PROTEINA PRION

Angela Pérez S.

(II Semestre de Medicina)

INTRODUCCION

A lo largo del tiempo han surgido diversas manifestaciones patológicas en el hombre , que han hecho que cada día se intese más por el conocer el agente etilógico y la forma de detener la enfermedad .

Las enfermedades neurodegenerativas quizás han sido la que mayor intriga han causado porque afectan lo que distingue al hombre de las demás especies existentes .

Descubrir la aparición de nuevos agentes patógenos ha llevado al científico a estar más consciente de que aún está solo en el principio de la larga carrera del conocimiento a fondo de muchas enfermedades que hasta ahora resutan cuestinables .

El depósito fibrilar que la proteína prion produce en el cerebro de los individuos afectados es el causante principal de los transtornos presentados a continuación

Saber cual es el agente etilógico y la evolución de la enfermedad resulta imprescindible a la hora de diseñar fármacos .

PROTEINA PRION

Durante muchos años no se tuvo el conocimiento sobre cual era el agente causante de ciertos desordenes degenerativos del sistema nervioso central de animales y humanos . Estos se caracterizan por el deposito de proteína fibrilar insoluble en el espacio extracelular .

Algunas veces han sido llamadas encefalopatías espongiiformes , debido al deposito fibrilar , el cerebro tiene el aspecto de una esponja . Presentan en común la acumulación en el cerebro de una forma anormal de la proteína prion celular

normal (PrPc) .

Inicialmente no se tenía el conocimiento sobre cual era el agente etiológico de estas enfermedades neurodegenerativas que tienen un período de incubación de aproximadamente 40 años .

Sus síntomas son sólo neurológicos , sin ningún signo de respuesta inmune tanto en sangre como en fluidos cerebroespinales . La neuropatología incluye vacuolización neuronal , muerte neuronal , espongiosis y gliosis con hiperastrocitosis .

Para conocer el agente etiológico se efectuaron diferentes tratamientos y descubrieron que resultaban resistentes a la utilización de enzimas que dañan principalmente ácidos nucléicos ; pero se reducía la infección con procedimientos que desnaturalizan o degradan proteínas .

Además el descubrimiento de mutaciones en el gen que codifica la proteína prion ha eliminado la posibilidad de que un ácido nucléico fuera el agente causante de la expresión aumentada de la proteína prion y dirigiera su multiplicación .

Las enfermedades causadas por la proteína prion pueden ocurrir de forma hereditaria , adquirida y esporádica . En su forma hereditaria está asociada con codones mutados en el gen de la proteína prion . Esporádicamente ocurre preferiblemente en individuos homocigóticos con

respecto al polimorfismo en el residuo 129 . Adquirida se presenta por inoculación de proteína prion anormal en un individuo sano .

En las células de mamíferos sanos , la proteína prion celular normal es sintetizada y deshechada como parte del metabolismo celular normal . La interacción entre la forma anormal de la proteína prion (PrP^{Sc}) y la proteína prion celular normal (PrP^C) ,es el principal constituyente de las enfermedades y su propagación envuelve interacciones directas entre PrP^{Sc} y PrP^C .

Estos desordenes progresivos están caracterizados por unas anomalías clínicas que incluyen el daño cognitivo , ataxia , mioclonía , signos piramidales y extrapiramidales .

La formación de PrP^{Sc} a partir de PrP^C es un proceso de modificación postraduccional que involucra la conversión de alfa - hélices en hojas beta . Estos cambios conformacionales en la proteína prion parecen ser los eventos fundamentales en la propagación y patogénesis de las enfermedades por priones .

Esta acumulación resulta patológica por el cambio conformacional inducido por la proteína prion mutada en la proteína prion celular normal.

Las personas que poseen genes mutantes estan predispuestos a desarrollar algunas de sus manifestaciones en la niñez .

De acuerdo a estudios realizados en diferentes clases de mamíferos la proteína prion está contenida normalmente en el genoma, está altamente conservada a lo largo de todas estas especies y se expresa muy pronto durante la embriogénesis . Su función normal sigue sin conocerse .

Es una proteína anclada a la superficie neuronal por glicosil- fosfatidil-inositol, sugiriendo que su función sea de señalización o adhesión celular . En el humano está codificada por el gen PRNP situado en el cromosoma 20.

Mutaciones en el gen PRNP están presentes en el 16% de los pacientes enfermos ; lo cual indica que no solo por mutaciones son producidas tales enfermedades . Los pacientes sin mutación en el gen PRNP que codifican un polimorfismo (codón 129 Met/Val) , poseen un factor que predispone a la enfermedad .

Experimentalmente los científicos han mostrado que tanto en animales como en humanos , el desarrollo de las diferentes formas de estas enfermedades son altamente dependientes de la estructura primaria de la proteína prion del huésped . No existen modificaciones químicas que distingan entre la proteína prion celular normal (PrP^C) y su análogo infeccioso PrP^{Sc} ; varían en su estado conformacional .

Hasta el momento no se sabe exactamente cual es el factor que desencadena la expresión anormal de la proteína ; parece que en humanos existen factores específicos adicionales , como proteínas chaperonas , que están involucradas en la replicación de los priones .

Cantidades altas de RNA mensajero de PrP (proteína prion) , están presentes en

neuronas , astrocitos y oligodendrocitos a través de la vida . La PrP^{Sc} (proteína prion anormal) , inicialmente se acumula en los astrocitos y posiblemente en otras células gliales . Tiempo después , tiende a difundirse en el tejido , frecuentemente en la sustancia blanca .

La transmisión entre la misma especie algunas veces requiere de una cantidad de tiempo mayor ; esto se debe a las variaciones en las secuencias de la proteína prion entre cada individuo . Esto es lo que se ha denominado la barrera entre especies ; lo cual dice que entre especies diferentes no es muy posible su transmisión por las diferencias secuencias existentes entre la proteína prion de la especie infectada y la proteína del individuo sano.

Estas enfermedades se caracterizan por un depósito amiloide en el cerebro ; que es un depósito tisular , generalmente diseminado , de un material proteínico derivado de la polimerización de proteínas o péptidos parcialmente degradados .

Los tipos de depósito se basan en las diferentes proteínas o péptidos precursores . La distribución de PrP^{Sc} y sus placas amiloides de PrP distinguen los diferentes fenotipos de las enfermedades por priones .De acuerdo a la distribución de la proteína prion en el sistema nervioso central se diferencian así:

* **Tipo no placa** : muestran una demencia rápida y progresiva , mioclonos y descargas periódicas y sincrónicas en electroencefalograma .

En la sustancia gris se encuentra proteína prion acumulada en las estructuras sinápticas . Asociada a los polimorfismos en los codones 180 , 200 y 232 .

* **Tipo placa** : muestra un largo curso clínico sin mioclonos , ni descargas periódicas sincrónicas , hay gran acumulación de PrP en el espacio extracelular en forma de placas . Asociada a los polimorfismos en los codones 102 , 105 , 129 y 145 .

Como se ha mencionado antes , las enfermedades por priones humanas pueden ocurrir :

* **Formas heredadas** : Presentan rasgos mendelianos dominantes . Asociadas con codones mutados en el gen de la proteína prion y la identificación de estas mutaciones lleva a un diagnóstico definitivo .

* **Forma esporádica** : Ocurre preferiblemente en individuos homocigóticos con respecto al polimorfismo en el residuo 129 , cambiando metionina por valina (129 Met/Val) .

* **Forma adquirida** : Mediante experimentos con animales , se demostró que el prion inoculado en ellos inducía de alguna manera todavía desconocida

la síntesis de novo . Con esto logró confirmarse que estas enfermedades podían ser transmitibles .

* **Transmisión iatrogénica** : Se ha demostrado que la transmisión de un paciente con CDJ a otros , ocurre por el uso de electrodos cerebrales , trasplantes corneales, injertos de duramadre y hormonas de crecimiento .

* **Ingestión** : El Kuru demuestra que las enfermedades humanas por priones pueden transmitirse de forma oral . Estos individuos adquieren la enfermedad a través de un ritual kuru de canibalismo , en el que se consumían los cerebros de las personas muertas como muestra de veneración .

* **Otras formas de transmisión** : No se ha demostrado transmisión por vía sanguínea .

Estas enfermedades neurodegenerativas generalmente causan en humanos los siguientes síntomas :

* Pérdida de la coordinación (Ataxia) .

* Demencia .

* Risa incontrolable .

Síntomas en animales :

- * Pérdida de la coordinación .
- * Incremento de la irritabilidad .
- * Inestabilidad para ponerse de pie .
- * Picazón .

TRATAMIENTO

Actualmente no existe ningún tratamiento para las enfermedades producidas por priones . Pero se han especulado varias alternativas .

Remover el depósito de PrP en animales no ha tenido ningún efecto alentador , posiblemente serviría la terapia anti-gen ; esta consiste en la eliminación del gen PRNP del genoma .

Detener la síntesis de PrP .

Otra alternativa consiste en prevenir o tratar con drogas que estabilicen las conformaciones de la proteína prion normal , es decir las alfa hélices y evitar la conversión a la estructura hoja beta observada en estas enfermedades .

En cultivos celulares la conversión de proteína prion normal (PrPC) a la forma alterada (PrPSc) , ocurre dentro de los lisosomas en las neuronas . Evitar el estallido de estos lisosomas puede evitar el daño cerebral .

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS EN HUMANOS

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT - JAKOB (CDJ)

Es una encefalopatía transmisible en la cual existe combinaciones demencia severa y progresiva , presentan alteración motora , que usualmente progresa rápidamente y causa la muerte en meses.

Puede ocurrir esporádicamente y por transmisión iatrogénica ; cuando es causada por esta última presentan altas concentraciones de proteína amiloide en los núcleos cerebrales profundos y cerebelo .

Presenta signos extrapiramidales (temblor en reposo y rigidez) . Desarrollan mioclonía y acinesia ; estos signos neurológicos se deben a la atrofia progresiva del cerebro . Además aparecen signos y síntomas de disfunción cerebelar .

Está acompañado por amiloidosis cerebral específica debida a los agregados fibrilares de la proteína prion en el huésped en la región occipital , el tálamo y el cerebelo .

KURU

Ataxia cerebelar con disociación involuntaria de movimientos , incluyendo coreoatetosis , mioclonía y temblor . Asociado con el desarrollo de deterioro mental y signos de liberación frontal .

Los individuos sanos adquieren la enfermedad por ingestión de material cerebral de individuos afectados durante las prácticas canibales realizadas por una tribu como muestra de veneración .

INSOMNIA FAMILIAL FATAL (FFI)

Enfermedad producida por la proteína prion autosómica dominante , caracterizada por progresiva degeneración del tálamo e involucra un deterioro en el control del ciclo sueño-vigilia y funciones autónomas y endocrinas .

Las alteraciones del ciclo sueño-vigilia consisten en una reducción o ausencia total del sueño , lo que lleva a que estos pacientes desarrollen demencia .

Correlaciones clínico-patológicas demuestran el papel del tálamo como una estructura neural integradora entre el sistema límbico y el hipotálamo y en el control del balance homeostático del organismo .

Características : insomnio intratable , disautonomía , desordenes motores , hiperreflexia y espasticidad , disartria , demencia no prominente , se presenta preferencialmente hipometabolismo en el tálamo y atrofia talámica selectiva .

La degeneración talámica selectiva crea insomnia , hipertensión , disautonomía , actividad adrenal aumentada y funciones motoras alteradas .

Disfunciones en las funciones talámicas , pituitaria-adrenal y autonomas están involucradas en los cambios que presenta la enfermedad .

ENFERMEDAD DE GERSTMANN-STRAUSSLER-SCHEINKER

Desorden autosómico dominante que presenta degeneración espinocerebral con un amplio espectro de presentaciones clínicas que incluyen ataxia , parálisis espástica , signos extrapiramidales y demencia .

La enfermedad aparece entre la tercera y sexta década de la vida y la duración de la enfermedad es de aproximadamente 5 años .

Está asociada con mutaciones en los codones 102, 105 , 117, 145, 198 y 217 .

La mutación en el codon 145 produce una terminación prematura de la síntesis protéica , produciendo una proteína incompleta .

Se presentan variaciones en el patrón de depósito amiloide en regiones del sistema nervioso central y coexiste con severas degeneraciones espongiiformes en pacientes con mutación en el codón 102 y con degeneración neurofibrilar en pacientes con mutaciones en los codones 145 , 198 y 217 .

Pacientes con mutación del codón 105 y polimorfismo del codón 129 desarrollan parálisis espástica , ataxia , disartria , memoria confusa y apraxia .

Presentan - según biopsia - , atrofia prominente en la sustancia blanca en las regiones frontales y daño a nivel del cerebelo .

CONCLUSIONES

Las enfermedades producidas por los priones siguen teniendo en la actualidad muchos enigmas por resolver . El desconocimiento de la función que en nuestro organismo realiza la proteína y de exactamente que es lo que desencadena el aumento en su síntesis hace parte de lo que falta por descifrar a cerca de estas enfermedades .

El depósito fibrilar que realizan estas proteínas en el sistema nervioso central parece estar muy relacionado con otras enfermedades en las que también existen depósitos proteicos que causan las alteraciones neurológicas , tales como la enfermedad de Alzheimer y Parkinson .