

Descubren un nuevo mecanismo para entender algunas barreras de transmisión de priones entre distintas especies

El artículo describe una alternativa replicativa en el que algunas cepas de priones no se adaptan al huésped

El trabajo demuestra las razones de la bajísima susceptibilidad de los caballos a la infección por priones

Joaquín Castilla, de CIC bioGUNE, es coautor de la investigación que ha sido publicada en *Proceedings of the National Academy of Sciences USA (PNAS)*

(Bilbao, 17 de enero de 2017). Un estudio en el que participa CIC bioGUNE ha descubierto un nuevo mecanismo para entender algunas barreras que impiden la transmisión de priones entre distintas especies. El trabajo puede resultar clave para comprender el funcionamiento de los priones y, por tanto, para ayudar a combatir estos agentes responsables de las encefalopatías espongiformes transmisibles en mamíferos, causantes de la “enfermedad de las vacas locas” en el ganado y de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en humanos.

La investigación, que ha sido desarrollada en colaboración con la Universidad de Colorado, la Universidad de Kentucky, la Universidad Autónoma de Barcelona, la Universidad de Medicina de Creighton, el Instituto Superior de Sanidad de Roma y la Universidad de Kansas, también describe la bajísima susceptibilidad de los caballos a la infección de priones. Este hecho se había postulado dada la ausencia de casos en la naturaleza; sin embargo, no se había demostrado hasta que este estudio ha visto la luz.

Los priones son proteínas que resultan infecciosas cuando están mal plegadas. Para que se propaguen entre distintas especies; es decir, entren en un huésped y se repliquen en él, necesitan de una proteína determinada en la nueva especie. Hasta ahora se creía que cada proteína, dependiendo de la especie, tenía una determinada capacidad para seleccionar ciertas estructuras provenientes de la especie de origen.

Sin embargo, en la investigación, publicada en *Proceedings of the National Academy of Sciences USA (PNAS)* bajo el título “*Prions replication without host adaptation during interspecies transmissions*”, se describe una alternativa replicativa que el grupo investigador ha denominado NAPA –del inglés *non-adaptive prion amplification*– en el que las conformaciones dominantes evitan este requisito durante determinadas transmisiones entre especies.

“Parece que algunas cepas de priones determinadas se saltan las restricciones de especie y se propagan inicialmente sin adaptarse a la nueva especie, según explica Joaquín Castilla, investigador Ikerbasque en CIC bioGUNE y coautor de la investigación.

Esto se ha comprobado mediante el estudio de la susceptibilidad de los caballos a los priones, para lo que se generaron ratones transgénicos que expresaban la proteína del prión celular de caballo. Lo que se observó es que la transmisión de la enfermedad ocurrió sólo a un grupo específico de ratones transgénicos (ratones que habían sido modificados genéticamente para servir como modelo de caballos), mostrando una significativa barrera de conversión. Pero lo más importante es que los priones resultantes, inesperadamente, fueron incapaces de causar enfermedad tras los pases consecutivos en caballos.

“La forma habitual de observar una barrera de especie entre priones (por ejemplo, la tembladera o *scrapie* de oveja en caballo) es que sólo unos pocos animales inoculados enferman inicialmente. No obstante, el prión resultante de haber cruzado la barrera de especie se ha adaptado a la nueva especie y, en un segundo pase de inoculación en la misma especie, la barrera desaparece e infecta a todos los individuos de esa especie. Sin embargo, lo que nosotros hemos observado en este caso es que los priones obtenidos de los pocos animales de la nueva especie que murieron de la enfermedad no se adaptaron. A pesar de ser priones de la misma especie, en el segundo pase de inoculación, la infección no ocurrió, muy al contrario de lo que ocurre en las barreras de especie habituales. Esto no sólo lo hemos observado en la barrera de especie entre *scrapie* de oveja y caballo sino también entre priones de visón y ciervo”, señala Joaquín Castilla.

Durante la investigación, los priones de ratón fueron capaces de propagarse en un tubo de ensayo, utilizando un sustrato basado en la proteína del prión celular de caballo. Sorprendentemente, estos priones de caballo, obtenidos *in vitro*, no infectaron a los ratones que expresan la proteína de prión celular de caballo. Sin embargo, estos mismos priones de caballo obtenidos en el tubo de ensayo sí fueron capaces de infectar a ratones normales. “Los priones mantenían la memoria de los priones de ratón utilizados inicialmente para propagarse en caballo, pero no infectaron a caballos”, explica el investigador de CIC bioGUNE.

Baja susceptibilidad de los caballos a los priones

Una de las mayores dificultades que ha sido necesario salvar en la investigación ha sido conseguir los ratones transgénicos que expresaban proteínas diferentes. El desarrollo de estos nuevos modelos ha permitido demostrar la baja susceptibilidad de los caballos a la mayoría de los priones.

La investigación se ha desarrollado durante los últimos seis años, ya que ha requerido de múltiples inoculaciones seriadas de priones en ratones, un proceso complicado que necesita el tiempo adecuado. “Nuestro grupo en CIC bioGUNE es una referencia mundial en la amplificación *in vitro* de priones”, destaca Joaquín Castilla.

De hecho, el grupo de CIC bioGUNE ha desarrollado los estudios *in vitro*, en colaboración estrecha con el investigador Enric Vidal, del Centro de Investigación en Sanidad Animal CReSA-IRTA, que ha realizado todas las inoculaciones con cepas bovinas en los ratones transgénicos utilizados para evaluar la transmisión de priones en caballos.

La publicación de este estudio coincide en el tiempo con un nuevo desafío al que se enfrenta Europa, ya que hace unos meses se han activado las alarmas ante el primer caso descrito de priones en cérvidos (ciervos, renos, gamos, etc). Localizada hasta ahora en diferentes regiones de Estados Unidos, Canadá y Corea del Sur, la enfermedad priónica de desgaste crónico ha saltado a Europa, donde se ha encontrado recientemente en un ejemplar de reno hembra fallecido en el sur de Noruega. Según se recoge en un artículo publicado en la página web de la Asociación Española CJD (Creutzfeldt-Jakob Disease), se desconoce si esta enfermedad priónica es transmisible al ser humano.

Sobre CIC bioGUNE

El Centro de Investigación bioGUNE, con sede en el Parque Científico Tecnológico de Bizkaia, es una organización de investigación biomédica que desarrolla investigación de vanguardia en la interfaz entre la biología estructural, molecular y celular, con especial atención en el estudio de las bases moleculares de la enfermedad, para ser utilizada en el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y terapias avanzadas.