

Descubren la importancia de distintos cofactores en la determinación de las propiedades biológicas de diferentes cepas priónicas

El trabajo avanza en la comprensión de la patogénesis de las cepas priónicas y su capacidad para propagarse en diferentes tejidos y huéspedes

La investigación propone, además, un posible mecanismo por el cual se explicarían las distintas localizaciones en el sistema nervioso central y en la periferia de las diferentes cepas de priones

El estudio sobre las cepas priónicas podría aplicarse a otras enfermedades neurodegenerativas como alzhéimer o párkinson

Joaquín Castilla, investigador Ikerbasque en CIC bioGUNE, es el autor principal del artículo que ha sido publicado en *Acta Neuropathologica*

(Bilbao, 16 de noviembre de 2017). Un estudio dirigido desde el CIC bioGUNE ha confirmado la importancia que pueden tener distintos cofactores en la determinación de las propiedades biológicas de distintas cepas priónicas. Los diferentes factores biológicos –denominados cofactores–, pese a que no son necesariamente una parte integrantes del prion infeccioso, pueden restringir la propagación de distintas cepas y, por tanto, determinar las características de aquellas cepas cuya propagación favorecen.

La investigación, que ha sido desarrollada en colaboración con la Universidad de Santiago de Compostela, la Universidad de Salamanca, el Laboratorio Central de Veterinaria de Madrid y el Instituto Superior de Sanidad de Italia, propone, además, un posible mecanismo por el cual se explicarían las distintas localizaciones en el sistema nervioso central y en la periferia de las diferentes cepas de priones, que dependería de los cofactores disponibles en cada tejido o en cada región tisular.

El trabajo ha sido publicado en *Acta Neuropathologica*, una de las revistas más prestigiosas en el área de la patogénesis de todo tipo de enfermedades neurológicas. “Esta investigación abre las puertas a la comprensión de un fenómeno de gran complejidad y poco comprendido hasta ahora, que es la existencia de distintas cepas –similar a lo que sucede con los virus- de la misma proteína malplegada. La idea de que los cofactores puedan dirigir o restringir la variabilidad de la cepa es el punto de partida para empezar a estudiar los cofactores relevantes en los procesos naturales de infección y una vez identificados, poder predecir propiedades de las distintas cepas como la capacidad de neuroinvasión o la facilidad para ser transmitida entre distintas especies”, según explica Joaquín Castilla, investigador Ikerbasque en CIC bioGUNE y responsable de la investigación.

La principal dificultad de esta investigación, que se ha desarrollado durante los últimos cinco años, ha radicado en poder distinguir las distintas cepas, ya que en muchos casos, a pesar de tener propiedades biológicas distinguibles, son muy similares y su distinción exige un conocimiento detallado de los modelos de experimentación utilizados. Por otro lado, la generación y mantenimiento de distintas cepas de prion de una misma especie es técnicamente muy complejo debido a la posibilidad de contaminaciones cruzadas, por lo que se ha requerido un laboratorio experto en la propagación *in vitro* de priones.

Causas de las enfermedades priónicas

Las enfermedades priónicas están causadas por el plegamiento aberrante o malplegamiento de la proteína priónica celular (PrP^C) a una conformación patogénica denominada PrP^{Sc}. Las distintas conformaciones que puede adquirir la PrP^{Sc} hacen que los priones existan como diferentes cepas o variantes conformacionales, caracterizadas por propiedades patológicas específicas (tiempos de incubación, áreas cerebrales afectadas, sintomatología...), probablemente determinadas por su estructura tridimensional.

Hasta ahora se desconocía cómo aparecían estas variantes conformacionales y cómo los distintos factores biológicos (denominados cofactores) influían en las diferentes conformaciones de PrP^{Sc} y determinaban sus propiedades patológicas específicas.

Con la intención de comprender si distintos cofactores pueden modular la generación y selección de distintas cepas priónicas, se utilizó un sistema de propagación de priones *in vitro*, *Protein misfolding cyclic amplification* (PMCA, traducido como amplificación cíclica de proteínas malplegadas), un sistema en tubo de ensayo que reproduce en condiciones controladas el proceso de malplegamiento de PrP^C a PrP^{Sc} que tiene lugar en humanos y animales afectados por estas devastadoras enfermedades.

Utilizando las proteínas del prion producida en bacterias (recombinante) complementadas con encéfalos de ratón que no contiene PrP^C propia y la PMCA, se generaron diversas cepas de priones recombinantes infecciosos (capaces de inducir una enfermedad priónica en modelos animales), dado que la presencia de todos los cofactores presentes en el cerebro podría dar lugar en el tubo de ensayo a una variedad similar de cepas a las observadas en la naturaleza. Una vez obtenidas diversas cepas y mezclas de cepas infecciosas en un entorno de encéfalo y con propiedades patológicas distinguibles, se cambió el medio de propagación de estos priones. Se utilizaron las mismas proteínas recombinantes pero complementadas en este caso con un único cofactor (diferentes moléculas seleccionadas por interactuar con esta proteína) y se observó cómo los distintos cofactores son capaces de dirigir la evolución de las diferentes mezclas de cepas hacia conformaciones determinadas y específicas de cofactor.

“Nuestros resultados demuestran que se generan diversas cepas de priones recombinantes *in vitro*, y que sus propiedades biológicas dependen de los cofactores disponibles durante su propagación. Estas observaciones tienen implicaciones significativas para la comprensión de la patogénesis de las cepas priónicas y su

capacidad para propagarse en diferentes tejidos y huéspedes, que podría depender de la abundancia relativa de distintos cofactores”, indica Joaquín Castilla.

Los avances en las investigaciones sobre las cepas priónicas podrían aplicarse a otras enfermedades neurodegenerativas (alzhéimer, párkinson,...) para las que se han descrito proteínas malplegadas con conformaciones ligeramente diferentes.

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. CIC bioGUNE está reconocido como “Centro de Excelencia Severo Ochoa”, el mayor reconocimiento de centros de excelencia en España.