

Novedades sobre la química y sus ciencias afines. En esta ocasión con dos contribuciones a la divulgación científica en relación con los premios Nobel otorgados en 1997.

La historia de los priones, de película

## De las vacas locas a las vacas sagradas\*

Por Javier Cruz

La historia del Premio Nobel de Stanley Prusiner tiene todos los elementos de una película dominguera para toda la familia. Empieza con el joven Prusiner, médico internista hace 25 años, sufriendo la muerte de una paciente afectada por el mal de Creutzfeldt-Jakob (CJ), insoportable enfermedad neurodegenerativa para la cual no se conocía ni cura, ni tratamiento, ni se tenía idea siquiera de sus causas.

Prusiner, horrorizado, se propone hallarlas, y pronto cree haberlo logrado. La enfermedad, postula, no es el resultado de un virus ni de una bacteria ni sólo de una mutación genética, sino de un nuevo elemento en la bichología patológica humana: los priones, proteínas medio descartadas que se dedican a hacer agujeros en los cerebros que las alojan. El resultado inapelable: demencia.

Pero la comunidad médica establecida rechaza la idea del novato como producto de un arrojado de juventud. Abundan las objeciones y el poco caso.

Prusiner persevera. Durante dos décadas persevera, haciendo muchos experimentos y muy poco ruido. Hacia el quinto rollo de la proyección ha conseguido apilar tal cantidad de evidencia en favor de su herética hipótesis, que el número de conversos sobrepasa al de los ortodoxos. A eso ayuda, además, el inesperado estallido de una insólita epidemia de vacas locas, con la consecuente intoxicación de los habitantes de un país demasiado laxo en sus normas sanitarias. Donde nadie es capaz de hallar al virus responsable, Prusiner exhibe una teoría que explica cómo los priones son capaces de volver dementes a las pobres bestias.

Al final, por supuesto, las vacas sagradas de la ciencia terminan por darle la razón al visionario de las vacas locas, y le dan más: la fama, el dinero y la alcurnia intelectual del Premio Nobel.

### Véala en versión sin cortes

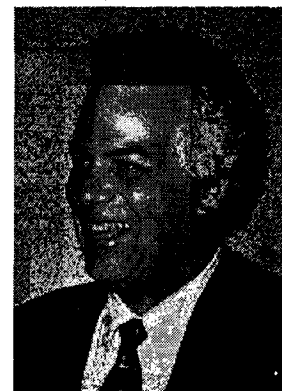
Lo que la película dominguera no mostraría son los detalles del notable proceso de acumulación de evidencias por el que Prusiner —y con él un número amplísimo de investigadores de todo el orbe, en múltiples proyectos de colaboración— hubo de pasar a un ritmo más lento que el de un guión de Tarkowski.

El propio galardonado los expuso en un estupendo artículo publicado por *Scientific American* en 1995, cuya lectura hace pensar en un libro de texto sobre cómo levantar una teoría novísima y arrojada, derruyendo en el camino un par de pilares fundamentales de la biología.

“Hace 15 años provoqué una buena dosis de escepticismo cuando propuse que los agentes infecciosos causantes de ciertos desórdenes degenerativos del sistema nervioso central, podrían consistir de proteínas y nada más”, inicia el artículo. Y eso bastó para irritar a los ortodoxos. “En ese entonces, la noción era herética. El dogma sostenía que los portadores de enfermedades transmisibles requerían material genético para establecer una infección en un huésped”.

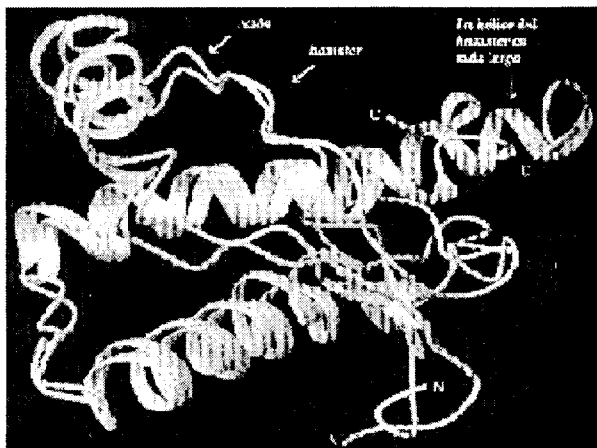
Pero los dogmas no explicaban satisfactoriamente la evolución de enfermedades neurodegenerativas —inevitablemente mortales— como el CJ de la paciente de Prusiner, ni otras parecidas en animales, como el *scrapie*, que afecta ovejas y cabras, volviéndolas descoordinadas e irritables, y provocándoles ataques de comezón tales que las bestias rascan y rascan (*scrape*, en inglés) al punto de arrancarse la lana y hasta el cuero cabelludo.

La medicina veterinaria sabía ya que los cerebros de los animales víctimas de *scrapie* presentan regiones en que la muerte de numerosas neuronas deja al tejido poroso, como una esponja, y que a veces se encuentran también deposiciones de proteínas en forma de placas. Cuando Prusiner reconoció ambos signos en la autopsia de su paciente, comprendió en seguida que debía haber alguna relación entre el *scrapie* y el mal de Creutzfeldt-Jakob.



Stanley Prusiner, Premio Nobel de Medicina 1997.

\* Este trabajo apareció publicado en el diario *Reforma*, de la ciudad de México, el 9 de octubre de 1997, página 2C. Se reproduce con autorización del periódico y del autor.



La creencia generalizada era que la causa de estas enfermedades eran virus de muy lenta incubación, pues se presentaban en pacientes de edad avanzada, y en proporción de uno en un millón, entre los humanos.

Pero algo no funcionaba. No sólo era que nadie había podido aislar al supuesto virus, sino que ninguna de sus trazas aparecía por ningún lado: no había ni inflamación ni aumento de los glóbulos blancos, respuestas típicas a la infección viral.

Y otra cosa: Prusiner no sabía mucho de virología, así que decidió buscar en otra parte.

### No fue el mayordomo

En el curso de su investigación bibliográfica, averiguó que el *scrapie* y el mal de CJ son transmisibles por inyección de extractos de cerebros infectados en cerebros de animales sanos. El agente, virus o lo que fuera, debía estar ahí. Pero además, Prusiner tropezó con “un reporte pasmoso” en el que Tikvah Alper, del Hospital Hammersmith de Londres, “sugería que el agente del *scrapie* podría carecer de ácido nucleico”. O, lo que es lo mismo, de material genético.

Acaso el mayor mérito de la carrera de Prusiner haya sido el tomarse esta posibilidad en serio, y diseñar una estrategia impecable para probarlo. Después de todo, a falta de un agente patógeno aislable, casi cualquier idea era buena, “incluyendo, juguetonamente, el linóleo y la kriptonita”, según el Nobel.

Apenas estableció su laboratorio en la Universidad de California en San Francisco, en 1974, Prusiner comenzó a trabajar en el aislamiento del culpable. Fue un trabajo equiparable a ver crecer la yerba, pues el largo tiempo de incubación en animales de laboratorio exigía unos 200 días de espera para cada experimento. Pero la espera valió la pena: para 1982

podieron producir extractos de cerebro de hamsters consistentes casi exclusivamente de material infeccioso.

Ese fue su primer gran éxito, reconocido, a 15 años de distancia, por el propio Instituto Karolinska de Suecia, en el comunicado de prensa que anunció el Premio: “Toda la evidencia experimental indicaba que el agente se compone de una proteína, y Prusiner la llamó *prión*, un acrónimo derivado de ‘partícula proteínica infecciosa’”. Siendo el prion del *scrapie* la proteína más básica, le dio el nombre de “proteína de prion”, o PrP.

Importa el respaldo de hoy, pues cuando Prusiner ofreció esta hipótesis, “la comunidad científica la recibió con gran escepticismo”, informa el Karolinska, por no decir que la tildaron de ridícula.

No les faltaba razón. Después de todo, si el culpable no era un virus, ni una bacteria, ni un hongo —todos ellos emplean material genético para reproducirse y sobrevivir—, había que responder al menos dos preguntas antes de admitir la alternativa subversiva: ¿De dónde salen los priones? ¿Cómo se multiplican?

Con metodología de relojero, Prusiner dedicó su atención a ambas... por otros muchos años. Respecto del origen de los priones, contaba con alguna pista a partir del conocimiento del Kuru, una horripilante enfermedad neurodegenerativa común en el pueblo Fore, de la Nueva Guinea, y cuyo estudio le valió el Nobel de Medicina en 1976 al estadounidense C. Gajdusek. Entre los Fore, era usual reverenciar a su muertos mediante el rito de guisar su cerebro y comérselo..., con la mala fortuna de que solían estar plagados de priones infecciosos. El mismo mecanismo opera en la epidemia de las “vacas locas”, alimentadas con restos de ovejas infectadas con *scrapie*.

El punto es que el Kuru era adquirible por transmisión del agente infeccioso. Pero, por otro lado, el Cruetzfeldt-Jakob es hereditario, de modo que los priones debían tener también alguna conexión genética. Como, por cierto, no podía ser de otra forma, puesto que los genes, además de transmitir información mediante la herencia, están ahí justamente para sintetizar enzimas y proteínas.

Prusiner se embarcó en la búsqueda de los genes responsables de sintetizar el PrP naturalmente, y los halló, primero en hamsters y luego en ratones. Pero había mucho más, según el comunicado del Karolinska: “En 1984, Prusiner y sus colegas mostraron que el gene del prión se hallaba en todos los animales examinados, incluyendo al ser humano”.

Lo cual significa que todo el reino animal manufactura priones alegremente. ¿Cómo puede, entonces, tenérseles por responsables de la neurodegeneración? ¿Cómo podemos todos cargar proteínas infecciosas, y no infectarnos?

### Una de vampiros

Con algo de humor —el que puede permitirse quien ya sabe la respuesta correcta—, Prusiner presentó la paradoja en *Scientific American* concediendo que “una interpretación de estos hallazgos era que habíamos cometido un terrible error: PrP no tenía nada que ver con las enfermedades. Otra posibilidad era que PrP pudiera ser producido en dos formas, una que generara el mal, y otra que no”.

Naturalmente, éste es el caso, y lo probaron con una elegancia digna de protocolo diplomático. Las proteínas suelen ser reducidas a moléculas menores mediante la acción de enzimas llamadas proteasas. “La clave fue el hecho de que la PrP hallada en cerebros infectados resistía a las proteasas. Sospeché, por tanto, que si existiese una forma normal, inocua de la PrP, ésta debía ser susceptible a la degradación”.

Así fue. A la forma normal la llamaron “prión celular”, o cPrP, y a la infecciosa “prión *scrapie*”, o ScPrP. Más aún, Prusiner pudo demostrar que la forma dañina puede resultar de una mutación mínima en el gene que sintetiza el PrP, explicando así la transmisibilidad hereditaria de ciertas demencias atribuibles a los priones.

Quedaba por modelar el mecanismo de infección por consumo de material infectado, como en el caso del Kuru entre los Fore. Una pieza clave aquí fue el aislamiento del gene productor de cPrP, pues entonces el prión inocuo pudo estudiarse en detalle, y compararse con el infeccioso.

Dos cosas fueron evidentes: la composición química era idéntica, pero la configuración espacial no. La proteína del prión normal se presenta enrollada en forma helicoidal (figura 2), mientras que la del ScPrP es más bien plana, como una placa. Y como en bioquímica toda forma es función, no es descabellado argumentar que esa sola diferencia basta para hacer que una sea infecciosa y la otra no.

El comunicado del Karolinska hace la analogía con el Dr. Jekyll y Mr. Hyde, pero acaso sea más apropiado pensar en una película de Abel Salazar contra los priones vampiros. En efecto, la descripción de Prusiner recuerda la prototípica mordida en el cuello: “La proteína *scrapie* se propaga entrando

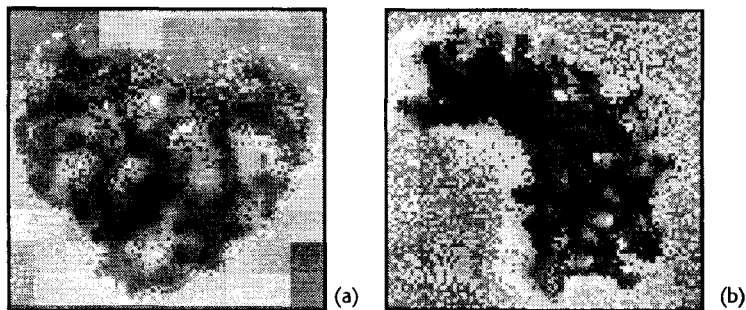


Figura 2. a) Prión celular (cPrP); b) prión *scrapie* (ScPrP).

en contacto con moléculas PrP normales y, de alguna forma, haciendo que se desenrollen y cambien de su conformación usual a la forma *scrapie*”.

De película, vaya.

Aunque, para las escenas del juicio, falta establecer la culpabilidad, y el *modus operandi*.

En este film, el Karolinska es, desde luego, el Jurado. “Para 1992, los investigadores obtuvieron evidencia conclusiva del rol de los priones en la patogénesis de los males cerebrales cuando consiguieron abolir el gene que (produce) PrP en ratones”. Estos animales transgénicos resultaron completamente resistentes a la infección al ser expuestos a preparaciones con los priones *scrapie*. Más aún, “cuando el gene del prion fue reintroducido en estos ratones, otra vez fueron susceptibles a la infección”.

¿Y cómo causan que el cerebro se haga esponja? “La base del mecanismo destructivo aún no está bien entendida”, concede el Karolinska. Pero Prusiner parece nunca carecer de hipótesis: “En cultivo celular, la conversión de PrP normal a la forma *scrapie* ocurre en el interior de las neuronas, luego de lo cual PrP *scrapie* se acumula en vesículas llamadas lisosomas. En el cerebro, es concebible que los lisosomas llenos podrían estallar y dañar a las células”.

La idea es que este proceso, lento pero seguro, termina por matar suficientes neuronas como para que éstas —incapaces de regenerarse— dejen sólo grandes agujeros en un tejido cerebral progresivamente más esponjoso.

### ¡Que venga la secuela!

Esta película no tiene aún un final feliz. Prusiner se llevó el Nobel, cierto, pero ni él ni nadie sabe cómo evitar el esponjamiento cerebral que conduce a la demencia. No obstante, adelanta partes del argumento de la siguiente película. Vaticina el diseño de

compuestos que establezcan a los priones normales, cPrP, evitando que las mordidas de vampiro los conviertan en ScPrP.

O bien, “los médicos podrían considerar terapias antigénicas” —basadas en lo que se hace con los ratones transgénicos— que eliminen los genes productores de PrP. Sin priones normales, los infecciosos no podrían multiplicarse.

Más interesante aún es la afirmación del Karolinska en el sentido de que “hay indicaciones de que el mal de Alzheimer ocurre cuando ciertas proteínas —no priones— sufren un cambio conformacional que conduce a la formación de depósitos o placas en el cerebro”.

¿Podrían las enfermedades por priones conducir a un tratamiento para el Alzheimer? José Segovia, investigador del Cinvestav experto en enfermedades

neurodegenerativas, anuncia un anticlímax: “Estas enfermedades parecen ser muy distintas del Alzheimer, el Parkinson o el mal de Huntington, en las que en algunos casos hay componentes hereditarios”, aunque es cierto que existen similitudes: las neuronas degeneran, los depósitos proteínicos se acumulan en placas y no hay respuestas típicas de una infección viral.

“Éste es un buen argumento”, admite Segovia.

Y con él las vacas sagradas del Karolinska, que pronostican que no sólo las vacas locas saldrán beneficiadas, sino que “los descubrimientos de Prusiner pueden sentar las bases para entender los mecanismos biológicos de otras demencias, como el Alzheimer, y para el desarrollo de nuevos tipos de estrategias de tratamiento médico”.

No se lo pierda.

