

**EDITORIAL**

**Premio Nobel de Medicina 1997: Stanley B. Prusiner.  
Reconocimiento académico de la existencia de los priones**

A los 55 años de edad, Stanley B. Prusiner ha recibido el Premio Nobel de Medicina 1997. El Instituto Karolinska, en Estocolmo, le confirió esa distinción por "su descubrimiento de los priones, un nuevo principio biológico de infección". Los priones y las encefalopatías espongiformes de esa etiología ya habían sido tema de dos editoriales<sup>1,2</sup> publicados por Medicina (Buenos Aires), el último hace pocos meses. En toda forma, se hace ahora pertinente mencionar los más relevantes descubrimientos que en su progresivo curso continuaron fundamentando la vigencia del término "prion", introducido por Prusiner<sup>3</sup> para así enfatizar la naturaleza proteinácea e infecciosa del agente causal de algunas enfermedades neurodegenerativas animales (scrapie y encefalopatía espongiforme bovina, entre otras) y humanas (kuru, Creutzfeldt-Jakob, Gerstmann-Sträussler-Scheinker e insomnio familiar fatal). La primera aproximación de Prusiner al enigma etiológico que planteaban las encefalopatías espongiformes data de 1972 cuando, como médico residente en neurología de la Universidad de California en San Francisco, se enfrentó a una paciente con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Consecutivamente, dejó la medicina asistencial por la investigación para seguir desempeñándose en la misma institución; allí y en la Universidad de Berkeley, es además profesor de neurología, virología y bioquímica.

En sus estudios iniciales, Prusiner y el equipo bajo su dirección se focalizaron en el scrapie, prototipo de ese grupo de enfermedades del SNC que para entonces se atribuían a hipotéticos virus lentos. Sin embargo, y según recuerda Vogel<sup>4</sup>, ya en 1960 se habían adelantado otras posibilidades, desde que Alper, biólogo del Hammersmith Hospital, en Londres, había constatado que tejidos cerebrales de oveja con scrapie retenían su infectividad luego de sometidos a radiaciones ionizantes y ultravioletas que habrían destruido toda traza de ADN o ARN; concomitantemente, Griffith, un médico del Bedford College, también en Londres, había sugerido que quizás una proteína, al plegarse en una forma diferente a la habitual, fuera capaz de catalizar ese mismo proceso en otras proteínas.

A comienzos de la década del 80 y después de desarrollada una metodología que permitía una mejor purificación de tejidos cerebrales infectados por scrapie, Prusiner y sus colaboradores<sup>5</sup> pudieron determinar que los procedimientos que modifican o hidrolizan las proteínas no disminuían la infectividad; sorprendentemente, dicha infectividad tampoco mostraba evidencias de depender de un polinucleótido. Al año siguiente comprobaron que esa proteína prion asociada al scrapie (PrP<sup>Sc</sup>) era relativamente resistente a la degradación por proteasas<sup>6</sup> y que, por extracción con detergentes, polimerizaba en filamentos amiloides<sup>7</sup>.

Una vez establecido que los priones estaban compuestos principalmente, si nó exclusivamente, por PrP<sup>Sc</sup>, Prusiner y su equipo<sup>8</sup> descubrieron que esa proteína, cuyo PM era de 27-30 kDa, derivaba de otra mayor (33-35 kDa), la que a su vez fue denominada PrP<sup>C</sup> por estar presente tanto en cerebros normales como infectados. La PrP<sup>C</sup>, codificada por un gen cromosomal y sintetizada en el retículo endoplásmico, es luego modificada en el aparato de Golgi y transportada a la superficie celular, a la que liga por un inositol glicofosfolídico de anclaje; en contraste, la PrP<sup>Sc</sup> tiende a acumularse en vesículas intracitoplasmáticas, y es resultado de una lenta síntesis mediada a nivel de post-traducción<sup>9, 10</sup>. Muchas evidencias, ordenadamente consideradas por Prusiner en una revisión del tema<sup>11</sup>, sostienen la hipótesis de que PrP<sup>Sc</sup> es el componente esencial de la partícula infecciosa; hasta ahora, todos los intentos por encontrar un segundo componente en la constitución del prion han sido infructuosos.

En años recientes, el empleo del ratón transgénico ha permitido establecer que la PrP<sup>C</sup> es más eficientemente convertida en PrP<sup>Sc</sup> si existe identidad entre las secuencias de ambas isoformas; más aún, ese modelo experimental ha suministrado evidencias genéticas de interacciones homofílicas entre PrP<sup>Sc</sup> del inóculo y PrP<sup>C</sup> sintetizada por el huésped<sup>12</sup>. En base a que la conversión de PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>Sc</sup> implica un cambio de conformación con disminución del contenido de hélices- $\alpha$  y aumento de la can-

tividad de láminas- $\beta$ , Prusiner ha propuesto<sup>13</sup> que eventuales fluctuaciones en la estructura de PrP<sup>c</sup> fueran las responsables de la generación de un monómero parcialmente desplegado, cuyo destino oscilaría entre la degradación, o la reversión a PrP<sup>c</sup>, o la formación de PrP<sup>Sc</sup>. En cuanto a la génesis de las diversas formas de las enfermedades por priones, las infecciosas resultarían del ingreso de priones exógenos que habrían de desempeñarse como templados para promover la conversión del intermediario en PrP<sup>Sc</sup>, en tanto que en las hereditarias, las mutaciones en el gen PrP desestabilizarían la PrP<sup>c</sup> para así promover su conversión; finalmente, las raras ocasiones en que ocurriera una suficiente acumulación del monómero intermediario, se darían las condiciones para la producción de PrP<sup>Sc</sup> y la consiguiente emergencia de una enfermedad a forma esporádica.

En investigaciones orientadas a precisar las características de la barrera responsable de que la transmisión de priones de una especie a otra se acompañe de una prolongación del período de incubación, Prusiner y colaboradores<sup>14</sup> recurrieron a ratones capaces de expresar transgenes PrP tanto humanos como quiméricos, y así se posibilitó el descubrimiento de un tercer componente en la interacción PrP<sup>c</sup>/PrP<sup>Sc</sup>. Ese componente, de probable naturaleza proteica y provisoriamente designado proteína X, liga a PrP<sup>c</sup> facilitando la formación de PrP<sup>Sc</sup>. Esa proteína X representaría un blanco terapéutico atractivo, sobre todo si se lograra modificar su papel de chaperón molecular en la conversión estructural de PrP<sup>c</sup> en PrP<sup>Sc</sup>; otra posibilidad interesante sería la estabilización de las hélices- $\alpha$  de PrP<sup>c</sup>, mediante su ligado a un fármaco que tuviera ese efecto<sup>15</sup>.

Un mayor conocimiento de los mecanismos involucrados en el desplegamiento y repliegamiento de las isoformas de PrP, es indudable que no sólo permitirá interferir en la patogenia de las enfermedades por priones, sino también considerar diferentes perspectivas en referencia a etiología y tratamiento de otras enfermedades neurodegenerativas más comunes, tales como Alzheimer, Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica. Una nueva área de la investigación biomédica, sustentada tanto en la biología celular y molecular como en la química y estructura de proteínas, está siendo desarrollada en torno a una revolucionaria hipótesis que suscitó y seguirá suscitando polémicas, ya que hasta ahora nadie ha sido capaz de inducir enfermedad por inoculación experimental de una proteína prion sintetizada en el tubo de ensayo, y por tanto libre de toda contaminación por posible virus u otro tipo de partícula. En toda forma, hay coincidencia en que, sea cual fuere el desencadenante de la generación del prion, es indiscutible que ese tipo de agente infeccioso no registra antecedentes en la biología ortodoxa. Aun aceptando que restan muchas incógnitas por resolver, el Premio Nobel de Medicina 1997, esta vez conferido a un único investigador (no se daba el caso desde 1987, y ello sólo ha ocurrido en 10 ocasiones durante los últimos 50 años), ha reconocido la transcendencia de una línea de trabajo que hace poco más de 25 años fuera iniciada por Prusiner<sup>4</sup>, una vez que pudo disponer de un protocolo efectivo para la obtención de fracciones parcialmente purificadas de tejidos cerebrales de hamsters inoculados con scrapie.

María I. Berria

Departamento de Microbiología,  
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

1. Berria MI. Acerca de los llamados priones. *Medicina (Buenos Aires)* 1990; 50: 563-5.
2. Berria MI. Encefalopatía espongiiforme bovina vs enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 503-6.
3. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136-44.
4. Vogel G. Prusiner recognized for once-heretical prion theory. *Science* 1997; 278: 214.
5. Prusiner SB, Bolton DC, Groth DF, Bowman KA, Cochran SP, McKinley MP. Further purification and characterization of scrapie prions. *Biochemistry* 1982; 21: 6942-50.
6. McKinley MP, Bolton DC, Prusiner SB. A protease-resistant protein is a structural component of the scrapie prions. *Cell* 1983; 35: 57-62.
7. Prusiner SB, McKinley MP, Bowman KA, Bolton DC, Bedheim, PE, Groth DF, et al. Scrapie prions aggregate to form amyloid-like birefringent rods. *Cell* 1983; 35: 349-58.
8. Meyer RK, McKinley MP, Bowman KA, Braunfeld MB, Barry RA, Prusiner SB. Separation and properties of cellular and scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 2310-4.
9. Borchelt DR, Scott M, Taraboulos A, Stahl N, Prusiner SB. Scrapie and cellular prion proteins differ in their kinetics

- of synthesis and topology in cultured cells. *J Cell Biol* 1990; 10: 743-52.
10. Taraboulos A, Raeber AJ, Borchelt DR, Serban D, Prusiner SB. Synthesis and trafficking of prion proteins in cultured cells. *Mol Biol Cell* 1992; 3: 851-63.
  11. Prusiner SB. Biology and genetics of prion diseases. *Annu Rev Microbiol* 1994; 48: 655-86.
  12. Prusiner SB, Scott M, Foster D, Pan K-M, Groth D, Mirenda C, et al. Transgenic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication. *Cell* 1990; 63: 673-86.
  13. Cohen FE, Pan K-M, Huang Z, Baldwin M, Fletterick RJ, Prusiner SB. Structural clues to prion replication. *Science* 1994; 264: 530-1.
  14. Telling GC, Scott M, Mastrianni J, Gabizon R, Torchia M, Cohen FE, et al. Prion propagation in mice expressing human and chimeric PrP transgenes implicates the interaction of cellular PrP with another protein. *Cell* 1995; 83: 79-90.
  15. Prusiner SB. Prion diseases and the BSE crisis. *Science* 1997; 278: 245-251.

-----

*Evolution is not a clean designer. Indeed, as François Jacob, the French molecular biologist, has written. "Evolution is a tinkerer". It builds, mainly in a series of smallish steps, and on what was there before. It is opportunistic. If a new device works, in however odd a manner, evolution will try to promote it. This means that changes and improvements that can be added to the existing structures with relative ease are more likely to be selected, so the final design may not be a clean one but rather a messy accumulation of interacting gadgets. Surprisingly, such a system often works better than a more straightforward mechanism that is designed to do the job in a more direct manner.*

La evolución no es un diseñador prolijo. En verdad, como dijo François Jacob, el biólogo molecular francés, "La evolución es una remendona". Construye principalmente en una serie de pequeñísimos pasos, y lo hace sobre lo que ya estaba ahí, antes. Es oportunista. Si algo nuevo anda, aunque sea de manera extraña, la evolución lo promoverá. Esto significa que cambios y mejoras se pueden agregar a las estructuras ya existentes con relativa facilidad, y así, el diseño final puede ser desprolijo, una acumulación de aparatos que interactúan unos con otros. Sorprendentemente, tales sistemas a menudo trabajan mejor que mecanismos diseñados para efectuar el mismo trabajo de manera más directa.

Francis Crick

*The astonishing hypothesis*, New York: Touchstone, 1994