

ENFERMEDADES POR PRIONES

Carlos Pacífico (1) y Jorge Miguel Galotta (2). 2002. Rev. de la Facultad de Ciencias Agrarias UCA, Vol. 20.

1) Profesor Titular de Sanidad Animal. Laboratorio de Sanidad Animal. Facultad de Ciencias Agrarias. Universidad Católica Argentina, Bs. As.

2) Profesor Adjunto de Anatomía I y II. Facultad de Ciencias Veterinarias. UBA. Bs.As.

www.produccion-animal.com.ar

Volver a: [Enf. Infecciosas comunes a varias especies](#)

RESUMEN

Enfermedades por Priones: Las enfermedades por priones (TSEs en inglés) son un conjunto de enfermedades neurodegenerativas, de curso fatal, en los animales y en el hombre. Los síntomas clínicos incluyen pérdida de la coordinación motora y demencia en la fase final de la enfermedad. La aparición en Gran Bretaña, en 1995, de una nueva enfermedad prionica en humanos, llamada variante de CJD y la evidencia experimental que es causada por el mismo agente que causa la encefalopatía espongiforme bovina (BSE), comúnmente conocida como "mal de la vaca loca", estimuló la investigación de estas enfermedades, con resultados novedosos debidos a las características biológicas únicas del agente infeccioso. La etiología de las enfermedades por priones que ocurren naturalmente comprende tanto la transmisión horizontal como la vertical, así como existe una predisposición genética. Los priones están compuestos principalmente o casi totalmente por una isoforma anormal de una glicoproteína normal, PrP. En la hipótesis de la proteína, se propone que esta proteína infecciosa, después de su administración oral o de su inoculación, tiene la capacidad de convertir la proteína normal en una copia de si misma. Esta isoforma anormal se acumula en el sistema nervioso de los animales y de las personas afectadas. Este trabajo examina el mecanismo de diseminación de la enfermedad desde la periferia hasta su ingreso en el sistema nervioso central y la participación de las células foliculares dendríticas en esta neuroinvasión.

Palabras Clave: prion; encefalopatía espongiforme bovina; Scrapie; enfermedades neurodegenerativas.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades causadas por priones son un grupo de enfermedades neurodegenerativas, de curso fatal, que afectan a los animales y a los humanos [1]. Algunas de ellas eran conocidas desde hace muchos años, como el scrapie de las ovejas, y se sabía de su naturaleza infecciosa. Otras, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob [2], [3], [4], [5] o el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker [6], [7] en los humanos fueron conocidas más recientemente y, en general, no se las atribuía a agentes infecciosos o a la posibilidad de un contagio humano-humano.

El descubrimiento de que una de estas enfermedades por priones, la encefalopatía espongiforme bovina (BSE), conocida vulgarmente como "enfermedad de la vaca loca" es transmisible a los humanos, y que hasta el momento 109 personas han fallecido por la contraparte humana de la BSE, denominada variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) [8], [9] ha estimulado la investigación de estas enfermedades, tanto en los animales como en el hombre, con resultados en muchos casos inesperados y cuya síntesis se ofrece en este trabajo.

HISTORIA

Los registros más antiguos de las enfermedades por priones corresponden a las observaciones efectuadas a mediados del siglo XVIII sobre una enfermedad que afectaba a las ovejas en muchos países de Europa y que por sus síntomas se denomina "scrapie" en Inglaterra, "traberkrankheit des Schafes" en Alemania, o "la tremlante du mouton" en Francia [10]. Esta enfermedad, de la cual la Argentina es país libre, se caracteriza por un desarrollo lento y progresivo que termina con la muerte del animal. Sus síntomas incluyen prurito (scrapie), incoordinación motora, temblores (traberkrankheit des Schafes), rechinar de dientes (la tremlante du mouton) y debilidad progresiva [11]. A partir de 1936 los trabajos de Cuillé y Chelle [12] demostraron el carácter contagioso de la enfermedad y su largo período de incubación. Trabajos posteriores demostraron la transmisión del "scrapie" a otras especies (cabra [13], visón [14], ratón [15], rata [16], hámster [17]). Es interesante notar que los visones contagiados experimentalmente con "scrapie" presentaron una sintomatología similar a la encefalopatía transmisible del visón, que es propia de este animal.

En 1959, Hadlow [18] relaciona el "scrapie" con una rara enfermedad endémica de los nativos de Nueva Guinea, kuru. Algunos años más tarde, Gajdusek y sus colaboradores [19], [20] contagian experimentalmente a los chimpancés, comprobando la transmisibilidad de la enfermedad.

Poco después, Gibbs y colaboradores [21] contagian la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (CJD) a los chimpancés. En los años siguientes distintas encefalopatías fueron transmitidas experimentalmente a los animales y son clasificadas entonces como encefalopatías espongiformes transmisibles (TSEs). Son ejemplos el síndrome

de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) en los humanos [22], [23], [24], [25], la encefalopatía transmisible en el visón [26], o encefalopatías de cérvidos silvestres ("chronic wasting disease" o CWD) [27], [28].

Curiosamente, durante la última década se descubren nuevas formas de encefalopatías espongiformes transmisibles. Ellas son la encefalopatía espongiforme bovina (BSE) [29], la encefalopatía espongiforme en el gato [30], [31] y encefalopatías espongiformes en el nyala [32], el ciervo eland [33], el oryx de Arabia y el kudu [34]. De estas nuevas TSEs, la encefalopatía espongiforme bovina es la de mayor publicidad al demostrarse su transmisión al hombre como vCJD.

ETIOLOGÍA Y CARACTERIZACIÓN DE LAS ENFERMEDADES POR PRIONES

La etiología de las enfermedades por priones comprende tanto la transmisión horizontal (individuo-individuo) como la vertical (madre-hijo), así como la existencia de una predisposición genética. Sin embargo, en muchos de los casos la etiología permanece incierta.

Tienen en común un prolongado tiempo de incubación que puede ser de meses a décadas según la enfermedad. Clásicamente, para el scrapie en la oveja el período de incubación es de 2 a 4 años [35], [36], para la BSE en la vaca es de 3 a 6 años [37], [38], [39] y para el hombre más de 10 años.

La sintomatología clínica incluye incoordinación motora y, en el hombre, alteraciones mentales seguida de demencia. Una vez que aparecen los primeros síntomas, el desenlace fatal de la enfermedad ocurre en unos pocos meses.

La típica imagen histopatológica muestra astrogliosis y vacuolización o espongiosis del citoplasma de las neuronas, en ocasiones acompañado por la formación de depósitos amiloides (en las formas lentas). En 1980 se estableció que el elemento característico de todas estas enfermedades es la acumulación de una isoforma anormal de la proteína prion en el tejido nervioso de los sujetos enfermos, tanto animales como humanos.

HIPÓTESIS DEL PRION

El término "prion" es usado para describir el agente infeccioso responsable de las encefalopatías espongiformes transmisibles. La palabra deriva de "proteinaceous infectious particle", definición propuesta por Stanley B. Prusiner [40]. Los priones están compuestos principalmente o en su totalidad por una isoforma anormal de una proteína celular normal. Esta proteína priónica celular o PrP^c [41] está presente en distintos tejidos, como las fibras musculares, los linfocitos, pero particularmente es abundante en el tejido nervioso. En los sujetos enfermos se observa la presencia de una isoforma anormal, llamada "scrapie prion protein" (PrP^{Sc}) o "BSE prion protein" (PrP^{BSE}), según sea el caso. Esta proteína anormal proviene de la modificación de la proteína normal o PrP^c. Las dos proteínas, la isoforma aberrante y la normal, difieren en su estructura espacial, pero también en su distinta resistencia al ataque por las enzimas digestivas; mientras la PrP^c es digerida, la PrP^{Sc}/PrP^{BSE} no se ve afectada por los jugos digestivos.

De acuerdo con la hipótesis del prion, una infección comienza con la ingestión o la inoculación de la isoforma aberrante, PrP^{*}, la cual promueve la conversión de la proteína normal, PrP^c, en proteína anormal, PrP^{Sc}. La recién formada proteína anormal produce la conversión de más proteína normal, en la isoforma aberrante, disparando una reacción en cadena con acumulación de PrP^{Sc} (Fig. 1).

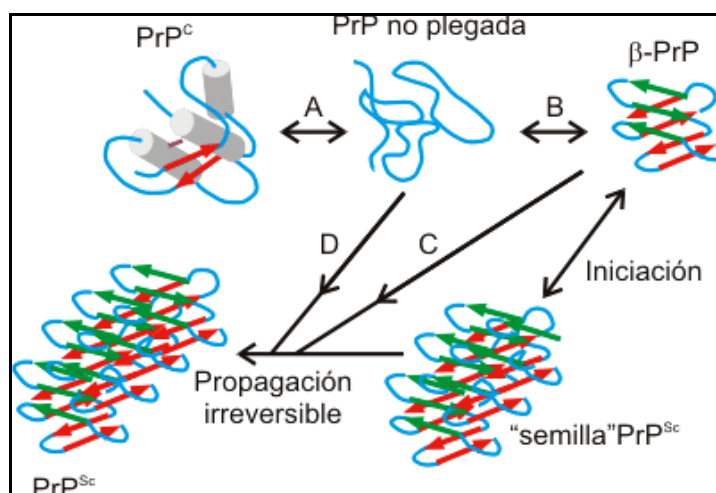


Fig. 1- Mecanismo posible de propagación priónica. Las isoformas celulares alfa- helice de la proteína priónica (PrP^c) pasan a través de un estado "no plegado" (A) a otro en el que se repliegan en forma beta -plegada, beta-PrP (B). Esta isoforma beta- PrP tiende a la agregación en concentraciones salinas fisiológicas. La replicación prionica puede requerir un tamaño crítico de esta isoforma aberrante que actúe como semilla para la agregación de más monómeros de beta-PrP o de PrP no plegada, proceso que tiene lugar de manera irreversible.

NATURALEZA DE LA PROTEINA PRIÓNICA

Las preparaciones purificadas del agente infeccioso, o prión, contenían una proteína de 27-30 kDa resistente al ataque por proteasas. Fue llamada PrP 27-30, y se observó su acumulación en el tejido nervioso de los enfermos con encefalopatía espongiforme [42], [43], [44], [45]. Esta PrP 27-30 deriva de una molécula de mayor tamaño, de 33-35 kDa, y denominada PrP^{Sc} [46].

La forma celular normal o PrP^C es una proteína de 33-35 kDa, sensible al ataque por proteasa. No hay diferencia en la secuencia de aminoácidos entre PrP^{Sc} y PrP^C, por lo que ambas están codificadas por el mismo gen [47], [48]. PrP^{Sc} deriva entonces de PrP^C por un proceso postranduccional [49], [50].

La PrP^C es una proteína de membrana cuyas funciones no están completamente demostradas, pero se han observado alteraciones nerviosas en ratones sin el gen PrP [51]. Por otro lado, ratones homocigotas sin el gen PrP fueron resistentes a la infección experimental por "scrapie", demostrando la necesidad del gen PrP funcional como prerrequisito para la infección y la propagación del prión [52]. Otros estudios establecen que la especificidad de especie para las encefalopatías espongiformes transmisibles reside en el gen PrP [53].

NEUROINVASIÓN

Se denomina neuroinvasión al proceso por el cual los priones migran desde el sitio de inoculación, por ejemplo, el aparato digestivo (ingesta de derivados bovinos contaminados con BSE), hasta el sistema nervioso central donde causan la sintomatología y la alteración histológica clásica de estas enfermedades. Las medidas terapéuticas que se basen en la interrupción de este proceso son de vital importancia por la sospecha de la existencia de personas infectadas por BSE, que se hallan en el período de incubación.

Los datos sugieren que la invasión por el prión se produce en dos etapas (Fig. 2). La primera de ellas (linfoinvasión) comprende el pasaje a través de la mucosa gastrointestinal, aparentemente a nivel de las placas de Peyer del intestino. Las células linfáticas que fagocitan al prión, viajan a otros órganos como el bazo, las tonsilas o los linfonódulos. En esos órganos, que están bien inervados [54], tiene lugar la primera replicación de la isoforma anormal PrP^{Sc}. Para que la infección desde tejidos periféricos tenga éxito, estos deben expresar el gen PrP [55].

En una segunda etapa (neuroinvasión), la PrP^{Sc} asciende retrógradamente por los axones que inervan a estos órganos linfáticos, alcanzado la médula espinal y finalmente al encéfalo. A pesar de ser escasos los datos sobre esta etapa de la propagación del prión, se ha demostrado la utilización de los nervios del sistema nervioso autónomo para la propagación del prión [56], [57].

Ambas etapas dependen de la presencia de linfocitos B [58]. Se postula que su función principal es el mantenimiento de las células dendríticas foliculares del bazo y de los linfonódulos, por la producción de la linfotóxina- β [59]. Es así que la supresión de la producción de la linfotóxina- β detiene la patogénesis periférica del prión [60]. La entrada de los priones en las células dendríticas está facilitada por factores del sistema del complemento [61].

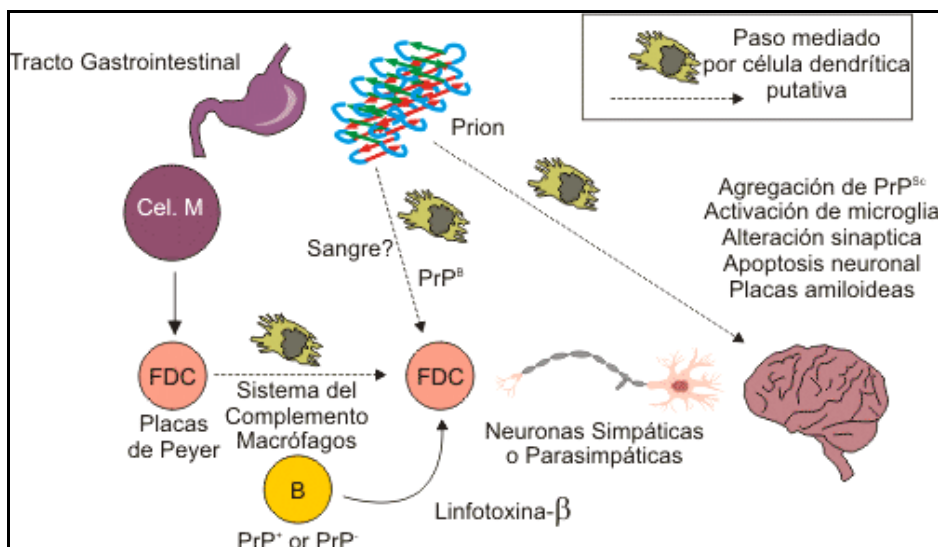


Fig. 2- Algunos aspectos celulares y moleculares de la neuroinvasión priónica. Las enfermedades priónicas tales como el Scrapie se manifiestan como una afección del SNC. Luego de ingresar por la vía digestiva el prion debe atravesar el epitelio intestinal, probablemente a través de las células M. Antes de llegar al cerebro ellos colonizan varios órganos.

Los experimentos de Aucouturier y colaboradores, indican que las células dendríticas foliculares aisladas de bazo de ratones infectados pueden inducir la enfermedad cuando son inyectados intravenosamente en ratones inmunodeficientes *Rag-1⁺*, sugiriendo a las células dendríticas como posible ruta para la neuroinvasión.

También son posibles otras formas de invasión. La vía sanguínea es una posibilidad cierta, como lo demuestra la infección experimental de BSE, por transfusión de oveja-oveja [62]. En el hombre se especula sobre la posibilidad de la transmisión de la vCJD u otras TSEs a través de las transfusiones de sangre. En EEUU, se ha prohibido la donación de sangre de ciudadanos ingleses como medida preventiva, debido a la falta de kits para detectar PrP^{Sc} en sangre.

Aucouturier y sus colaboradores [63] investigaron la participación de las células dendríticas en la neuroinvasión. En este trabajo, la inyección intravenosa de células dendríticas de ratones infectados por scrapie produce la enfermedad en ratones B- and T-cell deficient Rag-1^{-/-}, sin necesidad de la primera etapa de propagación o linfoinvasión. Sin embargo, no es concluyente que las células dendríticas transportan los priones desde las células M de las placas de Peyer del intestino, hasta el sistema nervioso en las infecciones naturales. Posiblemente, estén involucradas en la transferencia de los priones de las células foliculares dendríticas a las terminaciones simpáticas en los órganos linfáticos.

En resumen, este mecanismo es muy complejo; y a pesar de que los órganos linfáticos principales (bazo, tonsilas, linfonódulos) muestran acumulación temprana de priones, y además se demostró la participación de los linfocitos B y de las células foliculares dendríticas en la propagación de los priones; probablemente la entrada al sistema nervioso central también ocurra a través de los nervios periféricos utilizando un mecanismo PrP^c dependiente [64].

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Aguzzi, A., Montrasio, F., and Kaeser, P.S. (2001). Prions: health scare and biological challenge. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2:118-126.
- [2] Creutzfeldt, H. G. (1920). *Z. Gesamte Neurol. Psychiatr.* 57, 1-18.
- [3] Jakob, A. (1921). Über eine eigenartige Erkrankung des Zentral-Nervensystems mit bemerkenswertem anatomischem Befunde (spastische pseudosklerotische Encephalomyelopathie mit disseminierenden Degenerationsherden). *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 70, 132-146.
- [4] Jakob, A. (1921). Über eine eigenartige Erkrankung des Zentral-Nervensystems mit bemerkenswertem anatomischem Befunde (spastische pseudosklerotische Encephalomyelopathie mit disseminierenden Degenerationsherden). *Z. Gesamte Neurol. Psychiatr.* 64, 147-228.
- [5] Jakob, A. (1921). Über eine der multiplen Sklerose nahestehenden Erkrankung des Zentral-Nervensystems (spastische Pseudosklerose) mit bemerkenswertem anatomischem Befunde. *Med. Klin.* 13, 372-376.
- [6] Gerstmann, J. (1928). Über ein noch nicht beschriebenes Reflexphänomen bei einer Erkrankung des zerebellären Systems. *Wien. Med. Wochenschr.* 78, 906-908.
- [7] Gerstmann, J., Sträussler, E., and Scheinker, I. (1936). Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems. Zugleich ein Beitrag zur Frage des vorzeitigen lokalen Alterns. *Z. Gesamte Neurol. Psychiatr.* 154, 736-762.
- [8] Weissmann, C., and Aguzzi, A. (1997). Bovine spongiform encephalopathy and early onset variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* 7:695-700.
- [9] Will, R.G. et al. (2000). Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann. Neurol.* 47:575-582.
- [10] McGowan JP. (1922). Scrapie in sheep. *Scott. J. Agric.* 5:365-75.
- [11] Beer, J. (1987). Enfermedades infecciosas de los animales domésticos. Tomo I. Editorial Acribia. Zaragoza. España.
- [12] Cuillé, J., and Chelle, C. L. (1936). La maladie dite tremblante du mouton, est-elle inoculable? *C. R. Seances Acad. Sci. (Paris)* 203, 1552-1554.
- [13] Cuillé, J., and Chelle, P. L. (1939). Experimental transmission of trembling to the goat. *C. R. Seances Acad. Sci.* 208, 1058-1060.
- [14] Chandler, R. L. (1961). Encephalopathy in mice produced by inoculation with scrapie brain material. *Lancet* 1, 1378-1379.
- [15] Chandler, R. L. (1963). Experimental scrapie in the mouse. *Res. Vet. Sci.* 4, 276-285.
- [16] Chandler, R. L., and Fisher, J. (1963). Experimental transmission of scrapie to rats. *Lancet* 2, 1165.
- [17] Zlotnik, I. (1963). Experimental transmission of scrapie to golden hamsters. *Lancet* 2, 1072.
- [18] Hadlow, W. J. (1959). Scrapie and kuru. *Lancet* 2, 289-290.
- [19] Gajdusek, D. C., Gibbs, C. J. J., and Alpers, M. P. (1966). Experimental transmission of a kuru-like syndrome in chimpanzees. *Nature* 209, 794-796.
- [20] Gajdusek, D. C., Gibbs, C. J. J., and Alpers, M. (1967). Transmission and passage of experimental 'kuru' to chimpanzees. *Science* 155, 212-214.
- [21] Gibbs, C. J. J., Gajdusek, D. C., Asher, D. M., Alpers, M. P., Beck, E., Daniel, P. M., and Matthews, W. B. (1968). Creutzfeldt-Jakob disease (subacute spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 161, 388-389.
- [22] Tateishi, J., Ohta, M., Koga, M., Sato, Y., and Kuroiwa, Y. (1979). Transmission of chronic spongiform encephalopathy with kuru plaques from humans to small rodents. *Ann. Neurol.* 5, 581-54.
- [23] Masters, C. L., Gajdusek, D. C., and Gibbs, C. J. J. (1981). Creutzfeldt-Jakob disease virus isolations from the Gerstmann-Sträussler syndrome with an analysis of the various forms of amyloid plaque deposition in the virus-induced spongiform encephalopathies. *Brain* 104, 559-588.

- [24] Tateishi, J., Kitamoto, T., Hashiguchi, H., and Shii, H. (1988). Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease: immunohistological and experimental studies. *Ann. Neurol.* 24, 35-40.
- [25] Tateishi, J., Kitamoto, T., Doh, u. K., Sakaki, Y., Steinmetz, G., Tranchant, C., Warter, J. M., and Heldt, N. (1990). Immunochemical, molecular genetic, and transmission studies on a case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome. *Neurology* 40, 1578-1581.
- [26] Burger, D., and Hartsough, G. R. (1965). Encephalopathy of mink. II Experimental and natural transmission. *J. Infect. Dis.* 115, 393-399.
- [27] Williams, E. S., and Young, S. (1980). Chronic wasting disease of captive mule deer: a spongiform encephalopathy. *J. Wildl. Dis.* 16, 89-98.
- [28] Williams, E. S., and Young, S. (1982). Spongiform encephalopathy in a Rocky Mountain Elk. *J. Wildl. Dis.* 18, 465-471.
- [29] Wells, G. A., Scott, A. C., Johnson, C. T., Gunning, R. F., Hancock, R. D., Jeffrey, M., Dawson, M., and Bradley, R. (1987). A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet. Rec.* 121, 419-420.
- [30] Wyatt, J. M., Pearson, G. R., Smerdon, T., Gruffydd-Jones, T. J., and Wells, G. A. H. (1990). Spongiform encephalopathy in a cat. *Vet. Rec.* 126, 513.
- [31] Wyatt JM, Pearson GR, Smerdon TN, Gruffydd-Jones TJ, Wells GAH, Wilesmith JW. (1991). Naturally occurring scrapie-like spongiform encephalopathy in five domestic cats. *Vet. Rec.* 129:233-36
- [32] Jeffrey, M., and Wells, G. A. (1988). Spongiform encephalopathy in a nyala (*Tragelaphus angasi*). *Vet. Pathol.* 25, 398-9.
- [33] Fleetwood, A. J., and Furley, C. W. (1990). Spongiform encephalopathy in an eland. *Vet. Rec.* 126, 408-409.
- [34] Kirkwood, J. K., Wells, G. A., Wilesmith, J. W., Cunningham, A. A., and Jackson, S. I. (1990). Spongiform encephalopathy in an arabian oryx (*Oryx leucoryx*) and a greater kudu (*Tragelaphus strepsiceros*). *Vet. Rec.* 127, 418-420.
- [35] Stamp, J. T. (1962). Scrapie: a transmissible disease of sheep. *Vet. Rec.* 74, 357-362.
- [36] Dickinson, A. G., Young, G. B., Stamp, J. T., and Renwick, C. C. (1964). A note on the distribution of scrapie in sheep of different ages. *Anim. Prod.* 6, 375-377.
- [37] Wilesmith, J. W., Wells, G. A., Cranwell, M. P., and Ryan, J. B. (1988). Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies. *Vet. Rec.* 123, 638-644.
- [38] Wilesmith, J. W., Hoinville, L. J., Ryan, J. B., and Sayers, A. R. (1992). Bovine spongiform encephalopathy: aspects of the clinical picture and analyses of possible changes 1986-1990. *Vet. Rec.* 130, 197-201.
- [39] Wilesmith, J. W., Ryan, J. B., Hueston, W. D., and Hoinville, L. J. (1992). Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological features 1985 to 1990. *Vet. Rec.* 130, 90-4.
- [40] Prusiner, S. B. (1982). Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 216, 136-144.
- [41] Prusiner SB. (1991). Molecular biology of prion diseases. *Science* 252:1515-22
- [42] Bolton, D. C., McKinley, M. P., and Prusiner, S. B. (1982). Identification of a protein that purifies with the scrapie prion. *Science* 218, 1309-1311.
- [43] McKinley, M. P., Bolton, D. C., and Prusiner, S. B. (1983). A protease-resistant protein is a structural component of the scrapie prion. *Cell* 35, 57-62.
- [44] Prusiner, S. B., Groth, D. F., Bolton, D. C., Kent, S. B., and Hood, L. E. (1984). Purification and structural studies of a major scrapie prion protein. *Cell* 38, 127-134.
- [45] Gabizon, R., McKinley, M. P., Groth, D., and Prusiner, S. B. (1988). Immunoaffinity purification and neutralization of scrapie prion infectivity (published erratum appears in *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989 Feb; 86(4):1223. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85, 6617-6621.
- [46] Oesch B, Westaway D, Walchli M, McKinley MP, Kent SB, et al.1985. A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell* 40:735-46.
- [47] Oesch, B., Westaway, D., Walchli, M., McKinley, M. P., Kent, S. B., Aebersold, R., Barry, R. A., Tempst, P., Teplow, D. B., Hood, L. E., Prusiner, S. B., and Weissmann, C. (1985). A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell* 40, 735-746.
- [48] Basler, K., Oesch, B., Scott, M., Westaway, D., Walchli, M., Groth, D. F., McKinley, M. P., Prusiner, S. B., and Weissmann, C. (1986). Scrapie and cellular PrP isoforms are encoded by the same chromosomal gene. *Cell* 46, 417-428.
- [49] Borchelt DR, Scott M, Taraboulos A, Stahl N, Prusiner SB. 1990. Scrapie and cellular prion proteins differ in their kinetics of synthesis and topology in cultured cells. *J. Cell Biol.* 110:743-52.
- [50] Caughey B, Raymond GJ. (1991). The scrapie-associated form of PrP is made from a cell surface precursor that is both protease- and phospholipase-sensitive. *J. Biol. Chem.* 266:18217-23.
- [51] Suehiro Sakaguchi y Cols. (1996) Loss of cerebellar Purkinje cells in aged mice homoizogous for a disrupted PrP gene. *Nature* vol. 380: 528-531.
- [52] Büeler, H., Fischer, M., Lang, Y., Bluethmann, H., Lipp, H. P., DeArmond, S. J., Prusiner, S. B., Aguet, M., and Weissmann, C. (1992). Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell-surface PrP protein. *Nature* 356, 577-82.
- [53] Scott, M., Groth, D., Foster, D., Torchia, M., Yang, S. L., DeArmond, S. J., and Prusiner, S. B. (1993). Propagation of prions with artificial properties in transgenic mice expressing chimeric PrP genes. *Cell* 73, 979-88.
- [54] Elenkov, I. J.; Wilder, R. L.; Chrousos, G. P. and Vizi, E. S. (2000). The Sympathetic NerveAn Integrative Interface between Two Supersystems: The Brain and the Immune System. *Pharmacological reviews.* Vol. 52, Issue 4, 595-638, December 2000.
- [55] Kaeser, P.S., Klein, M.A., Schwarz, P., and Aguzzi, A. (2001). Efficient lymphoreticular prion propagation requires prp(c) in stromal and hematopoietic cells. *J. Virol.* 75:7097-7106.

- [56] Beekes, M., McBride, P.A., and Baldauf, E. (1998). Cerebral targeting indicates vagal spread of infection in hamsters fed with scrapie. *J. Gen. Virol.* 3:601-607.
- [57] Glatzel, M., Heppner, F.L., Albers, K.M., and Aguzzi, A. (2001). Sympathetic innervation of lymphoreticular organs is rate-limiting for prion neuroinvasion. *Neuron.* 31:25-34.
- [58] Klein, M.A. (1997). A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie. *Nature.* 390:687-690.
- [59] Klein, M.A. et al. (1998). PrP expression in B lymphocytes is not required for prion neuroinvasion. *Nat. Med.* 4:1429-1433.
- [60] Montrasio, F. et al. (2000). Impaired prion replication in spleens of mice lacking functional follicular dendritic cells. *Science.* 288:1257-1259
- [61] Klein, M.A. et al. (2001). Complement facilitates early prion pathogenesis. *Nat. Med.* 7:488-492.
- [62] Houston, F., Foster, J.D., Chong, A., Hunter, N., and Bostock, C.J. (2000). Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet.* 356:999-1000.
- [63] Aucouturier, P. et al. (2001). Infected splenic dendritic cells are sufficient for prion transmission to the CNS in mouse scrapie. *J. Clin. Invest.* 108:703-708.
- [64] Aguzzi, A. (2001). Peripheral prion pursuit *J Clin Invest*, September 2001, Volume 108, Number 5, 661-662.

Volver a: [Enf. Infecciosas comunes a varias especies](#)