

08 DE MARZO DE 2001

## "Prión promiscuo" da pistas sobre la infección a través de las especies

Al unir los segmentos de dos especies de proteínas infecciosas de levadura, llamadas priones, los investigadores han producido un prión híbrido que puede adoptar dos formas infecciosas distintas. Esta capacidad de cambiar la conformación, permite que el prión híbrido cruce la barrera de las especies e "infecte" a las proteínas de dos especies de levadura poco relacionadas. Este fenómeno, dicen los científicos, puede ser clave para entender cómo los priones derivados de las vacas infectadas con la encefalopatía espongiforme bovina (BSE, por sus siglas en inglés), o "enfermedad de la vaca loca", pueden saltar la barrera de las especies e infectar a los seres humanos.

Los científicos dicen que la capacidad que tiene una proteína priónica para plegarse en formas infecciosas múltiples, indica que el conocimiento de la forma de un prión, y no simplemente el conocimiento de la especie de la que proviene, es crítico para entender qué huéspedes pueden ser infectados. Los investigadores también especulan que la forma de un prión puede evolucionar a medida que pasa de un huésped a otro. Si éste es el caso, entonces el procesamiento de animales para el uso subsecuente en la alimentación de otros animales pudo haber seleccionado, en realidad, a los priones animales con conformaciones que son especialmente virulentas, dice Jonathan S. Weissman, investigador del Instituto Médico Howard Hughes, en la Universidad de California, en San Francisco (UCSF).

---

"Es posible que el mismo proceso que los humanos aplican haya hecho que el prión bovino sea tan virulento, y esto puede haber creado la epidemia de la enfermedad de la vaca loca."

— Jonathan S. Weissman

---

Weissman y el estudiante graduado Peter Chien, de UCSF, publicaron sus estudios en el número del 8 de marzo de 2001, de la revista *Nature*.

Los científicos realizaron sus estudios utilizando priones de levadura, que son similares a los priones mamíferos que han ganado notoriedad por sus funciones en enfermedades fatales humanas que destruyen el cerebro, tales

como la enfermedad Creutzfeldt-Jakob y el kurú, y en las enfermedades animales BSE y scrapie.

Los priones de levaduras y mamíferos son proteínas que transmiten sus características a través de interacciones entre proteínas, en las cuales una proteína priónica anormalmente formada influye sobre sus contrapartes normales para que asuman una forma anormal. En las infecciones priónicas mamíferas, las formas anormales e insolubles activan el agregado de proteínas que puede matar a las células cerebrales. En levaduras, la proteína priónica insoluble no es mortal; simplemente altera el metabolismo de la célula. "Se sabía que en el caso de los priones mamíferos, la misma proteína priónica, incluso dentro de huéspedes genéticamente idénticos, podía causar más de un tipo de enfermedad", dijo Weissman. "Y de modo semejante, los mismos priones de levadura podrían tener distintas cepas con distintas características".

"La diversidad de las cepas era uno de los misterios más grandes sobre los priones", dijo. "A pesar de que se había propuesto que las diferencias entre las cepas de priones se deben a conformaciones alternativas de la misma proteína priónica, era difícil probar directamente la teoría. El problema con los priones mamíferos era que nunca había sido posible crear claramente la forma infecciosa del prión con la proteína pura *in vitro*. Por esto, no se podía descartar que hubiera otros componentes que causaban las evidentes diferencias en la conformación".

Chien y Weissman decidieron utilizar priones de levadura porque las proteínas puras se pueden manipular y propagar fácilmente *in vitro*. Su trabajo se basó en estudios anteriores realizados en el laboratorio de Weissman, que demostraban que la barrera de las especies prevenía la infección cruzada entre priones derivados de dos especies de levadura poco relacionadas, *Saccharomyces cerevisiae* (SC) o *Candida albicans* (CA).

En los estudios actuales, los científicos produjeron una quimera a partir de las proteínas priónicas SC y CA, al combinar un segmento del prión SC con otro segmento del prión CA.

"Encontramos que esta quimera era 'promiscua'", dijo Weissman. "Es decir, cualquiera de las especies de levadura la podía transformar en la forma agregada del prión, extendiendo de esta manera un puente sobre la barrera de las especies. Sin embargo, la conformación de la cepa priónica que resultaba en cada caso era dramáticamente diferente.

"Pero lo realmente notable fue que sólo una de las conformaciones alternativas podía inducir la conversión de las especies de levadura que habían iniciado la gemación, pero no lo podía hacer la otra", dijo Weissman. "Fue sorprendente que consiguiéramos una respuesta tan clara y simple que pudiera demostrarse que este fenómeno que había sido tan misterioso y difícil de estudiar pudiera deberse directamente a diferencias autopropagativas en las conformaciones".

Según Weissman, el descubrimiento de las bases conformacionales de las distintas cepas de priones de levadura tiene implicaciones importantes para entender a los priones mamíferos.

"No podemos apoyarnos en el hecho de que la proteína priónica de vaca tiene una secuencia distinta a la del prión humano, porque si el prión de vaca ha asumido una conformación que es virulenta en seres humanos, esto no se detendría eficientemente por la barrera de las especies", dijo.

"Algo importante que aprendemos del trabajo con priones mamíferos y de nuestros estudios, es que no hay una respuesta simple que nos permita saber si estamos protegidos contra la infección por priones de animales, tales como vacas", dijo Weissman. "El factor clave será la conformación de la cepa de prión, lo que nos indica que será de fundamental importancia entender a nivel molecular las diferencias que existen entre las cepas de priones mamíferos". También dijo que los efectos del tratamiento de carnes que contienen priones pueden haber acentuado la virulencia de los mismos.

"A pesar de que esto sigue siendo especulativo, existe la posibilidad de que las cepas de priones cambien a lo largo de los pasajes", dijo. "Pudo haber habido un tipo de evolución basada en la selección de la conformación de una cepa, entre una diversidad de conformaciones, en lugar de mutaciones en un genoma de ADN, como ocurre con los virus o las células".

"Lo que estamos aprendiendo de los priones de levaduras y de mamíferos abre la inquietante posibilidad de que la infección, el calentamiento de las partes de animales y luego la nueva infección de vacas, podría haber seleccionado una cepa priónica con una conformación particularmente virulenta y resistente a ser inactivada", dijo Weissman.

"De esta manera, el mismo proceso que los humanos aplican puede haber hecho que el prión bovino sea tan virulento, y esto puede haber creado la epidemia de la enfermedad de la vaca loca".