



---

Flores Herrera O, Rendón Huerta E, Velázquez López I, Oria Hernández J (eds). **Mensaje Bioquímico, Vol XXX**. Depto Bioquímica, Fac Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Cd Universitaria, México, DF, MÉXICO. (2006).

(<http://bq.unam.mx/mensajebioquimico>)

(ISSN-0188-137X)

---

## PROTEINAS DE PRION: DE LA PATOGÉNESIS A LA FUNCIÓN

Edward Málaga-Trillo y Gonzalo P. Solís  
Departamento de Neurobiología del Desarrollo, Facultad de Biología  
Universidad de Konstanz, 78457 Konstanz, Alemania  
[Edward.Malaga@uni-konstanz.de](mailto:Edward.Malaga@uni-konstanz.de)

### Abstract

*The prion protein (PrP) is a membrane-anchored glycoprotein normally present in all vertebrates. Under unusual circumstances, it can undergo structural transformation and become the sole constituent of prions, a unique class of infectious agent devoid of nucleic acid. Prions are the cause of a group of lethal neurodegenerative disorders that include Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in humans and bovine spongiform encephalopathy (BSE) or "mad cow disease". Much is known about PrP's pathogenic properties; however, its natural role remains elusive despite extensive characterization of its biochemical and cellular properties. Here we review prion diseases and their molecular basis, as well as the evolution and function of prion proteins. We include work carried out in our laboratory, particularly our analysis of PrP loss-of-function phenotypes in the zebrafish and the heterologous expression of various vertebrate PrPs in zebrafish, mouse and Drosophila cells. Our data show that an evolutionarily conserved function of all vertebrate PrPs is the establishment of homotypic trans-interactions between neighboring cells, thus mediating cell contact formation and signaling via lipid rafts.*

**Keywords:** prion proteins; transmissible spongiform encephalopathies; neurodegenerative diseases; species barrier; molecular evolution; zebrafish.

---

### Introducción

Se denomina priones a las partículas infecciosas causantes de un grupo de enfermedades neurodegenerativas conocidas como "Encefalopatías Espongiformes Transmisibles" (EET). Todas las EETs descritas hasta ahora son mortales y afectan a mamíferos, comprometiendo al sistema nervioso luego de largos períodos de incubación que pueden llegar a durar años o incluso décadas. El término "prión" deriva del acrónimo "proin"

(proteinaceous infectious particle), y fue acuñado por Stanley B. Prusiner, ganador del premio Nobel 1997 por haber descubierto dichos patógenos. Uno de los aspectos más sobresalientes y controvertidos del trabajo de Prusiner fue su hallazgo de que, a diferencia de los virus y las bacterias, los priones son patógenos de naturaleza exclusivamente proteica. Por lo tanto, al ser entidades biológicas carentes de genoma y capaces de replicarse en ausencia de ácidos nucleicos, los priones parecían contradecir los dogmas de la biología moderna.

Prusiner también halló que los priones estaban compuestos de una sola proteína, conocida como “proteína de príon” (PrP) y codificada en el genoma del huésped. La PrP normalmente está presente en las membranas de neuronas y otros tipos celulares pero puede transformarse y asumir una estructura terciaria patogénica que es capaz de multiplicarse exponencialmente al entrar en contacto con PrP normales e inducir su transformación en cadena. La agregación de PrPs transformadas trae como consecuencia la formación de partículas infecciosas -priones- con propiedades altamente neurotóxicas. Así, el daño cerebral y neurodegeneración propias de las EETs están estrechamente ligados a desórdenes estructurales en las PrPs, los cuales pueden ser transmitidos por contagio, heredados, o incluso aparecer espontáneamente.

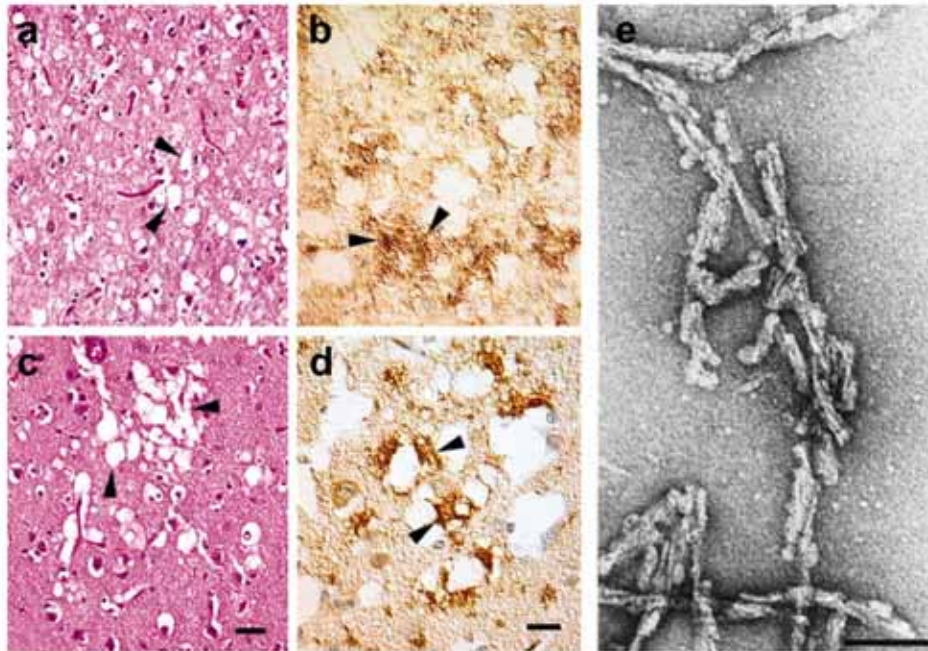
La biología de los priones está colmada de fenómenos fascinantes poco o nada comprendidos. A pesar de los numerosos avances en el estudio de estos enigmáticos agentes, aun no se ha hallado respuestas a muchas preguntas básicas como: ¿Cuáles son el origen y la función fisiológica de la PrP?, ¿Por qué se produce su conversión estructural?, ¿Cómo es que los agregados de PrP producen daño cerebral y neurodegeneración? ¿Son las propiedades patogénicas de las PrPs intrínsecas o fueron adquiridas durante la evolución? ¿Por qué algunas especies parecen ser más susceptibles a las EETs? En este artículo presentamos un resumen de los conocimientos disponibles acerca de las propiedades funcionales y patogénicas de la PrP.

### **EET (Encefalías Espongiformes Transmisibles)**

Las enfermedades neurodegenerativas de priones han recibido mucha atención de la comunidad científica y del público en general, no sólo por su interés biológico sino también por sus consecuencias para la salud pública y la economía mundial. El nombre genérico de EETs incluye males tan diversos como el Kuru, el mal de Creutzfeldt-Jakob (CJD), el síndrome de Gerstmann-Sträussler (GSS) y el insomnio fatal (FFI) en humanos, así como el scrapie en ovinos, el mal de las vacas locas (BSE) en bovinos y un número creciente de encefalopatías en felinos, cérvidos y ungulados [1, 2]. La epidemia de BSE (“mal de las vacas locas”) desatada en Gran Bretaña en 1986 significó la muerte de cerca de 200,000 reses [3, 4]. Existe la certeza que la enfermedad se propagó debido a un cambio en el proceso utilizado para preparar alimento para reses a partir de menudencias de rumiantes. Si bien es cierto que las estrictas medidas sanitarias impuestas por el gobierno británico en 1988 redujeron significativamente la incidencia de la enfermedad, la epidemia causó estragos económicos y políticos en toda Europa. Es más, la aparición desde 1996 de nuevos casos de la “nueva variante” de CJD en Gran Bretaña y en Francia [5, 6] indican que la transmisión a humanos por consumo de carne de res contaminada continúa siendo un problema real [7, 8]. Otras situaciones de riesgo de CJD incluyen los contagios por trasplantes de duramadre, instrumentos quirúrgicos y quizás hasta a través de productos sanguíneos [9].

El síntoma primordial en los humanos es la demencia progresiva, que usualmente viene acompañada por disfunciones motoras como la ataxia cerebelar. En el caso de la FFI, también se observa disautonomía y disturbios del sueño. Los síntomas se manifiestan lenta y sutilmente en edades avanzadas pero siempre de manera destructiva, y pueden durar meses (CJD, FFI, Kuru) y hasta años (GSS), culminando invariablemente con la muerte [1]. Típicamente, las lesiones neuropatológicas observadas en EETs incluyen la degeneración espongiforme del cerebro y la deposición de placas amiloides (Fig. 1). Cabe notar que las EET tienen ciertos

aspectos clínicos, neuropatológicos y moleculares en común con otra conocida amiloidosis cerebral, el mal de Alzheimer [10].



**Figura 1.** Lesiones espongiiformes y acumulación de placas características en CJD. Pruebas histológicas (a, c) e inmunohistoquímicas (b, d) de secciones de cerebro de dos pacientes con CJD. Las puntas de flecha apuntan a vacuolaciones (a, c) y a depósitos de PrP<sup>Sc</sup> (b, d). Las fibras amiloides pueden ser teñidas negativamente y visualizadas usando microscopía electrónica (e). Tomado de [46, 104].

Dependiendo del origen de la infección, las EETs se clasifican generalmente en tres tipos: iatrogénicas (contagio por fuentes externas), familiar (mutaciones hereditarias del gen PrP), y esporádicas (conversión espontánea de la PrP o mutación somática de su gen). El contagio a través de la cadena alimenticia es la principal vía de transmisión entre especies distintas. Por ejemplo, se sabe que la nueva variante de la enfermedad Creutzfeldt-Jakob en humanos (nvCJD) tuvo su origen en el agente responsable del BSE en bovinos [7, 8]. La probabilidad de este tipo de contagio depende principalmente de la predisposición genética del huésped y de la cantidad de material de riesgo ingerido. Durante la ingestión, los priones son captados en el intestino a través de las placas de Peyer, parte del llamado tejido linfático asociado a mucosa (MALT, por sus siglas en inglés). Luego de ser fagocitados, los priones circulan hacia otros tejidos linfáticos (como los nódulos linfáticos, el bazo y las amígdalas), donde al entrar en contacto con terminaciones nerviosas, pueden ser transportados retrógradamente por axones hasta la médula espinal y finalmente al cerebro. Así, el sistema linfático constituye la puerta de entrada de los priones al sistema nervioso [11, 12].

En las neuronas y la glia, los priones son internalizados por endocitosis y transportados a los lisosomas para su degradación. Es en estos compartimientos donde se produce el contacto entre la PrP transformada y la normal, induciendo la primera la transformación de la segunda de manera exponencial. La acumulación excesiva de priones en los lisosomas produce la ruptura de éstos, liberando al citosol su contenido de priones y proteínas hidrolíticas y provocando con ello

la lisis celular. Al quedar libres en el espacio extracelular, los priones se agregan y forman placas amiloides. El proceso se repite en las células adyacentes, creando agujeros en el tejido cerebral y confiriéndole a éste el aspecto esponjiforme característico de las EETs [1, 13-15].

La búsqueda del principio transmisible de la enfermedad es una historia de por sí interesante. La naturaleza infecciosa del scrapie, -mal neurológico caracterizado por el intenso prurito que obligaba a las ovejas afectadas a rascarse contra paredes y cercos, (del inglés scrape = rascar), fue demostrada por primera vez en 1939 al ser transmitido experimentalmente a cabras [16]. Durante los 1950s, Carleton Gajdusek describió el Kuru, una extraña enfermedad neurodegenerativa en una tribu aborigen de Nueva Guinea (los Fore), que era transmitida por canibalismo ritual [17]. La observación de William Hadlow acerca de las similitudes neuropatológicas entre el scrapie y el Kuru [18], finalmente llevó a la demostración experimental (por transmisión a primates) de que tanto el Kuru como el CJD son también males infecciosos [19]. Pattison [20] fue el primero en hacer notar que la transmisión de EETs entre especies distintas es limitada, lo cual se manifiesta en prolongados períodos de incubación aun entre especies muy cercanas como el ratón y el hámster [21].

A partir de los 1960s, las propiedades del agente infeccioso se convirtieron en un gran foco de atención. Sin embargo, no fue sino hasta dos décadas después que Stanley Prusiner propuso la hipótesis del prión [22], afirmando que el agente infeccioso de las encefalopatías esponjiformes carecía de ácidos nucleicos y estaba exclusivamente compuesto por un sólo tipo de proteína, llamada PrP<sup>Sc</sup> ("PrP scrapie"). Más adelante se demostró que PrP<sup>Sc</sup> era en realidad la forma alterada de una proteína codificada por el huésped, llamada PrP<sup>C</sup> ("PrP celular") [23, 24]. Se propuso entonces que PrP<sup>Sc</sup> era capaz de "imprimir" a PrP<sup>C</sup> su conformación anormal, generando así moléculas adicionales de PrP<sup>Sc</sup> en una reacción autocatalítica [25-28]. Por ello, las enfermedades de priones ejemplifican un novedoso mecanismo patogénico basado en cambios conformacionales proteicos capaces de autopropagarse. La identificación de proteínas de comportamiento similar en levaduras [29, 30] y hongos filamentosos [31] sugiere que la herencia de información biológica a través de conformaciones proteicas es un fenómeno bastante más generalizado de lo que se cree.

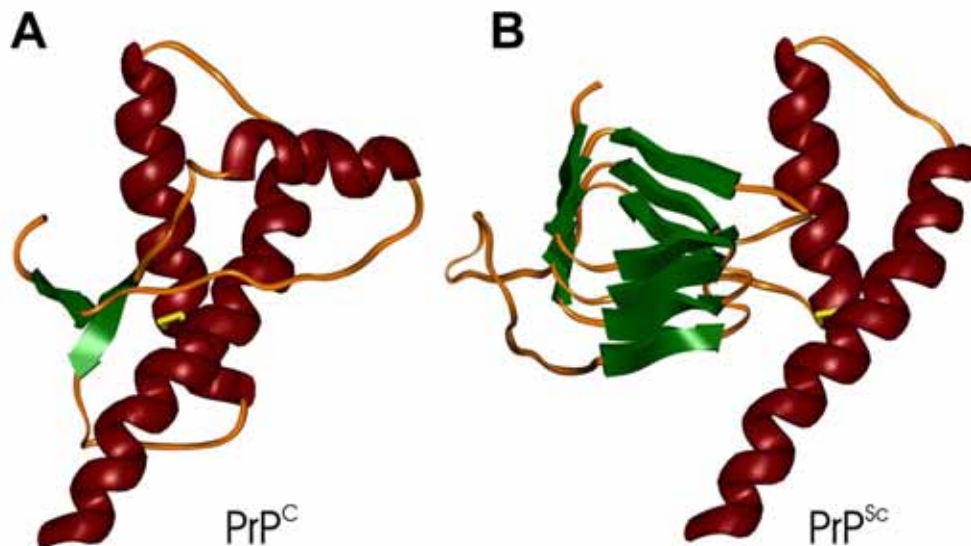
Las enfermedades de priones son únicas porque pueden ser contraídas por contagio pero también heredadas. Cerca del 10% de los casos de CJD, así como todos los casos de GSS y FFI están ligados a mutaciones en el gen PrP, en el cromosoma 20 [32, 33], usualmente inserciones en la mitad N-terminal y mutaciones puntuales en la mitad C-terminal de la PrP. Se cree que estas mutaciones favorecen la conversión espontánea de PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>Sc</sup> sin necesidad de entrar en contacto con agentes infecciosos externos [25]. Es más, se ha propuesto que la predisposición genética a padecer nvCJD radica en el codón 129 del gen PrP: Individuos homocigotos para Metionina en este codón (M/M 129) serían susceptibles a nvCJD, mientras que individuos homocigotos para Valina (V/V 129) o heterocigotos (M/V 129) serían relativamente resistentes a la infección [34]. Si bien las EETs hereditarias aparecen espontáneamente como resultado de mutaciones en el gen de PrP, también pueden ser transmitidas a animales de laboratorio, lo cual confirma que la mutación induce la formación de priones infecciosos. Las formas esporádicas de EET, incluyendo la mayoría de casos de CJD, no presentan etiologías infecciosas o genéticas obvias y son por lo tanto atribuidas a la conversión espontánea de PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>Sc</sup>, o a la presencia de mutaciones somáticas en la proteína que favorecen su conversión [25].

### **Bases moleculares de las EETs**

Las PrPs son glicoproteínas unidas a la membrana celular por medio de un ancla GPI (glicosil-fosfatidil-inositol). Contienen tres regiones distintivas: Un dominio repetitivo N-terminal, de estructura flexible y rico en repeticiones cortas; una región central hidrofóbica altamente conservada; y un dominio globular C-terminal, de estructura más estable y compuesto por tres

hélices  $\alpha$  y dos hojas  $\beta$ -plegadas [35]. Luego de su procesamiento -que incluye la remoción de la secuencia líder N-terminal, glicosilación, formación de puente disulfuro y la adición del ancla GPI- la proteína madura de PrP consiste de aproximadamente 200 aminoácidos (aa).

Quizás la característica más llamativa de las PrPs es su capacidad de cambiar significativamente de estructura tridimensional, produciendo dos conformaciones diferentes: La PrP normal o “celular” (PrP<sup>C</sup>), cuya estructura contiene 47% de hélices  $\alpha$  y 3% de hojas  $\beta$ -plegadas, y la patológica o “scrapie” (PrP<sup>Sc</sup>), compuesta en 17-30% de hélices  $\alpha$  y 43-54% de hojas  $\beta$ -plegadas (Fig. 2) [36-38]. Es importante destacar que las formas PrP<sup>C</sup> y PrP<sup>Sc</sup> son la misma proteína, es decir, están codificadas por el mismo locus genético y comparten la misma secuencia de aminoácidos (estructura primaria). La diferencia entre ambas reside más bien en su estructura secundaria y terciaria (conformación espacial), al haber experimentado la PrP<sup>Sc</sup> un cambio en el plegamiento respecto de la forma celular PrP<sup>C</sup>. Como consecuencia de este plegamiento, la forma scrapie también difiere de la celular por su alto contenido en hojas  $\beta$ -plegadas, su insolubilidad en detergentes, resistencia a la proteólisis y propensión a agregarse. La transformación de las formas nativas es inducida al entrar en contacto con partículas PrP<sup>Sc</sup> infecciosas. De este modo, se pone en marcha una reacción en cadena y la infección crece exponencialmente. Si bien el proceso descrito ocurre de manera autocatalítica, también se ha propuesto que la transformación puede ser asistida por una hipotética “Proteína X” [39, 40].



**Figura 2.** Modelos de la estructura 3D de la proteína de príon. A) La forma celular de PrP (PrP<sup>C</sup>) es rica en hélices- $\alpha$  y presenta un bajo contenido de hojas  $\beta$ -plegadas. B) La forma asociada con la enfermedad, llamada PrP scrapie (PrP<sup>Sc</sup>), presenta una mayor cantidad de hojas  $\beta$ -plegadas. Tomado de [105].

La región comprendida entre los residuos 90-112 ha sido implicada en la transformación del PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>Sc</sup> [41]. Sin embargo, resulta curioso que las mutaciones causantes de las enfermedades de príon hereditarias se localizan a lo largo de toda la proteína. En estudios de transmisión con transgenes quiméricos de hámster/ratón y humano/ratón, se logró identificar un dominio entre los residuos 95-170 donde el PrP<sup>C</sup> se uniría al PrP<sup>Sc</sup> [42, 43]. Posteriormente, se

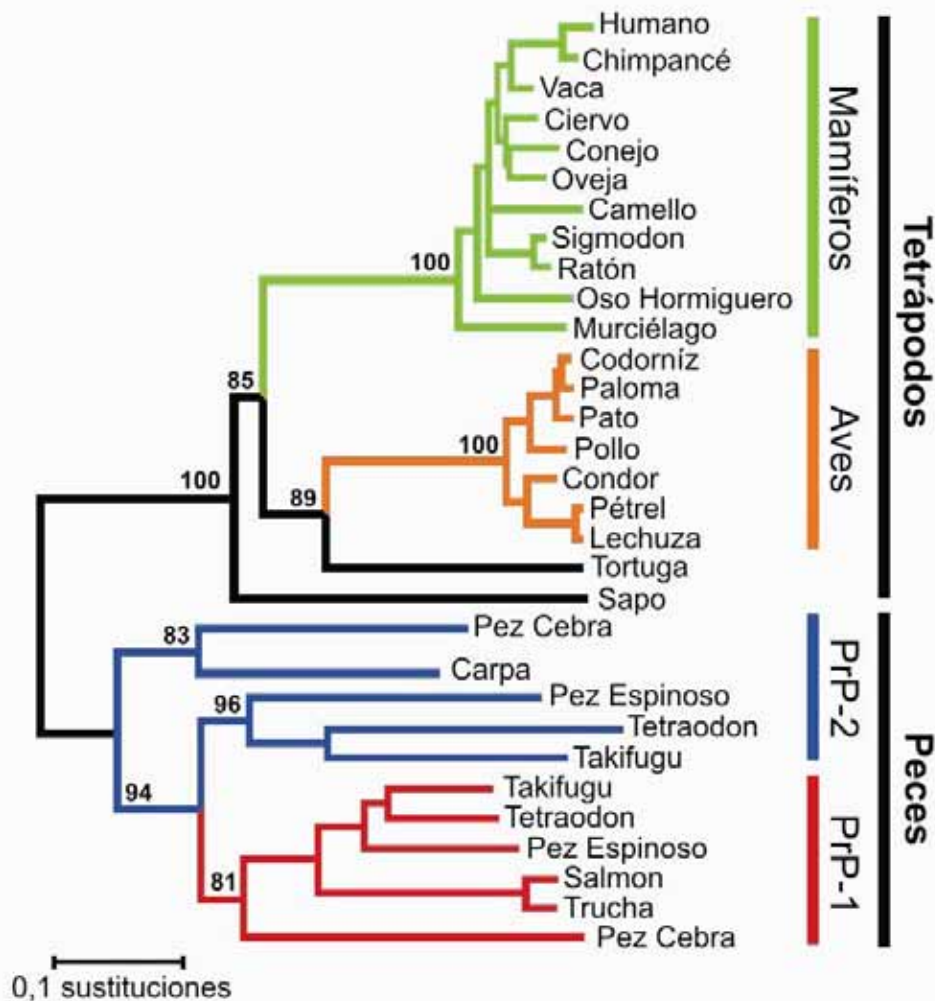
identificó un segundo dominio entre los residuos 180-205, que parece modular la interacción entre PrP<sup>C</sup> y PrP<sup>Sc</sup> [44]. Otra de las técnicas utilizadas para investigar los dominios patogénicos del prion consiste en crear mutantes de delección de PrP [45]. De este modo se halló que la remoción de cualquiera de las tres hélices  $\alpha$  previene la formación del PrP<sup>Sc</sup>. Por el contrario, al suprimir la región N-terminal entre los residuos 23-89, así como otros 36 residuos entre las posiciones 141-176, no se afecta a la aparición de PrP<sup>Sc</sup>. La molécula truncada resultante, de 106 aa, fue denominada PrP106 y tiene propiedades idénticas a las de la PrP<sup>Sc</sup> completa. Al ser de menor tamaño, ofrece ventajas experimentales para el estudio de su estructura.

La transmisión interespecífica de una enfermedad prión depende de que el prión patógeno del donante sea suficientemente similar a la proteína prión huésped como para poder unirse a ella e inducirle el plegamiento anómalo [46]. El grado de compatibilidad de ambas proteínas determina el tiempo de incubación de la enfermedad (meses, años, décadas). Si las PrP son compatibles (como entre bovinos y humanos), no existe barrera de transmisión. Como mejor se transmite la enfermedad (menor tiempo de incubación), es entre animales de la misma especie. Esta "barrera interespecífica" fue descubierta por Pattison en los años 1960s [47]. La causa de la barrera interespecífica es la evolución independiente de genes PrP con distintas secuencias según las especies. Por ejemplo, el gen PrP de ratón difiere del de hámster en 16 de 254 codones; y el de ratón del de humano en 28 codones. Estos genes codifican proteínas PrP cuyas secuencias de aminoácido difieren mínimamente, pero lo suficiente como para interferir con el reconocimiento entre PrP<sup>C</sup> y PrP<sup>Sc</sup>. En consecuencia, cuanto más parecidas sean las secuencias PrP<sup>Sc</sup> infecciosa y PrP<sup>C</sup> del huésped, más probable será que el huésped se pueda contagiar. Por ejemplo, ratones transgénicos que expresan la PrP de hámster son, a diferencia de ratones silvestres, altamente susceptibles a infección con priones de hámster Sc237 [48]. Del mismo modo, el hecho de que muchos casos de CJD -tanto esporádicos como adquiridos- se hayan producido en individuos homocigotos en el codón polimórfico 129 apoyan la idea que la propagación de los priones procede de manera más eficiente cuando las PrP<sup>C</sup> y PrP<sup>Sc</sup> involucradas tienen estructura primaria idéntica [49, 50]. Sin embargo, se reconoce que la transmisión entre especies distintas también depende del tipo de cepa de prión, el cual a su vez parece depender del grado de glicosilación de las PrPs en cuestión. Por ejemplo, la transmisión de CJD a ratones silvestres es muy difícil [51, 52], pero 100% efectiva a ratones transgénicos que expresan el gen PrP humano [51]; sin embargo, en el caso del vCJD, la transmisión a ratones silvestres es mucho más eficiente que a ratones transgénicos, o sea, se observa el efecto contrario [53]. Por lo tanto, se han sugerido términos más apropiados como "barrera interespecífica-intercepa" o simplemente "barrera de transmisión", dado que tanto la secuencia de aminoácido como el tipo de cepa afectan la estructura tridimensional de la PrP, la cual a su vez afecta la eficiencia de las interacciones proteína-proteína que determinan la propagación de los priones [2].

Las PrP de mamíferos están fuertemente conservadas. Se piensa que sólo un número limitado de conformaciones de PrP<sup>Sc</sup> ("conformaciones preferidas") son lo suficientemente estables termodinámicamente como para poder ser propagadas y observadas. Es probable que los estados de glicosilación de la PrP sean importantes para la estabilización de conformaciones PrP<sup>Sc</sup>. Si bien es cierto que debe existir un número elevado de posibles conformaciones PrP<sup>Sc</sup>, es posible que solo un subconjunto de conformaciones preferidas exista en cada especie de mamífero. Por ello, la transmisión se produciría de manera rápida sólo si las dos especies en cuestión coinciden sustancialmente en sus conformaciones preferidas. En el caso contrario, la transmisión entre dos especies sin ninguna conformación preferida en común se hace improbable. Según este modelo de barrera de transmisión, el BSE representaría una conformación termodinámicamente muy estable de PrP<sup>Sc</sup> que resultaría altamente permisiva para las conformaciones de PrP expresadas en un amplio rango de especies distintas. Esto explicaría la extraordinaria promiscuidad de esta cepa en mamíferos. Es probable que factores o cofactores adicionales aun no identificados contribuyan al establecimiento de las barreras interespecíficas [2].

### Origen y evolución de las PrPs

Al ser una condición necesaria para el desarrollo de las EETs, la existencia de genes y proteínas de príon ha sido examinada en muchas especies animales [54-60]. Hoy sabemos que las PrPs están presentes en todas las clases de vertebrados pero ausentes en invertebrados [58]. Por lo tanto, el origen de las PrPs se remonta por lo menos a unos 300 millones de años, en un ancestro común de los vertebrados. Su ausencia en invertebrados invita a especular que las PrPs hayan aparecido de la mano con procesos evolutivos distintivos de los vertebrados, como la cefalización. La comparación de secuencias de aminoácidos de PrPs de mamíferos, aves, reptiles y peces revelan un escenario evolutivo muy complejo: las PrPs están fuertemente conservadas *dentro* de cada clase de vertebrados, pero son muy divergentes *entre* clases distintas (Fig. 3). Por ejemplo, los porcentajes de similitud de secuencia entre PrPs de peces y mamíferos son de 30% en promedio [55, 57, 60]. Sin embargo, todas las PrPs conocidas comparten la misma arquitectura de dominios y contienen motivos similares [55, 61-65] (Fig. 4A), lo cual refleja la conservación de una función biológica importante.



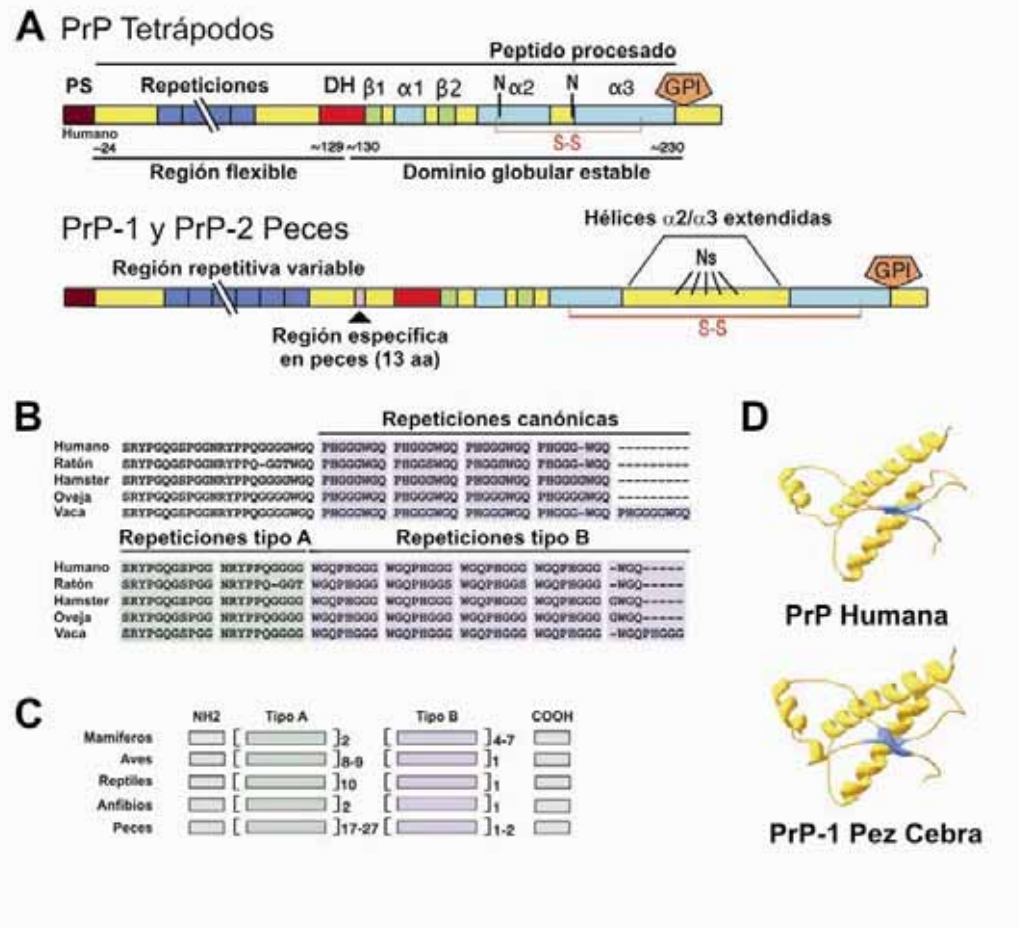
**Figura 3.** Evolución molecular del dominio globular de la proteína de príon en vertebrados. Modificado de [64].

Tradicionalmente se ha considerado a las PrPs como proteínas altamente conservadas [54, 66]. Sin embargo, esta observación se basaba en análisis parciales que sólo tomaban en cuenta secuencias de PrPs de mamíferos. Un análisis comparativo más completo, incluyendo a otras clases de vertebrados, revela más bien niveles altos de variación de secuencia, de peces a mamíferos [64]. Además, un examen detallado permite reconocer patrones mutacionales claramente distintos en los dominios repetitivo y globular de las PrPs. El hecho de que estas regiones hayan evolucionado como módulos independientes sugiere que la función de las PrPs requiere de por lo menos dos actividades biológicas distintas [64].

Por un lado, el dominio N-terminal ha experimentado cambios drásticos a lo largo de su evolución. En mamíferos, esta región se describía como compuesta de cinco repeticiones del octapéptido PHGGGWGQ, las cuales por contener un residuo de histidina, han sido relacionadas con una importante función asociada a la unión con moléculas de cobre [67, 68]. Al analizar las secuencias de otros vertebrados, observamos que si bien todas las PrP contienen repeticiones en la mitad N-terminal, las unidades repetitivas difieren notablemente en longitud y secuencia, siendo prácticamente inalineables entre distintas clases de vertebrados [55, 64]. Al reevaluar las secuencias de mamíferos, hemos encontrado que éstas contienen en realidad dos tipos de repeticiones: los octapéptidos antes descritos (redefinidos por nosotros como repeticiones tipo "B", de secuencia: WGQPHGGG), y un nuevo tipo de repeticiones (tipo "A", de secuencia: XRYPXQGS GGG) (Fig. 4B). Estos dos tipos de repeticiones (A y B) sí están representados en las PrPs de todos los vertebrados, pero en proporciones distintas, lo cual dificulta su reconocimiento. Así, cada clase de vertebrado posee un número característico y bastante conservado de repeticiones A y B (Fig. 4C). Por ejemplo, los mamíferos son los únicos vertebrados en los que se observa más repeticiones B que A; todos los otros vertebrados contienen un mayor número de repeticiones A que B. Dado que las repeticiones suelen evolucionar por expansión y contracción (inserción y delección sucesiva de unidades repetitivas), se infiere que el ancestro común de los vertebrados debió poseer una PrP con una repetición de cada tipo, y que durante el transcurso de la evolución, las repeticiones experimentaron expansiones y contracciones específicas dentro de cada clase de vertebrado. Si se considera la alta divergencia de secuencia en este dominio, es poco probable que las repeticiones o su unión a cobre contribuyan de manera fundamental a la función biológica de la PrP, sobretodo si se toma en cuenta que la gran mayoría de las repeticiones de vertebrados no mamíferos no contienen residuos de histidina.

El dominio C-terminal también presenta un patrón de evolución molecular intrincado [64]. Si bien existe gran variabilidad de secuencias entre clases de vertebrados, las diferencias están distribuidas desigualmente a lo largo del dominio: En los segmentos de importancia estructural (hélices  $\alpha$  y hojas  $\beta$ -plegadas), las sustituciones están limitadas a aminoácidos que no alteran la estructura secundaria del dominio; por el contrario, en las asas que interconectan estas regiones (a modo de espaciadores) las sustituciones parecen ocurrir con mayores grados de libertad, observándose además inserciones y delecciones de tamaño considerable. De este modo, a pesar de las altas tasas de mutación, el dominio globular ha mantenido su conformación tridimensional gracias a un patrón de selección natural que permitió la evolución rápida de sus secuencias sin alterar sus características estructurales (Fig. 4D). La persistencia evolutiva de esta estructura globular en todos los vertebrados indica que el dominio globular alberga una función biológica muy importante y conservada. Por otro lado, el alto grado de variabilidad de secuencias entre clases de vertebrados podría indicar la aparición de especializaciones funcionales de la PrP en cada clase.





**Figura 4.** Dominios estructurales de la proteína de príon. A) Distribución de los motivos característicos de PrP en tetrápodos y peces. PS = péptido señal; pentágonos de color naranja = anclaje-GPI; N = sitios de N-glicosilación; y S-S = puentes disulfuros. Interrupciones en la región repetitiva indican variaciones en la cantidad de repeticiones en el dominio. B) Redefinición de las repeticiones canónicas del dominio repetitivo. La nueva definición incluye dos diferentes tipos; repeticiones de tipo A y B. C) Frecuencia relativa de las repeticiones de tipo A y B entre las distintas clases de vertebrados. D) Estructura 3-D de la proteína de príon humana y la predicción de PrP-1 del pez cebra. Modificado de [64].

Como ya se mencionó anteriormente, se conoce la existencia de priones en levaduras [69, 70]. Sin embargo, estas proteínas de príon no son homólogas ni en secuencia ni en estructura con las PrPs, sino que sólo comparten con ellas la capacidad de alterar su conformación y de “replicarse” en ausencia de ácidos nucleicos. Se piensa que los priones de levaduras y de vertebrados podrían utilizar los mismos mecanismos de conversión y agregación; por ello, constituye un reto el comprender cómo dos proteínas sin parecido estructural o funcional pueden tener comportamientos anómalos tan similares.

### Función biológica de las PrP

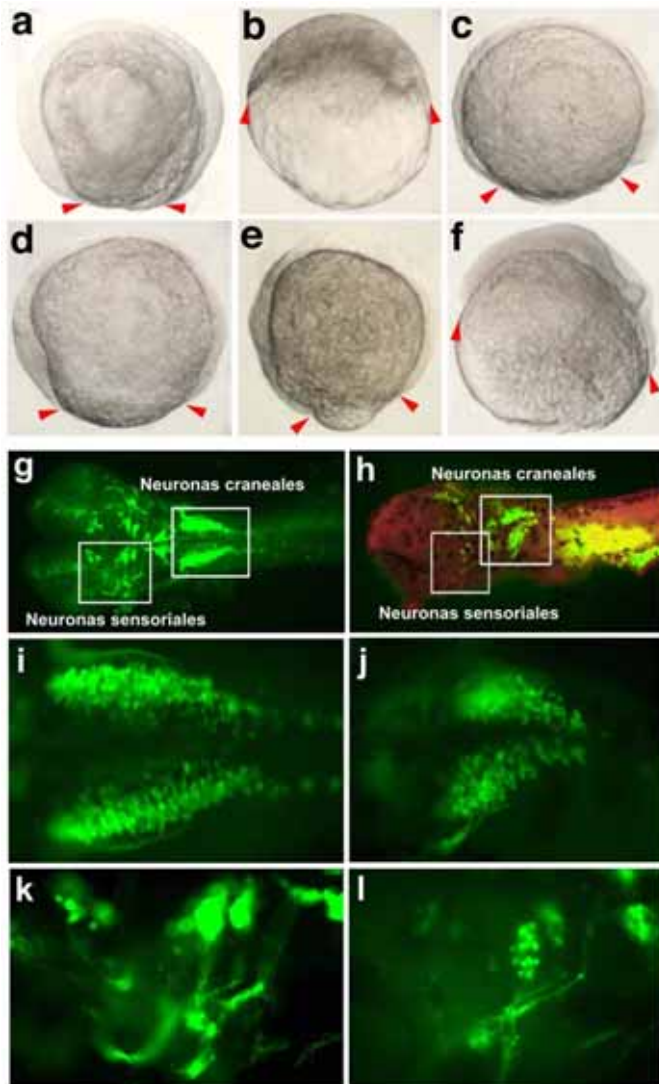
Una de las cuestiones más escurridizas de la biología de los priones es la función normal de la PrP. En mamíferos, la forma PrP<sup>C</sup> es expresada durante el desarrollo embrionario temprano y también en la mayoría de tejidos adultos [64, 71-73]. Sin embargo, se observan los

niveles más altos de expresión en el sistema nervioso, particularmente asociado a membranas sinápticas [74, 75]. La PrP también se expresa profusamente en células del sistema inmune [76]. Siendo una glicoproteína con anclaje en la membrana celular, se ha especulado que podría cumplir roles en adhesión celular [77, 78] o en procesos de señalización celular [79], pero su función exacta ha permanecido hasta ahora oculta. Otros roles propuestos para la PrP incluyen: neurogénesis [80, 81], interacción ligando-receptor [82, 83], metabolismo de cobre [84], estrés oxidativo [85, 86], apoptosis [87], y activación de linfocitos [88, 89]. Sin embargo, estos roles no convergen en un mecanismo molecular común que explique la función de PrP.

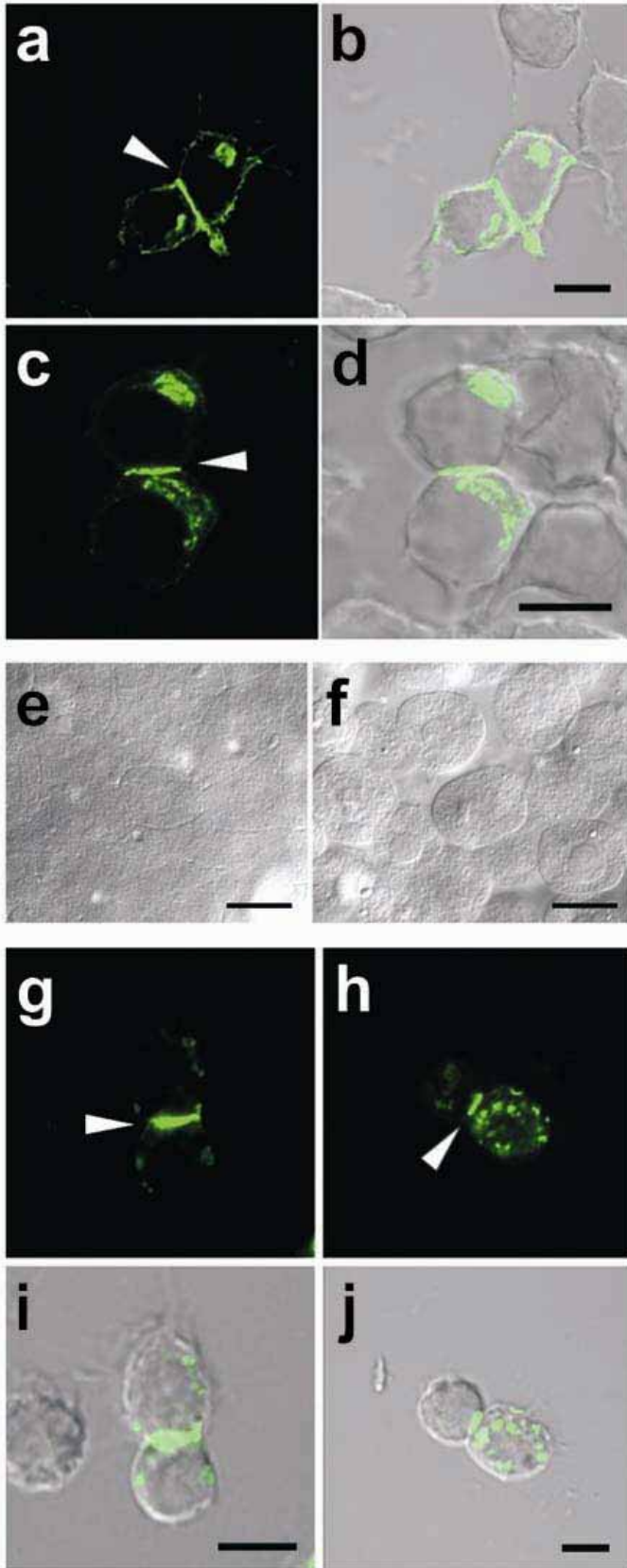
Dado el rol causal que cumple la PrP en la neurodegeneración, se esperaría obtener efectos dramáticos al producir animales carentes de ella. Por ello resulta sorprendente que ratones homocigotos para alelos nulos de PrP -ratones knockout- se desarrollen y comporten aparentemente de manera normal [90]. Dichos ratones son completamente resistentes a los priones y no propagan infectividad [91, 92]. Utilizando técnicas electrofisiológicas en secciones de hipocampo, se halló que los ratones knockout de PrP presentan deficiencias mínimas en la inhibición sináptica mediada por GABA<sub>A</sub>, y en la potenciación a largo plazo [74, 93]; sin embargo, estos resultados no han sido fáciles de reproducir [94]. En todo caso, el hecho de que este fenotipo se pueda revertir mediante la expresión inducida de PrP humana indica que se trata de un efecto específico de la PrP [95]. Tales anomalías en la inhibición sináptica son reminiscentes de las anomalías neurofisiológicas observadas en pacientes de CJD y en ratones infectados con scrapie [96], sugiriendo la posibilidad de que la neurodegeneración inducida por priones se deba por lo menos en parte a la pérdida de función de PrP más que a un efecto deletéreo de la PrP<sup>Sc</sup> [74]. La relativa normalidad de los ratones knockout de PrP, que no desarrollan neurodegeneración progresiva, podría deberse a cambios adaptativos durante el desarrollo del sistema nervioso. Es posible que en un sistema nervioso de menor plasticidad, la conversión de PrP<sup>C</sup> a PrP<sup>Sc</sup> tenga consecuencias más severas. Curiosamente, la PrP<sup>Sc</sup> parece no ser tóxica en células carentes de PrP<sup>C</sup> [97]; además, la forma PrP<sup>Sc</sup> es muy difícil de detectar en algunos casos de FFI [98] y en ratones transgénicos infectados experimentalmente con FFI [99], lo cual sugiere que, al menos en estos casos, la neurodegeneración podría no ser un efecto tóxico de la PrP<sup>Sc</sup>. Según este modelo, la ganancia de función que implica el modo de herencia autosomal dominante sería un reflejo de la formación de PrP<sup>Sc</sup>, la cual agotaría funcionalmente a la PrP<sup>C</sup> por medio de un efecto dominante negativo. Otros fenotipos sutiles han sido descritos en ratones knockout de PrP, incluyendo anomalías del ritmo circadiano [100], degeneración de células cerebelares de Purkinje [101], y disfunciones neurofisiológicas en el hipocampo [102]. Sin embargo, la base molecular de estos fenotipos es incierta, y es posible que la variabilidad de los efectos observados se deba en parte al fondo genético de los ratones utilizados en cada estudio.

Durante los últimos 14 años, la falta de fenotipos claros en ratones knockout de PrP se ha convertido en un gran obstáculo para el análisis funcional de esta proteína, suscitando la pregunta de si su enigmática función es necesaria o dispensable para el organismo. Por ello es crucial llevar los estudios funcionales sobre PrP a otros modelos animales. Por ejemplo, nosotros venimos obteniendo resultados positivos utilizando el pez cebra (*Danio rerio*) para comprender mejor la función de la PrP. Este pequeño teleosteo es uno de los modelos preferidos en genética del desarrollo de vertebrados debido a las múltiples ventajas experimentales que ofrece [103]: progenie numerosa, período de reproducción corto, fertilización y desarrollo externos, transparencia de los embriones, fácil manipulación genética, y sobretodo la posibilidad de producir knockouts temporales (knockdowns) por medio de la microinyección de antiRNAs modificados (morfolinos) que bloquean la traducción del RNAm. El genoma del pez cebra contiene dos copias del gen PrP, que codifican dos proteínas, PrP-1 y -2, homólogas a las PrPs de mamíferos [64]. Sus patrones de expresión espacio-temporales difieren durante el desarrollo pero juntos recapitulan el patrón conocido en mamíferos: mientras que la PrP-1 es expresada ubicuitamente en estadios tempranos de blástula y gástrula, la PrP-2 es expresada en estadios más tardíos y exclusivamente en neuronas en diferenciación, especialmente en el cerebro (Málaga-Trillo y cols., en revisión). Los bloqueos knockdown de PrP-1 y PrP-2 producen

fenotipos de pérdida de función muy severos que concuerdan con sus patrones de expresión: Mientras que el knockdown de PrP-1 resulta letal hacia el principio de la gastrulación (Fig. 5a-b), el de PrP-2 causa defectos morfológicos tardíos en la formación del cerebro, viéndose afectadas tanto la proliferación como la diferenciación neuronal (Fig. 5g-l). Estos constituyen los primeros fenotipos claros de pérdida de función de PrP (Málaga-Trillo y cols., en revisión). La letalidad del fenotipo PrP-1 puede ser revertida expresando RNAm para PrP-1, -2, y sorprendentemente, también PrP de ratón (Fig. 5d-f), indicando que las PrPs de mamíferos y peces comparten actividades biológicas importantes para el desarrollo embrionario. La diferencia entre los efectos de pérdida de función en el pez cebra y el ratón resulta difícil de comprender. Sin embargo, hay que tomar en cuenta las diferencias técnicas entre ambos sistemas: mientras que en el caso del ratón knockout, el gen PrP es físicamente eliminado del genoma, en el pez cebra el gen permanece intacto y es transcrito, siendo bloqueada su expresión mediante el uso de moléculas complementarias de RNA que impiden a los ribosomas la traducción del mensaje PrP. Es posible que en el ratón, la falta del gen PrP sea compensada por mecanismos genéticos regulatorios; en el pez cebra, estos mecanismos no se activarían porque el gen es normalmente replicado y transcrito.

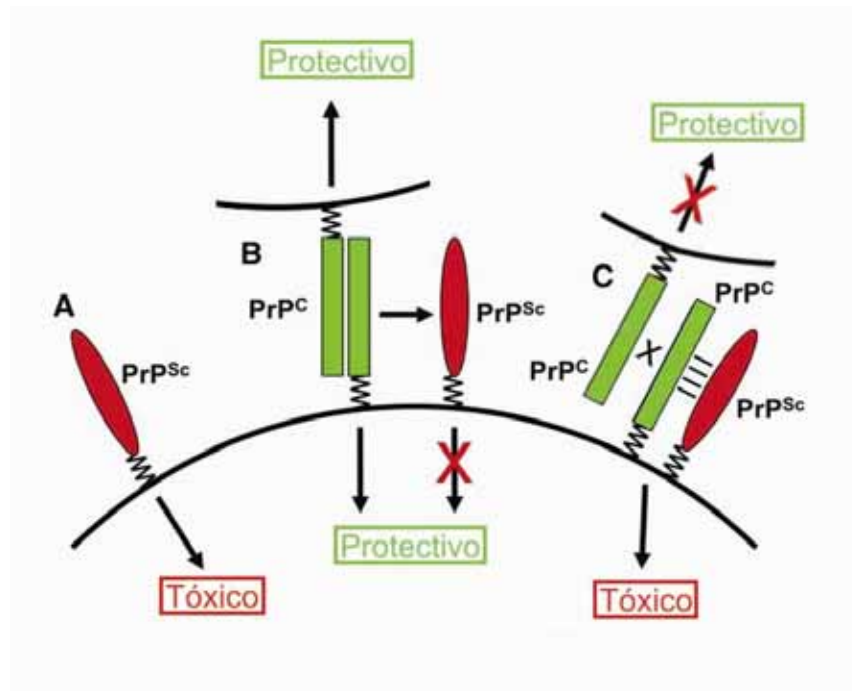


**Figura 5.** La pérdida de la función de la proteína de príon produce claros fenotipos en el pez cebra. Un embrión normal después de la gastrulación (a); la pérdida de la función de PrP-1 conlleva a un arresto letal en el desarrollo (b), mientras que la ausencia de la función de PrP-2 no produce fenotipo en este estadio (c). El fenotipo letal producido por la pérdida de la función de PrP-1 puede ser revertido por la expresión inducida de PrP-1 (d), PrP-2 (e) or PrP de ratón (f). La ausencia de la función de PrP-2 produce efectos tardíos en el desarrollo de estructuras neurales. Vistas dorsales del mesencéfalo y telencéfalo en un pez transgénico (g), en el cual las neuronas están marcadas con una proteína verde fluorescente (i, neuronas craneales y k, neuronas sensoriales). El fenotipo observado por la pérdida de la función de PrP-2 (h) se caracteriza por la disminución en el número y el grado de diferenciación de las neuronas (j, neuronas craneales y l, neuronas sensoriales).



**Figura 6.** La proteína de príon induce contactos celulares. Cuando PrP de ratón (a, b) o de pez cebra (c, d) son expresadas en células N2a (neuroblastoma de ratón) se acumulan en contactos celulares, sugiriendo que su función involucra una interacción molecular que facilita la comunicación celular. Antes de producirse el arresto previo a la gastrulación en embriones de pez cebra donde se ha perdido la función de PrP-1, se observa una notoria pérdida de la adhesión celular (e) comparado con el embrión normal (f). En las células Schneider-2 (S2) de *Drosophila melanogaster* (un modelo celular no adherente usado para el estudio de moléculas de adhesión), la expresión de PrP de ratón (g, i) o de pez cebra (h, j) induce la formación de contactos celulares y la acumulación de la proteína de príon en los mismos.

Al expresar constructos fluorescentes de PrPs de pez cebra y de ratón en células neuronales de ratón observamos que ambas PrPs se acumulan fuertemente en los contactos celulares (Fig. 6a-d), fenómeno que también ocurre cuando se expresan los mismos constructos en embriones de pez cebra. El hecho de que la acumulación de PrP se produzca sólo en contactos entre células que expresan el constructo implica que las PrP son capaces de interactuar homotípicamente en *trans* (Málaga-Trillo y cols. en revisión). Al reexaminar los contactos celulares en embriones knockdown de PrP-1, notamos que la muerte de los embriones se produce por la pérdida de adhesión en los blastocitos, indicando que la interacción de PrPs en *trans* en los contactos celulares es crucial para mantener las células adheridas unas a otras (Fig. 6e-f). Además, utilizando células no-adherentes de *Drosophila* demostramos que la interacción en *trans* de las PrPs es suficiente para inducir adhesión y señalización celular (Fig. 6g-j) (Málaga-Trillo y cols. en revisión). La importancia de estas funciones, evidente por su conservación en todos los vertebrados y por la letalidad de los fenotipos PrP del pez cebra, apoya la idea de que la conversión de la PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>Sc</sup> produciría un efecto de pérdida de función, que culminaría con la muerte celular debido al cese de una señal protectora o al encendido de una señal tóxica para la célula (Fig. 7). Cada vez resulta más evidente que las características funcionales y las propiedades patogénicas de la PrP son probablemente dos caras de la misma moneda.



**Figura 7.** Modelos para la toxicidad celular de PrP<sup>Sc</sup>. A) Actividad tóxica de PrP<sup>Sc</sup> que es independiente de la función normal de PrP<sup>C</sup>. Este escenario parece poco probable debido a los recientes estudios de Chesebro y cols. [106], que demuestran que la presencia de PrP<sup>Sc</sup> por sí sola no induce neurotoxicidad *in vivo*. B) PrP<sup>C</sup> posee una actividad normal, fisiológicamente activa, que induce neuroprotección mediada por la interacción en *trans* con otra PrP<sup>C</sup> de una célula vecina. Esta actividad se pierde por la conversión a PrP<sup>Sc</sup>. Este modelo sugiere un rol esencial en la protección celular para PrP<sup>C</sup> que sería avalado por nuestros estudios mostrando que la falta de PrP<sup>C</sup> en embriones de pez cebra es letal. C) La interacción en *cis* entre PrP<sup>C</sup> y PrP<sup>Sc</sup> desencadena una actividad neurotóxica. Simultáneamente, la interacción entre PrP<sup>C</sup>-PrP<sup>Sc</sup> compite con la interacción normal en *trans* con otra PrP<sup>C</sup>, bloqueando la señal neuroprotectora y potenciando el efecto tóxico. Esta última posibilidad sería avalada por los estudios de Solfrosi y cols. [107] que sugieren que una posible interacción entre PrP<sup>Sc</sup> y PrP<sup>C</sup> en la membrana plasmática induciría apoptosis de neuronas *in vivo*.

## Conclusiones

Debido a su relación causal con las encefalopatías espongiformes transmisibles, la PrP es una de las proteínas mejor estudiadas y caracterizadas a nivel estructural y bioquímico. Sin embargo, sus propiedades patogénicas aun están lejos de ser comprendidas del todo. Cuestiones básicas como la naturaleza de la conversión estructural, la replicación de los priones, y la especificidad del daño neuronal necesitan ser esclarecidos en detalle. Para ello, es necesario conocer mejor la función que la PrP desempeña en situaciones fisiológicas normales, no patológicas. Hasta ahora, esta función ha sido muy difícil de elucidar debido a la falta de fenotipos claros de pérdida de función en ratones de laboratorio y en sistemas de cultivo celular. Sin embargo, el uso de modelos animales alternativos ofrece nuevas posibilidades: por ejemplo, utilizando embriones de pez cebrá y células de *Drosophila* estamos obteniendo resultados significativos que revelan un rol fundamental de las PrPs durante el desarrollo embrionario, generando interacciones moleculares que determinan viabilidad y diferenciación celular. Será muy importante integrar la información obtenida de los distintos modelos animales y celulares para lograr una perspectiva evolutiva que nos permita comprender las propiedades patogénicas de los priones a partir de la evolución funcional de la PrP.

## Agradecimientos

Las investigaciones de nuestro grupo son financiadas por la Fundación Alemana para la Ciencia, la Plataforma para el Investigación de Priones del Estado de Baden-Württemberg, y la Universidad de Konstanz.

## Referencias

1. Harris, D. A. (1999) Clin Microbiol Rev **12**, 429-44
2. Collinge, J. (2001) Annu Rev Neurosci **24**, 519-50
3. Prusiner, S. B. (1997) Science **278**, 245-51
4. Anderson, R. M., Donnelly, C. A., Ferguson, N. M., Woolhouse, M. E., Watt, C. J., Udy, H. J., MaWhinney, S., Dunstan, S. P., Southwood, T. R., Wilesmith, J. W., Ryan, J. B., Hoinville, L. J., Hillerton, J. E., Austin, A. R. y Wells, G. A. (1996) Nature **382**, 779-88
5. Chazot, G., Broussolle, E., Lapras, C., Blatter, T., Aguzzi, A. y Kopp, N. (1996) Lancet **347**, 1181
6. Will, R. G., Ironside, J. W., Zeidler, M., Cousens, S. N., Estibeiro, K., Alperovitch, A., Poser, S., Pocchiari, M., Hofman, A. y Smith, P. G. (1996) Lancet **347**, 921-5
7. Bruce, M. E., Will, R. G., Ironside, J. W., McConnell, I., Drummond, D., Suttie, A., McCardle, L., Chree, A., Hope, J., Birkett, C., Cousens, S., Fraser, H. y Bostock, C. J. (1997) Nature **389**, 498-501
8. Collinge, J., Sidle, K. C., Meads, J., Ironside, J. and Hill, A. F. (1996) Nature **383**, 685-90
9. Brown, P., Rohwer, R. G., Dunstan, B. C., MacAuley, C., Gajdusek, D. C. y Drohan, W. N. (1998) Transfusion **38**, 810-6
10. Price, D. L., Borchelt, D. R. y Sisodia, S. S. (1993) Proc Natl Acad Sci U S A **90**, 6381-4
11. Mabbott, N. A. y MacPherson, G. G. (2006) Nat Rev Microbiol **4**, 201-211
12. Aguzzi, A. (2003) Adv Immunol **81**, 123-171
13. Prado, M. A., Alves-Silva, J., Magalhaes, A. C., Prado, V. F., Linden, R., Martins, V. R. y Brentani, R. R. (2004) J Neurochem **88**, 769-81
14. Harris, D. A. (2003) Br Med Bull **66**, 71-85
15. Aguzzi, A. y Heppner, F. L. (2000) Cell Death Differ **7**, 889-902
16. Cuille, J. y Chelle, P. L. (1939) CR Seances Acad Sci **208**, 1058-1060
17. Gajdusek, D. C. y Zigas, V. (1957) N Engl J Med **257**, 974-978
18. Hadlow, W. J. (1959) Lancet **ii**, 289-290

19. Gajdusek, D. C., Gibbs, C. J. y Alpers, M. (1966) *Nature* **209**, 794-6
20. Pattison, I. H. (1966) *Res Vet Sci* **7**, 207-12
21. Scott, M., Foster, D., Mirenda, C., Serban, D., Coufal, F., Walchli, M., Torchia, M., Groth, D., Carlson, G., y DeArmond, S. J. (1989) *Cell* **59**, 847-57
22. Prusiner, S. B. (1982) *Science* **216**, 136-44
23. Horwich, A. L. y Weissman, J. S. (1997) *Cell* **89**, 499-510
24. Prusiner, S. B., Scott, M. R., DeArmond, S. J. and Cohen, F. E. (1998) *Cell* **93**, 337-48
25. Cohen, F. E., Pan, K. M., Huang, Z., Baldwin, M., Fletterick, R. J. y Prusiner, S. B. (1994) *Science* **264**, 530-1
26. Come, J. H., Fraser, P. E. y Lansbury, P. T., Jr. (1993) *Proc Natl Acad Sci U S A* **90**, 5959-63
27. Gajdusek, D. C. (1994) *Mol Neurobiol* **8**, 1-13
28. Hope, J., Morton, L. J., Farquhar, C. F., Multhaup, G., Beyreuther, K. y Kimberlin, R. H. (1986) *Embo J* **5**, 2591-7
29. Kushnirov, V. V. y Ter-Avanesyan, M. D. (1998) *Cell* **94**, 13-6
30. Lindquist, S. (1997) *Cell* **89**, 495-8
31. Coustou, V., Deleu, C., Saupe, S. y Begueret, J. (1997) *Proc Natl Acad Sci U S A* **94**, 9773-8
32. Parchi, P. y Gambetti, P. (1995) *Curr Opin Neurol* **8**, 286-93
33. Prusiner, S. B. y Hsiao, K. K. (1994) *Ann Neurol* **35**, 385-95
34. Goldfarb, L. G. (2002) *Microbes Infect* **4**, 875-82
35. Donne, D. G., Viles, J. H., Groth, D., Mehlhorn, I., James, T. L., Cohen, F. E., Prusiner, S. B., Wright, P. E. y Dyson, H. J. (1997) *Proc Natl Acad Sci U S A* **94**, 13452-7
36. Caughey, B. W., Dong, A., Bhat, K. S., Ernst, D., Hayes, S. F. y Caughey, W. S. (1991) *Biochemistry* **30**, 7672-80
37. Pan, K. M., Baldwin, M., Nguyen, J., Gasset, M., Serban, A., Groth, D., Mehlhorn, I., Huang, Z., Fletterick, R. J., y Cohen, F. E. (1993) *Proc Natl Acad Sci U S A* **90**, 10962-6
38. Jackson, G. S., Hill, A. F., Joseph, C., Hosszu, L., Power, A., Waltho, J. P., Clarke, A. R. y Collinge, J. (1999) *Biochim Biophys Acta* **1431**, 1-13
39. Telling, G. C., Scott, M., Mastrianni, J., Gabizon, R., Torchia, M., Cohen, F. E., DeArmond, S. J. y Prusiner, S. B. (1995) *Cell* **83**, 79-90
40. Kaneko, K., Zulianello, L., Scott, M., Cooper, C. M., Wallace, A. C., James, T. L., Cohen, F. E. y Prusiner, S. B. (1997) *Proc Natl Acad Sci U S A* **94**, 10069-74
41. James, T. L., Liu, H., Ulyanov, N. B., Farr-Jones, S., Zhang, H., Donne, D. G., Kaneko, K., Groth, D., Mehlhorn, I., Prusiner, S. B. y Cohen, F. E. (1997) *Proc Natl Acad Sci U S A* **94**, 10086-91
42. Telling, G. C., Scott, M., Hsiao, K. K., Foster, D., Yang, S. L., Torchia, M., Sidle, K. C., Collinge, J., DeArmond, S. J. y Prusiner, S. B. (1994) *Proc Natl Acad Sci U S A* **91**, 9936-40
43. Scott, M., Groth, D., Foster, D., Torchia, M., Yang, S. L., DeArmond, S. J. y Prusiner, S. B. (1993) *Cell* **73**, 979-88
44. Scott, M. R., Safar, J., Telling, G., Nguyen, O., Groth, D., Torchia, M., Koehler, R., Tremblay, P., Walther, D., Cohen, F. E., DeArmond, S. J. y Prusiner, S. B. (1997) *Proc Natl Acad Sci U S A* **94**, 14279-84
45. Scolnick, E., Rands, E., Aaronson, S. A. y Todaro, G. J. (1970) *Proc Natl Acad Sci U S A* **67**, 1789-96
46. Prusiner, S. B. (1998) *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**, 13363-83
47. Pattison, I. H. y Jones, K. M. (1967) *Vet Rec* **80**, 2-9
48. Prusiner, S. B., Scott, M., Foster, D., Pan, K. M., Groth, D., Mirenda, C., Torchia, M., Yang, S. L., Serban, D., y Carlson, G. A. (1990) *Cell* **63**, 673-86
49. Collinge, J., Palmer, M. S. y Dryden, A. J. (1991) *Lancet* **337**, 1441-2
50. Palmer, M. S., Dryden, A. J., Hughes, J. T. y Collinge, J. (1991) *Nature* **352**, 340-2
51. Collinge, J., Palmer, M. S., Sidle, K. C., Hill, A. F., Gowland, I., Meads, J., Asante, E., Bradley, R., Doey, L. J. y Lantos, P. L. (1995) *Nature* **378**, 779-83

52. Hill, A. F., Desbruslais, M., Joiner, S., Sidle, K. C., Gowland, I., Collinge, J., Doey, L. J. y Lantos, P. (1997) *Nature* **389**, 448-50, 526
53. Hill, A. F., Antoniou, M. y Collinge, J. (1999) *J Gen Virol* **80** ( Pt 1), 11-4
54. Wopfner, F., Weidenhofer, G., Schneider, R., von Brunn, A., Gilch, S., Schwarz, T. F., Werner, T. y Schatzl, H. M. (1999) *J Mol Biol* **289**, 1163-78
55. Rivera-Milla, E., Stuermer, C. A. y Malaga-Trillo, E. (2003) *Trends Genet* **19**, 72-5
56. Windl, O., Dempster, M., Estibeiro, P. y Lathe, R. (1995) *Gene* **159**, 181-6
57. Suzuki, T., Kurokawa, T., Hashimoto, H. y Sugiyama, M. (2002) *Biochem Biophys Res Commun* **294**, 912-7
58. Strumbo, B., Ronchi, S., Bolis, L. C. and Simonic, T. (2001) *FEBS Lett* **508**, 170-4
59. Simonic, T., Duga, S., Strumbo, B., Asselta, R., Ceciliani, F. y Ronchi, S. (2000) *FEBS Lett* **469**, 33-8
60. Oidtmann, B., Simon, D., Holtkamp, N., Hoffmann, R. y Baier, M. (2003) *FEBS Lett* **538**, 96-100
61. Lysek, D. A., Schorn, C., Nivon, L. G., Esteve-Moya, V., Christen, B., Calzolari, L., von Schroetter, C., Fiorito, F., Herrmann, T., Guntert, P. y Wuthrich, K. (2005) *Proc Natl Acad Sci U S A*
62. Gossert, A. D., Bonjour, S., Lysek, D. A., Fiorito, F. y Wuthrich, K. (2005) *Proc Natl Acad Sci U S A*
63. Calzolari, L., Lysek, D. A., Perez, D. R., Guntert, P. y Wuthrich, K. (2005) *Proc Natl Acad Sci U S A*
64. Rivera-Milla, E., Oidtmann, B., Panagiotidis, C. H., Baier, M., Sklaviadis, T., Hoffmann, R., Zhou, Y., Solis, G. P., Stuermer, C. A. y Malaga-Trillo, E. (2006) *Faseb J* **20**, 317-9
65. Billeter, M., Riek, R., Wider, G., Hornemann, S., Glockshuber, R. y Wuthrich, K. (1997) *Proc Natl Acad Sci U S A* **94**, 7281-5
66. Schatzl, H. M., Da Costa, M., Taylor, L., Cohen, F. E. y Prusiner, S. B. (1997) *J Mol Biol* **265**, 257
67. Millhauser, G. L. (2004) *Acc Chem Res* **37**, 79-85
68. Morante, S., Gonzalez-Iglesias, R., Potrich, C., Meneghini, C., Meyer-Klaucke, W., Menestrina, G. y Gasset, M. (2004) *J Biol Chem* **279**, 11753-9
69. Wickner, R. B. (1994) *Science* **264**, 566-9
70. Lacroute, F. (1971) *J Bacteriol* **106**, 519-22
71. Harris, D. A., Lele, P. y Snider, W. D. (1993) *Proc Natl Acad Sci U S A* **90**, 4309-13
72. Manson, J., West, J. D., Thomson, V., McBride, P., Kaufman, M. H. y Hope, J. (1992) *Development* **115**, 117-22
73. Cotto, E., Andre, M., Forgue, J., Fleury, H. J. and Babin, P. J. (2005) *Febs J* **272**, 500-13
74. Collinge, J., Whittington, M. A., Sidle, K. C., Smith, C. J., Palmer, M. S., Clarke, A. R. y Jefferys, J. G. (1994) *Nature* **370**, 295-7
75. Kretzschmar, H. A., Prusiner, S. B., Stowring, L. E. y DeArmond, S. J. (1986) *Am J Pathol* **122**, 1-5
76. Dodelet, V. C. y Cashman, N. R. (1998) *Blood* **91**, 1556-61
77. Schmitt-Ulms, G., Legname, G., Baldwin, M. A., Ball, H. L., Bradon, N., Bosque, P. J., Crossin, K. L., Edelman, G. M., DeArmond, S. J., Cohen, F. E. y Prusiner, S. B. (2001) *J Mol Biol* **314**, 1209-25
78. Santuccione, A., Sytnyk, V., Leshchyn'ska, I. y Schachner, M. (2005) *J Cell Biol* **169**, 341-54
79. Mouillet-Richard, S., Ermonval, M., Chebassier, C., Laplanche, J. L., Lehmann, S., Launay, J. M. y Kellermann, O. (2000) *Science* **289**, 1925-8
80. Chen, S., Mange, A., Dong, L., Lehmann, S. y Schachner, M. (2003) *Mol Cell Neurosci* **22**, 227-33
81. Steele, A. D., Emsley, J. G., Ozdinler, P. H., Lindquist, S. y Macklis, J. D. (2006) *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**, 3416-21
82. Rieger, R., Edenhofer, F., Lasmezas, C. I. y Weiss, S. (1997) *Nat Med* **3**, 1383-8
83. Fischer, M. B., Roeckl, C., Parizek, P., Schwarz, H. P. y Aguzzi, A. (2000) *Nature* **408**, 479-83



84. Brown, D. R., Qin, K., Herms, J. W., Madlung, A., Manson, J., Strome, R., Fraser, P. E., Kruck, T., von Bohlen, A., Schulz-Schaeffer, W., Giese, A., Westaway, D. y Kretzschmar, H. (1997) *Nature* **390**, 684-7
85. Brown, D. R., Schulz-Schaeffer, W. J., Schmidt, B. y Kretzschmar, H. A. (1997) *Exp Neurol* **146**, 104-12
86. Brown, D. R., Wong, B. S., Hafiz, F., Clive, C., Haswell, S. J. y Jones, I. M. (1999) *Biochem J* **344 Pt 1**, 1-5
87. Kurschner, C. y Morgan, J. I. (1995) *Brain Res Mol Brain Res* **30**, 165-8
88. Cashman, N. R., Loertscher, R., Nalbantoglu, J., Shaw, I., Kascsak, R. J., Bolton, D. C. y Bendheim, P. E. (1990) *Cell* **61**, 185-92
89. Stuermer, C. A., Langhorst, M. F., Wiechers, M. F., Legler, D. F., Von Hanwehr, S. H., Guse, A. H. y Plattner, H. (2004) *Faseb J* **18**, 1731-3
90. Bueler, H., Fischer, M., Lang, Y., Bluethmann, H., Lipp, H. P., DeArmond, S. J., Prusiner, S. B., Aguet, M. y Weissmann, C. (1992) *Nature* **356**, 577-82
91. Bueler, H., Aguzzi, A., Sailer, A., Greiner, R. A., Autenried, P., Aguet, M. y Weissmann, C. (1993) *Cell* **73**, 1339-47
92. Sailer, A., Bueler, H., Fischer, M., Aguzzi, A. y Weissmann, C. (1994) *Cell* **77**, 967-8
93. Manson, J. C., Hope, J., Clarke, A. R., Johnston, A., Black, C. y MacLeod, N. (1995) *Neurodegeneration* **4**, 113-4
94. Lledo, P. M., Tremblay, P., DeArmond, S. J., Prusiner, S. B. y Nicoll, R. A. (1996) *Proc Natl Acad Sci U S A* **93**, 2403-7
95. Whittington, M. A., Sidle, K. C., Gowland, I., Meads, J., Hill, A. F., Palmer, M. S., Jefferys, J. G. y Collinge, J. (1995) *Nat Genet* **9**, 197-201
96. Jefferys, J. G., Empson, R. M., Whittington, M. A. y Prusiner, S. B. (1994) *Neurobiol Dis* **1**, 25-30
97. Brandner, S., Isenmann, S., Raeber, A., Fischer, M., Sailer, A., Kobayashi, Y., Marino, S., Weissmann, C. y Aguzzi, A. (1996) *Nature* **379**, 339-43
98. Medori, R., Montagna, P., Tritschler, H. J., LeBlanc, A., Cortelli, P., Tinuper, P., Lugaresi, E. y Gambetti, P. (1992) *Neurology* **42**, 669-70
99. Collinge, J., Palmer, M. S., Sidle, K. C., Gowland, I., Medori, R., Ironside, J. y Lantos, P. (1995) *Lancet* **346**, 569-70
100. Tobler, I., Gaus, S. E., Deboer, T., Achermann, P., Fischer, M., Rulicke, T., Moser, M., Oesch, B., McBride, P. A. y Manson, J. C. (1996) *Nature* **380**, 639-42
101. Sakaguchi, S., Katamine, S., Nishida, N., Moriuchi, R., Shigematsu, K., Sugimoto, T., Nakatani, A., Kataoka, Y., Houtani, T., Shirabe, S., Okada, H., Hasegawa, S., Miyamoto, T. y Noda, T. (1996) *Nature* **380**, 528-31
102. Colling, S. B., Collinge, J. y Jefferys, J. G. (1996) *Neurosci Lett* **209**, 49-52
103. Haffter, P., Granato, M., Brand, M., Mullins, M. C., Hammerschmidt, M., Kane, D. A., Odenthal, J., van Eeden, F. J., Jiang, Y. J., Heisenberg, C. P., Kelsh, R. N., Furutani-Seiki, M., Vogelsang, E., Beuchle, D., Schach, U., Fabian, C. y Nusslein-Volhard, C. (1996) *Development* **123**, 1-36
104. Safar, J. G., Geschwind, M. D., Deering, C., Didorenko, S., Sattavat, M., Sanchez, H., Serban, A., Vey, M., Baron, H., Giles, K., Miller, B. L., DeArmond, S. J. y Prusiner, S. B. (2005) *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**, 3501-3506
105. Govaerts, C., Wille, H., Prusiner, S. B. y Cohen, F. E. (2004) *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**, 8342-8347
106. Chesebro, B., Chesebro, B., Trifilo, M., Race, R., Meade-White, K., Teng, C., LaCasse, R., Raymond, L., Favara, C., Baron, G., Priola, S., Caughey, B., Masliah, E. y Oldstone, M. (2005) *Science* **308**, 1435-1439
107. Solfrosi, L., Criado, J. R., McGavern, D. B., Wirz, S., Sanchez-Alavez, M., Sugama, S., DeGiorgio, L. A., Volpe, B. T., Wiseman, E., Abalos, G., Masliah, E., Gilden, D., Oldstone, M. B., Conti, B. y Williamson, R. A. (2004) *Science*

**PROTEINAS DE PRION:  
DE LA PATOGÉNESIS A LA FUNCIÓN**

## Resumen

*La proteína de príon (PrP) es una glicoproteína de membrana normalmente presente en todos los vertebrados. Bajo circunstancias inusuales, la PrP puede experimentar una transformación estructural y convertirse en el constituyente único de los priones, peculiares agentes infecciosos que carecen de ácidos nucleicos. Los priones son la causa de un grupo de desórdenes neurodegenerativos que incluyen la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) en humanos y la encefalopatía espongiforme bovina o "mal de las vacas locas". Se sabe mucho acerca de las propiedades patogénicas de la PrP; sin embargo, a pesar de la detallada caracterización de sus propiedades celulares y bioquímicas, su función natural es aun desconocida. En este artículo, revisamos las enfermedades de priones y sus bases moleculares, así como la evolución y función de las proteínas de príon. Se incluye trabajo llevado a cabo en nuestro laboratorio, en especial nuestro análisis de los fenotipos de pérdida de función de PrP en el pez cebra y la expresión heteróloga de PrPs de diversos vertebrados en células de pez cebra, ratón y *Drosophila*. Nuestros resultados muestran que una función evolutivamente conservada de todas las PrPs de vertebrados es el establecimiento de interacciones trans homotípicas entre células adyacentes, mediando así la formación de contactos celulares y la señalización por medio de balsas lipídicas.*

**Palabras clave:** proteínas de príon; encefalopatías espongiformes transmisibles; enfermedades neurodegenerativas; barrera interespecífica; evolución molecular; pez cebra.

## Semblanza del Dr. Edward Málaga Trillo.



Nació en Lima, Perú, el 6 de junio de 1969. Estudió Biología y Medicina en la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Hizo su doctorado en Microbiología e Inmunología en la Escuela de Medicina de la Universidad de Miami, USA, y en el Instituto Max Planck para Biología en Tübingen, Alemania. Luego de una estancia postdoctoral en el Departamento de Biología Evolutiva de Universidad de Konstanz, Alemania, asumió su plaza actual en la misma universidad como Profesor Asistente del Departamento de Neurobiología del Desarrollo. Ha sido recientemente designado Profesor Principal e Investigador en el Centro de Investigación en Ciencias Biomédicas de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC). Realizó especializaciones adicionales en el Instituto de Acuicultura, Universidad de Stirling, Escocia, en el Departamento de Ciencias Biosistemáticas de la Universidad de Postgrado para Estudios Avanzados de Hayama, Japón, en el Instituto de Neurociencia de la Universidad de Oregon, Eugene, USA, y en el Marine Biological Laboratory, Woods Hole, Massachusetts, USA. Es miembro asesor del Concejo Nacional de Ciencia y Tecnología del Perú, del Instituto del Mar del Perú (IMARPE), miembro de la Comisión Científica y Tecnológica Internacional, III Perú, y asesor de la International Fishmeal and Fish Oil Organization. Sus investigaciones están orientadas a comprender las propiedades funcionales de las proteínas de príon y su relación con las enfermedades neurodegenerativas de priones, así como las bases moleculares de la regeneración neuronal.