

PRIONES Y ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES

Dr. MV MSc. Hans Andresen S.*. 2009. handresen.perulactea.com

*Profesor Emérito UNM San Marcos, Perú.

www.produccion-animal.com.ar

Volver a: [Enf. infecciosas de los bovinos en general](#)

LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Las enfermedades causadas por **priones** se conocen como **Encefalopatías Espogiformes Transmisibles (TSE)** en inglés) y han sido incluidas dentro del grupo de **Enfermedades Neurodegenerativas**.

Algunas de estas enfermedades tienen una **base nutricional**, como la **polioencefalomalacia en rumiantes** y la **deficiencia de cobre en ovinos**.

Otras son causadas por ciertos **tóxicos**, como algunos **insecticidas órganofosforados y clorados**, así como también por **ciertas micotoxinas**.

Otras tienen una **base inmunológica o viral** y presentan inflamación del SNC. Entre ellas tenemos a las siguientes:

- ◆ Leucoencefalopatía multifocal progresiva (papovavirus en humanos)
- ◆ Panencefalopatía esclerosante subaguda (asociada al sarampión)
- ◆ Panencefalitis rubeolar progresiva (asociada a rubéola)
- ◆ Retrovirus, subfamilia Lentivirus: Visna en ovinos y leucoencefalomielitis caprina
- ◆ Bunyavirus como Akabane y Virus del Valle de Caché

Un tercer grupo son las enfermedades neurodegenerativas puras en humanos.

Prusiner identifica las siguientes:

- ◆ Alzheimer
- ◆ Parkinson
- ◆ Esclerosis lateral amiotrófica
- ◆ Demencia fronto-temporal
- ◆ Huntington
- ◆ Ataxias espino-cerebelares
- ◆ Las **Encefalopatías Espogiformes Transmisibles** o *enfermedades priónicas*

Es probable que todas tengan algún componente genético, como en el caso de las enfermedades priónicas; o definitivamente hereditario como en el Corea de Huntington.

Las causas específicas de las enfermedades neurodegenerativas puras no son conocidas en todos los casos; pero, según Prusiner, son el resultado de **anomalías diversas en el procesamiento metabólico de proteínas**.

En todas ellas hay acumulación de una o más proteínas neuronales específicas, porque los mecanismos celulares para su remoción no son efectivos.

Las **encefalopatías espogiformes transmisibles (TSE)** no cursan con inflamación ni desmielinización y siempre comprometen a la sustancia gris, pudiendo, además, comprometer a la sustancia blanca.

El estado espogioso del SNC no es exclusivo de las enfermedades priónicas; también se observan en el distemper canino y en la intoxicación por hexaclorofeno.

Sólo las placas de amiloide, constituidas por "**fibrillas asociadas a scrapie**" (SAF) son específicas. Las SAF están formadas por una acumulación de moléculas priónicas.

ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLE (TSE)

(ENFERMEDADES PRIÓNICAS)

Se reconocen las siguientes:

a) En humanos

1.- Enfermedad de **Creutzfeldt-Jakob (CJD)**. De la cual se conocen varias formas:

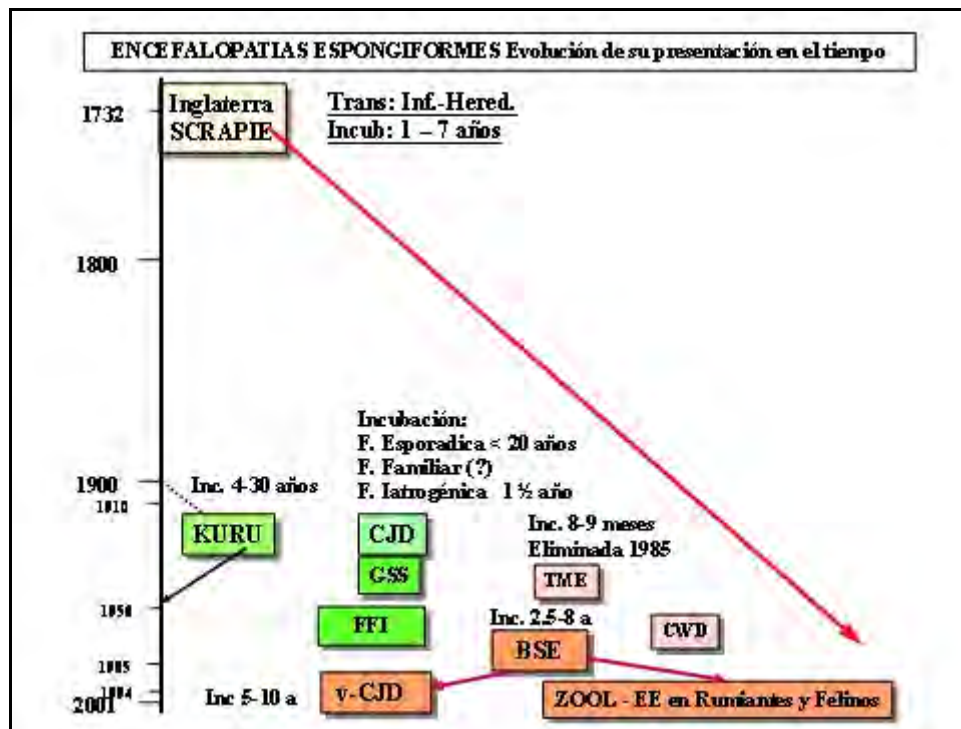
- ◆ forma esporádica (por mutaciones)
- ◆ iatrogénica (infección en intervenciones médicas)
- ◆ familiar (de base genética)
- ◆ Variante (v CJD) - atribuida a infección oral con priones de la BSE

- 2.- Formas especiales (con bases genéticas propias):
 - ◆ Enfermedad de Gerstmann - Sträussler - Scheinker (GSS)
 - ◆ Insomnio familiar fatal
- 3.- Kuru - atribuida a infección oral con priones de CJD por canibalismo

b) En animales

- 1.- Scrapie o prurigo lumbar - en ovinos y caprinos
- 2.- Encefalopatía Transmisible del Visón (TME)
- 3.- Enfermedad Emaciante Crónica (CWD)
- 4.- Encefalopatía Espongiforme Bovina (BSE)
- 5.- TSE en gatos (FSE)
- 6.- TSE en animales de zoológicos - felinos, rumiantes, primates

No se han presentado casos de TSE en equinos, caninos, porcinos, aves o peces.



ETIOLOGÍA DE LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES

Todos los vertebrados poseen una *proteína priónica normal* de ~253 aminoácidos (con un peso de 27-35 kDa), a la que se designa como **PrPc**, que es codificada por un gen pleomorfo - designado como **Prn-P**, que se ubica en el cromosoma 20 en humanos, en el 2 en ratones y en el 13 en bovinos, ovinos y caprinos.

La **PrPc** es esencialmente una proteína de la membrana celular.

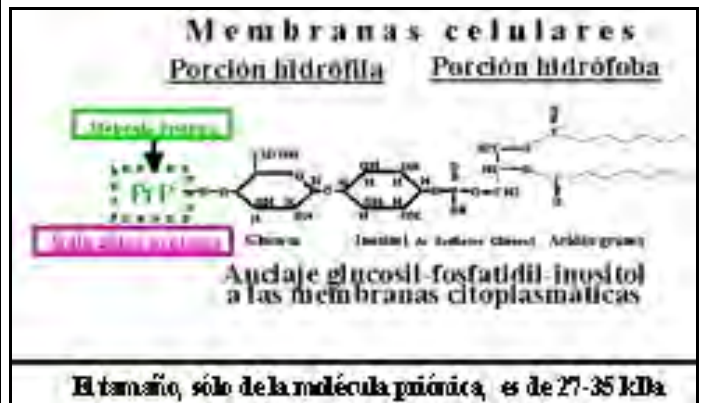
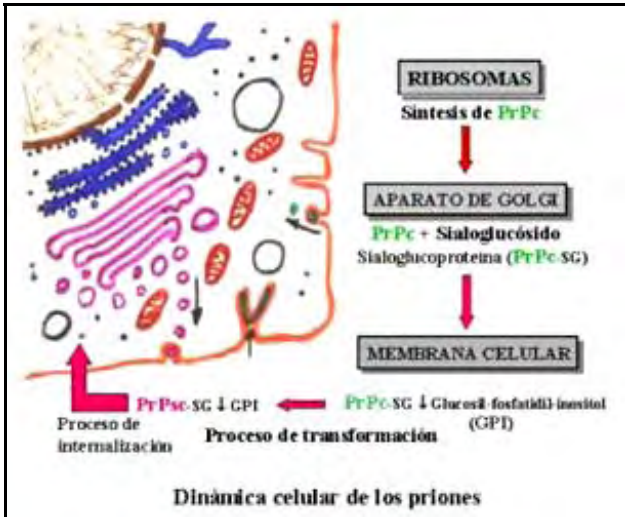
La proteína PrPc puede ser modificada para convertirse en una isoforma patógena, que se designa como PrPsc (sc de scrapie).

La PrPc es sintetizada principalmente en el citoplasma de las neuronas del SNC y, en menor grado, en células linforreticulares.

FORMACIÓN DE LOS PRIONES

En el núcleo de las neuronas y otras células se encuentra el gen Prn-P que transcribe a un **mARN** específico el código que va a permitir, en los ribosomas del citoplasma y con la ayuda del **tARN** y **rARN**, su traducción a a-a y la transferencia de éstos al punto de síntesis de la **proteína PrPc normal**; ésta se une a un **sialoglucósido** para formar una **sialoglucoproteína** (PrPc-SG) en el aparato de Golgi. Desde aquí la PrPc-SG es transportada a lo largo de los axones hasta la placa mio-neural y también hasta la membrana celular, al exterior de la cual queda sujeta mediante un **anclaje de glucosil-fosfatidil-inositol (GPI)**.

La PrPc-SG tiene una vida de 6 horas, siendo primero degradada en la membrana, para regresar luego al interior de la célula mediante un mecanismo de endocitosis y ser finalmente hidrolizada en los lisosomas.

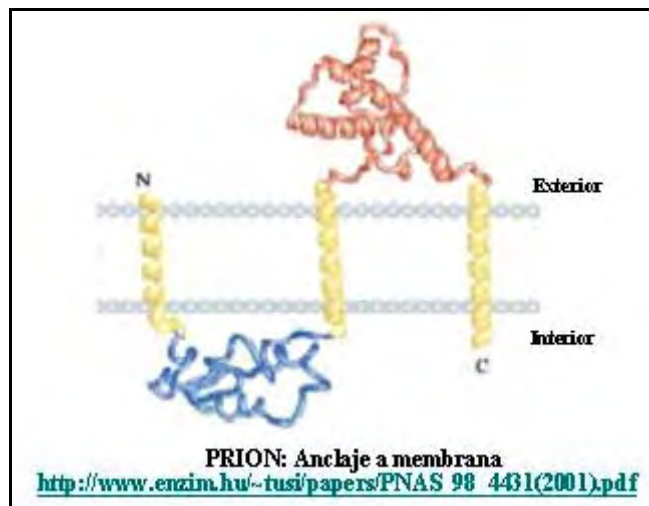


TAMAÑO

Cuadro comparativo del tamaño de los priones con algunos microorganismos:

	Peso molecular:	
	En kilodalton 1 kDa=10 ³ Da	En megadalton 1 MDa=10 ² ×3 Da
Priones (sin ácidos nucleicos)	27- 30	—
Viroides (con 1 filamento de RNA)*	75-100	—
Parvovirus (peso sólo del DNA)	1400	1.4
Picornavirus (peso sólo del RNA)	—	2.0 - 2.8
Mycoplasma	—	500
Chlamydia	—	660
Rickettsia	—	1000
Bacterias comunes	—	2.5 x 10 ³

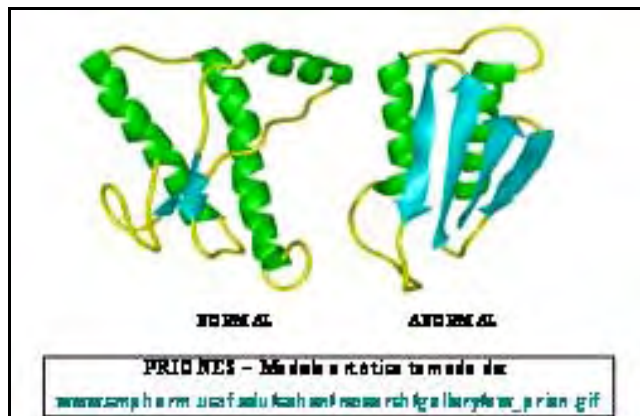
***Viroides** son agentes patógenos infecciosos de las plantas desprovistos de cápside.



CONFORMACIÓN Y TRANSFORMACIÓN DE LOS PRIONES

La proteína **PrPc** (*c = celular*), o PRION NORMAL, es de conformación *alfa helicoidal*, soluble, sensible a las proteasas y con un peso molecular de 27 a 35 kDa.

Bajo ciertas circunstancias, la PrPc puede perder su conformación tridimensional alfa helicoidal y asumir una conformación *beta plana* anormal **PrPsc** (*sc = scrapie*) con características de sustancia *amiloide*, y que constituye el **prion en sentido estricto** o PRION ANORMAL.



La molécula tridimensional normal **PrPc** puede perder su conformación *alfa helicoidal* por 2 mecanismos:

a) **Por cambios en la secuencia** normal de uno o más aminoácidos (a-a).

Parecería que en la *forma esporádica* de CJD el cambio de PrPc a PrPsc ocurre de modo *espontáneo*, por mutación somática (que podría ocurrir en algunas neuronas) del PRNP relacionada con la edad, o por errores durante la transcripción del código genético.

En la *forma familiar* de CJD el cambio se debería a *mutaciones en células germinativas*.

b) **Por el acople o unión** de una molécula PrPsc infectiva con una molécula normal, forzando a ésta a un cambio a *beta plana*. El proceso se vuelve en una reacción en cadena con creciente acumulación de moléculas priónicas *beta planas*, que interfieren con el funcionamiento del SNC.

Este parece ser el caso de la BSE y en la v CJD.

POLIMORFISMO Y MUTACIONES PUNTUALES

El gen **Prn-P** es *pleomorfo* o polimorfo, susceptible de sufrir mutaciones, que cambian la composición de algunos codones, lo que causa *sustitución* puntual de un a-a por otro en el PrPc. Sustitución que puede inducir a cambios de PrPc en PrPsc.

Otra modificación de la molécula es la *inserción* en la molécula priónica de un a-a o de un conjunto de bases.

En la forma familiar CJD se observan algunos casos de mutaciones en el gen Prn-P, con *sustituciones e inserciones* a

- ◆ codón 53 con *inserción* de 144 bases
- ◆ codón 200 (*sustitución* de lisina por glutamina)
- ◆ codón 178 (s. de asparagina por aspartato + inserción de valina en el codón 129)
- ◆ codon 180 (s. de isoleucina por valina)
- ◆ codón 210 (s. de isoleucina por valina)
- ◆ codon 232 (s. de arginina por metionina)

Interesante es el hecho de que casi todos los casos de **v CJD** presentan *homocigosis metionina/metionina en el codon 129 del prion*, que resultan ser susceptibles a la infección con priones de la BSE.

FUNCIONES DE LOS PRIONES

No son bien conocidas.

Sabemos que protegen la función de las células de Purkinje en el cerebelo.

Parece que intervienen - asociados al Cu y al Zn - en la protección a las células del *estrés oxidativo*.

Se presume que intervienen en la transmisión nerviosa y que actúan como receptores de membrana para la internalización de sustancias químicas.

PATOGENIA

Transmisión

Los priones se transmiten por vía inyectable en humanos en la forma iatrogénica de CJD y en animales experimentales, incluso con priones de enfermedades no consideradas transmisibles.

La transmisión por vía oral y quizás por contacto directo ocurre en scrapie y kuru; y por vía oral en las otras SE transmisibles de los animales.

En 1982 **Hadlow** determinó que en **scrapie**, el tejido linforreticular era el más infectivo después del encéfalo y la médula espinal.

Los priones ingeridos oralmente se localizan primero en las **placas de Peyer** (sólo en el ileum terminal en el caso de animales infectados con BSE) y parecería que de allí se desplazan hacia los nódulos linfáticos mesentéricos y el bazo.

En los **tejidos linforreticulares** los priones se amplifican en las células dendríticas.

Otras investigaciones, en animales transgénicos, han demostrado que los priones pueden alcanzar el SNC por **vía de nervios periféricos**, sin requerir de células del bazo para su amplificación o transporte.

Por otro lado, los priones también se localizan en los **núcleos neuronales periféricos** y de allí son transportados a la médula espinal por medio de **nervios del SNA** y al cerebro por intermedio del **nervio vago**.

En un trabajo iniciado en 1989 y concluido en 1997, se observó que un 14% de las hijas de vacas que tuvieron BSE también enfermaron. Las vacas sanas que sirvieron de control, tuvieron un 4.3% de crías que enfermaron.

Estos resultados sugieren la posible **transmisión vertical** de los priones de las vacas a sus crías durante la fase avanzada de la incubación de la BSE, con un factor de riesgo de 10%. Se concluyó que este factor de riesgo no era suficiente para mantener la epizootia de BSE en el Reino Unido.

La infección de las terneras podría haber sido tras-placentaria o, más bien, por otros medios ya que, a diferencia de lo que ocurre en ovejas con scrapie, no se ha demostrado que la placenta de vacas con BSE sea infectiva.

Existe cierta evidencia que indica que la **vCJD** podría ser transmitida por **transfusiones de sangre**.

Ovinos infectados con BSE la transmitieron a ovinos libre de scrapie.

Herencia y animales transgénicos

Los primeros estudios que se llevaron a cabo para estudiar la etiopatogenia de las enfermedades priónicas involucraron inoculaciones en ovinos, caprinos, animales de laboratorio y monos. Una vez que se conoció la naturaleza de los priones, así como la existencia de una proteína isomorfa normal codificada por un gen, fue necesario afinar y acelerar los trabajos de investigación para lo cual se crearon ratones y hámster sirios transgénicos.

Mediante ingeniería genética, consistente en micromanipulación de óvulos fertilizados, se puede eliminar de éstos el gen Prn-P o fracciones de él; y mediante microinyecciones se les puede transferir genes o fracciones de genes de otras especies; o se pueden crear quimeras mediante la transferencia múltiple de material genético.

Inicialmente se observó que los animales **o/o** (desprovistos del gen Prn-P y, por consiguiente, de la proteína PrPc) no eran afectados, deduciéndose que la PrPc no era esencial para la vida; tampoco fueron afectados por la inoculación de priones, pero sí desarrollaron anticuerpos contra PrPc.

Para identificar los **animales transgénicos (Tg)** y sus características, se utilizan diversos símbolos aún no adecuadamente estandarizados.

Algunos casos de animales transgénicos

Se presentan algunos modelos utilizados en la investigación de las enfermedades priónicas:

(Mo)Prn-P +/+ = ratón (Mo) con ambos genes propios.

Los animales infectados con PrPsc enferman tras incubación corta.

(Mo)Prn-P o/+ = ratón con ablación de un gen.

Los animales infectados enferman tras larga incubación.

(Mo)Prn-P o/o = ratón desprovisto de ambos genes.

Los animales **infectados** no enferman de EE.

Los animales **no infectados** no enferman de EE; pero presentan ataxia a partir de los 490 días de edad.

Ratón Tg Prn-P-Hu/Mo = ratón transgénico con una quimera del gen Prn-P humano/ratón.

Tg(MHu2M)Prn-P = es una quimera formada por 2 pares de genes: un par ratón/humano y otro par ratón/ratón.

Esta quimera es altamente susceptible a priones humanos y produce un **período corto de incubación**.

Ratón Tg Prn-P SHa/Mo = quimera hámster sirio/ratón.

Inoculada con priones hámster sirios (SHa) produce muchas **placas de amiloide**, pero no si se inocula con priones de ratón.

Con estos Tg también se ha obtenido priones PrPsc quiméricos SHa/Mo.

Ratón Tg(GSS MoPrP) = quimera de gen humano con mutación que produce la enfermedad de GSS y gen normal de ratón; produjo espontáneamente procesos neuro-degenerativos.

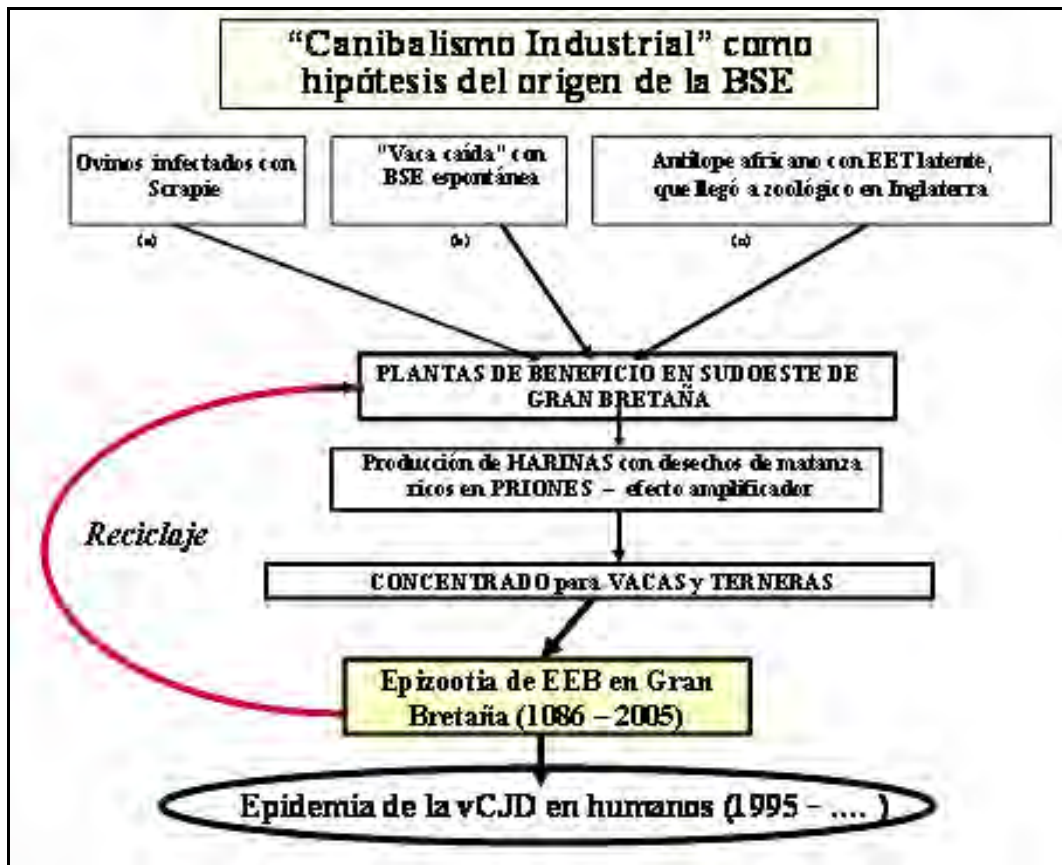
Ratón Tg múltiple = quimera con 7 juegos de Prn-P de SHa. En **homocigosis** el ratón enferma espontáneamente después de 400 a 600 días, y en **hemicigosis** después de 650 días.

Gen "Y"

Basado en una serie de trabajos transgénicos, Prusiner sugirió la existencia de un gen Y en un locus cercano al del gen Prn-P que codificaría una proteína celular específica para cada especie, capaz de influenciar en el depósito de priones en determinadas áreas del SNC y, por consiguiente, su vacuolización.

CANIBALISMO INDUSTRIAL

Esta hipótesis, elaborada para explicar el origen de la BSE, se explica en la siguiente gráfica:



EL PRINCIPIO DE GIBBS

Según Gibbs, las TSE son enfermedades *esencialmente endémicas*, no erradicables, presentes en todos los vertebrados.

Se deberían esencialmente a *errores en la transcripción* del código genético del gen PrnP del núcleo a los ribosomas.

Su frecuencia podría ser similar a la que ocurre con *CJD esporádico*, es decir de ~1 caso por millón de habitantes.

Gibbs sugirió que no podría haber países libres de BSE, ya que se presentarían espontáneamente casos con baja frecuencia, en todo el mundo.

No existe ninguna evidencia que apoye esta idea, quizás con excepción de un hecho controvertido sobre el posible origen de la MTE de los visones en USA, que podrían haber sido alimentados con carne de "vacas caídas" (que **Richard Marsh** supuso podrían haber tenido BSE).

INFECTIVIDAD

Se ha establecido que **una unidad infectiva (UI)** por vía *intracerebral*, con priones afines a la especie (de scrapie para ovinos o de BSE para bovinos), es de **~100,000 residuos moleculares de PrP^{sc}** (de 27 a 30 kDa c/u).

La *dosis infectiva oral* de scrapie para el ratón es de 40 mil UI, que están contenidas en <10 mg de tejido cerebral infectado).

Parecería que en algunos casos (kuru, TSE en zoológicos) la transmisión de priones también podría ocurrir por contacto directo.

RESISTENCIA

Los **priones PrP^{sc}** son insoluble, resistentes a las proteasas, a la luz UV, la radiación iónica, la ebullición y a muchos desinfectantes.

Son inactivados por la acción del calor a 140°C y una presión de 3.6 bar durante 30 minutos. Y por la acción prolongada de ciertos desinfectantes, como hipoclorito de sodio al 50%, soda cáustica y fenol.

El año 2009 se ha propuesto, que los priones son susceptibles a procesos de **oxidación**; particularmente por acción de una sal de Mn - la **birnesita**, que parece ser capaz de degradar la proteína priónica.

HITOS HISTÓRICOS DE LAS ENFERMEDADES PRIÓNICAS

1732. Se reporta en Inglaterra el **scrapie** en ovinos. Parece haber llegado desde España con carneros Merino.

1759. Se describe en detalle el scrapie en Alemania.

1920. Creutzfeldt y Jakob describen en Alemania (de modo independiente) la enfermedad que lleva su nombre.

1936. Se describe una forma peculiar de CJD, que se conoce como Enfermedad de Gerstmann - Sträussler - Scheinker (GSS).

1947. Se describe la encefalopatía transmisible del visón (TME) en USA. Hubo casos en Europa y países asiáticos de la ex-Unión Soviética.

Últimos casos reportados en USA, en 1985.

1955. Vincent Zigas descubrió el **kuru** en Nueva Guinea. Carlton Gajdusek (premio Nobel de Medicina, 1976) fue el primero en investigar la enfermedad.

El kuru fue un TSE causada por canibalismo ritual endógeno en la **tribu Fore**. Se sospecha que hubo transmisión por contacto directo de madres a sus bebés en brazos.

Prohibido el canibalismo, el kuru se extinguió hacia fines del siglo XX.

1959. William Hadlow MV patólogo americano, vinculó kuru con scrapie. lo que permitió a los médicos reorientar sus investigaciones sobre la etiología de esta enfermedad.

1962 HB Parry MV, estableció la interacción entre herencia e infección en la etiología de scrapie.

1967. Varios investigadores (Alper; Pattison y Griffith), postularon la hipótesis de que scrapie podría ser causado por una proteína modificada, patógena, desprovista de ácidos nucleicos y con capacidad de autorreplicación.

1982. Stanley Prusiner Nobel de Medicina, 1997) propuso al **prion** (definido por él como “proteinaceous infectious particles”, desprovisto de ácidos nucleicos).

Prusiner contribuyó decisivamente al conocimiento de de la estructura molecular y patogenia de los priones.

1985. B Oesch *et al* demostraron la existencia del gen que codifica la proteína priónica.

1986. GAH Wells describió primeros casos de BSE, causado por canibalismo industrial en el Reino Unido.

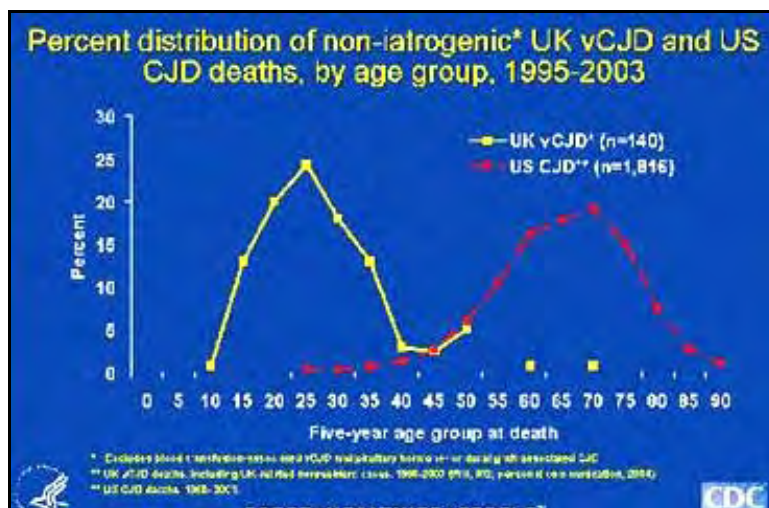
SIGNOS CLÍNICOS

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD)

Los signos más frecuentes son: deterioro intelectual, demencia, alteraciones visuales, mioclonia, y pérdida progresiva del control de los movimientos voluntarios, del tono muscular, así como del equilibrio y la coordinación.

En forma clásica, 60% pacientes muestran registro típico del EEG (un ciclo trifásico/seg; sens 67% especific 86%), que no se observa en pacientes con vCJD.

Resonancia magnética, imagen positiva en núcleos pulvinares (tálamo) en 75% de casos con vCJD.



Mientras que CJD clásico se observa en adultos, la vCJD se presenta jóvenes

Encefalopatía espongiforme bovina (EEB; BSE en inglés)

Los signos cardinales, según el Prof. Braun (Zurich), son:

1. **Hipersensibilidad** a la manipulación de cabeza y cuello
2. **Trastornos en el comportamiento** (nerviosismo, agresividad, posturas anormales)
3. **Trastornos en la locomoción** (incoordinación, dificultad para levantarse)

Los detalles de esta enfermedad serán tratados en el *Manual de Ganadería Lechera*.

Riesgos potenciales de BSE para la salud pública

1. La habilitación de plantas procesadoras de animales de matanza para la producción de harinas para consumo animal
2. Importación de productos de riesgo potencial de países con BSE o Scrapie:
 - ◆ Vacunas producidas con tejido ovino
 - ◆ Catgut (de ovino o bovino)
 - ◆ Suero fetal bovino
 - ◆ Sustitutos lácteos de países con BSE

DIAGNÓSTICO POST MORTEM

Histopatología

El examen histopatológico del cerebro sigue siendo el principal método de diagnóstico de las SE. En el caso de BSE el examen se centra en el bulbo raquídeo.

Mediante coloración simple de H&E se observa el estado esponjoso de la materia gris.

Otro método consiste en la observación con microscopio electrónico de SAF en tejido cerebral.

Inmuno-citoquímica (o inmuno-histoquímica)

Se utilizan anticuerpos mono- y policlonales en láminas parafinadas de secciones escogidas del SNC para la identificación de depósitos de priones. Esta técnica puede ser interferida por la presencia de placas de amiloide de tipo Alzheimer.

Western blot en tejidos

Utiliza un homogenizado de tejidos cerebrales y tiene una sensibilidad de 95.4% y especificidad de 98.9% cuando se compara con inmunohistoquímica e histopatología.

Mediante esta técnica se detectan 4 bandas de electroforesis, que reflejan el nivel de glicolización de la PrP. El patrón de las bandas es característico para PrPsc y polimorfismo en el codon 129.

Las bandas 1 y 2 son típicas para formas esporádicas de CJD, la banda 3 para formas iatrogénicas de CJD y la banda 4 es específica para la v-CJD, para BSE y para otros casos atribuidos a infecciones por priones de BSE (gatos y especies de zoológico). Estos resultados constituyen una prueba adicional de la relación que parece existir entre la BSE y la vCJD.

Otro grupo de investigación observó discrepancias en el patrón de las bandas 1 y 2. Se comprobó que había una alteración en el patrón de glicolización causada por la presencia o ausencia de iones metálicos en las proteínas priónicas asociadas a dichas bandas. Pero la presencia o ausencia de iones metálicos no afectó los patrones de las bandas 3 y 4.

Lesiones

Sustancia amiloide

En muchas encefalopatías espongiformes se puede observar con coloración de rojo Congo partículas abastoadas en las neuronas con características de sustancia amiloide y también francas *placas de amiloide*.

Al microscopio electrónico se observan como fibrillas o **SAF (fibrillas asociadas a scrapie)**.

La PrPsc forma agregados insolubles que constituyen los depósitos de amiloide y que dan lugar a las SAF.

Las **sustancias amiloides** son cuerpos *polisacárido-proteicos* complejos de diferente composición química, con frecuencia *glucoproteínas*, que poseen idénticas características tintoriales y la misma estructura morfológica (fibrillas proteínicas de 100 Å de diámetro, de *conformación beta plana*); también son - como los priones - insolubles y bastante resistentes a proteólisis.

Espongiosis

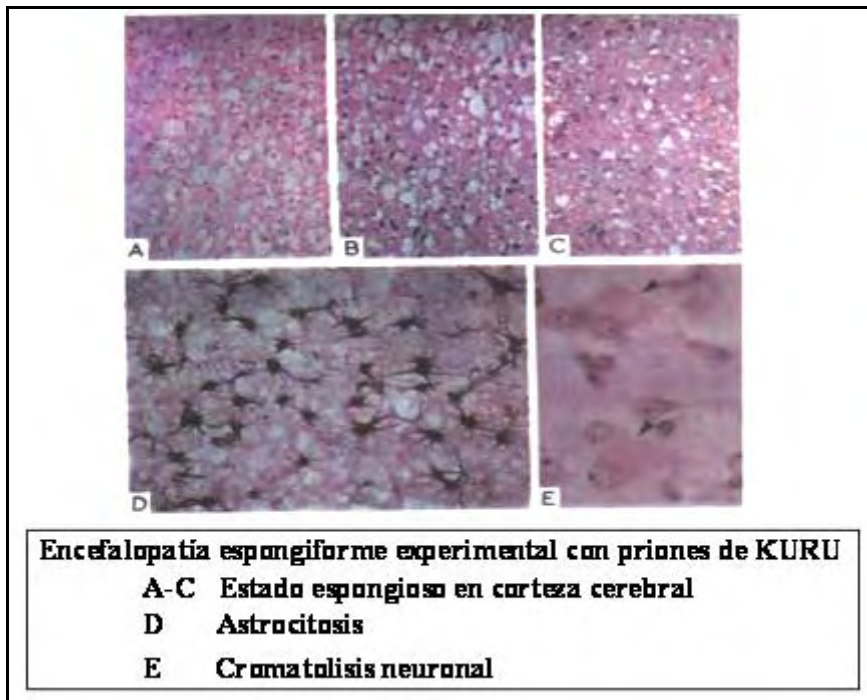
Se observa en la **sustancia gris** en determinadas áreas del SNC causada por *vacuolización intracitoplasmática* de las **neuronas** y del **neurópilo**.

También se observa *espongiosis de la sustancia blanca*, y puede ser prevalente en algunos casos.

Otras lesiones

Hay pérdida de neuronas y *astrogliosis*.

Se ha llegado a la conclusión de que diferentes cepas de priones tienen un patrón de distribución peculiar de las lesiones cerebrales que producen y que se pueden detectar mediante análisis computarizado de imágenes, que les otorgan un sello de identidad de gran utilidad diagnóstica.



Algunas lesiones microscópicas de *Kuru*

Volver a: [Enf. infecciosas de los bovinos en general](#)