo que estábamos buscando era el arma del delito”, dijo Weissman sobre los experimentos de su laboratorio. “Queríamos poder tomar una proteína, plegarla incorrectamente en dos conformaciones infecciosas diferentes que se propagaran a sí mismas y mostrar que se obtienen dos cepas diferentes, sin que exista la posibilidad de que haya otra molécula”.

Para lograrlo, el autor principal, Motomasa Tanaka, desarrolló una técnica para generar cepas específicas de proteínas priónicas de levadura simplemente variando la temperatura a la cual se plegaban las proteínas recientemente producidas para originar sus formas infecciosas.

“La utilización de temperatura para influir el plegamiento fue una metodología elegante, porque una vez que se ha cambiado la temperatura, no queda huella en la solución”, dijo Weissman. “No se puede argumentar que otras moléculas estén contribuyendo a las diferencias”.

En experimentos en tubos de ensayo, los investigadores demostraron que las conformaciones proteicas producidas a diferentes temperaturas se propagaban a sí mismas como cepas distintas -proveyendo de templados para el plegamiento de otras proteínas en las mismas formas-. Otros análisis estructurales de dos de las cepas confirmaron que las proteínas estaban, en efecto, plegadas de forma diferente.

Cuando los investigadores introdujeron las proteínas plegadas de forma diferente en células de levadura, encontraron que dentro de las células, estas proteínas producían cepas de priones diferentes que transmitían sus propiedades de generación en generación. Finalmente, demostraron que la extracción de proteínas priónicas de generaciones subsecuentes de células de levadura producía proteínas con las mismas propiedades que las de la cepa con la cual las células habían sido infectadas originalmente.

Weissman dijo que la capacidad de generar, manipular y estudiar distintas cepas de priones en levadura debería llevar a estudios más detallados sobre la forma en la que se forman y propagan las proteínas amiloideas, lo que sería útil para guiar estudios futuros sobre las propiedades de las cepas de priones mamíferos que causan enfermedades.

“Claramente, es técnicamente mucho más difícil trabajar con priones mamíferos, en gran parte porque son peligrosos y porque lleva mucho más tiempo que causen la enfermedad”, dijo Weissman. Sin embargo, pienso que lo que estamos aprendiendo sobre cómo hacer que las proteínas se plieguen incorrectamente en diferentes conformaciones será directamente relevante para la comprensión de los priones mamíferos, y quizás incluso para tratar de comprender el fenómeno de la existencia de cepas de priones mamíferos. Esto incluye cómo las cepas pueden afectar la virulencia de una enfermedad o cuán posible es que salten a otras especies”.