

## NOTA DE PRENSA

### Investigación publicada en “PNAS”

# El mal de los conejos locos

- *El Centro de Investigación Biogune prueba que los conejos, que hasta ahora se consideraban inmunes a las enfermedades priónicas, también pueden desarrollar estas infecciones.*
- *La investigación, liderada por el Doctor Joaquín Castilla, ha sido publicada en la prestigiosa revista *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* y ha resuelto una incógnita que llevaba décadas siendo estudiada.*
- *El estudio considera poco probable que pueda ocurrir una epidemia de conejos locos similar a la de las vacas locas que tuvo lugar en la década de los 90.*

(Bilbao 13 de marzo, 2012).- Durante más de cuatro décadas los conejos han sido considerados resistentes a la infección por priones. Esta certeza estaba basada en las inoculaciones experimentales a la que fue sometida esta especie con priones de distintas procedencias y que resultaron negativas. Además, no consta registro alguno de encefalopatías espongiiformes transmisibles en la Naturaleza y nunca se han diagnosticado enfermedades priónicas en conejos de los zoológicos en los que se utilizaron piensos contaminados con el agente causal de las vacas locas y que hizo enfermar a la mayoría de las especies en cautividad.

Todos estos datos parecían confirmar una excepción a la regla de que prácticamente todos los mamíferos podían desarrollar una enfermedad priónica infecciosa y transmisible. Es decir, los conejos estaban a salvo de la infección por priones.

Todas estas evidencias han llevado a que decenas de grupos de investigación hayan estudiado los motivos de tan extraño comportamiento, una labor que ha llevado a la publicación de más de 60 artículos científicos al respecto.

Sin embargo, una investigación del Laboratorio de Priones del centro de investigación Biogune, liderada por el Dr. Joaquín Castilla y publicada el 12 de marzo en la revista especializada *Proceedings of the National Academy of Sciences-PNAS*-, ha probado que, a pesar de que presentan una resistencia inusual a las enfermedades priónicas en comparación con otros mamíferos, los conejos también pueden contraer estas infecciones.

Tras este nuevo descubrimiento, el Laboratorio del Dr. Castilla se ha planteado estudiar si los priones pueden saltar barreras aun más dispares y pueden alcanzar a, por ejemplo, las aves o los peces. En este sentido, el equipo de Biogune tiene como objetivo desentrañar los mecanismos moleculares que explican las diferentes susceptibilidades que presentan las especies ante los distintos priones para que, imitando a la naturaleza, se puedan desarrollar nuevas estrategias terapéuticas contra las encefalopatías espongiformes transmisibles.

### ➤ **La investigación**

Según Joaquín Castilla, líder del Laboratorio de Priones de Biogune, *“nuestro principal enfoque se centra en estudios realizados in vitro, en el tubo de ensayo, donde reproducimos el fenómeno de replicación de los priones que ocurre en el animal, pero de una forma más rápida y eficiente. Tratamos de verificar en nuestro laboratorio si la resistencia aparente de los conejos era o no infranqueable. El resultado fue sorprendente pues prácticamente todos los priones utilizados en el tubo de ensayo con origen diverso (bovino, ovino, cérvido, etc.) fueron capaces de generar in vitro un prión de conejo. Era la primera vez que se veía un prión de origen lepórico (de conejo)”*.

Tras la fase de laboratorio, el equipo del Dr. Castilla procedió a estudiar en los propios conejos la infectividad del producto generado *in vitro*. En línea con estudios realizados desde hace varias décadas, se observó una importante resistencia de los conejos, una resistencia que sin embargo no era total. De tal forma que casi 800 días después de la inoculación, un único animal resultó infectado, mientras que después de cuatro años el resto de los animales permanecían completamente sanos.

Una de las características principales de un prión es su capacidad de transmitirse entre sus congéneres, por lo que la prueba definitiva de la obtención de un prión de conejo fue su inoculación en dos modelos animales, conejos y ratones transgénicos, que en vez de producir la proteína con capacidad replicativa de ratón, producían una proteína de conejo. Hizo falta alrededor de un año de trabajo en el caso de los ratones transgénicos, y un año y medio en el caso de los conejos, para demostrar la eficiente capacidad del prión de conejo para transmitirse a través de la misma especie.

Si bien estos datos confirman que los conejos no pueden considerarse una especie resistente a los priones, los tiempos de incubación tan largos que requiere su replicación predicen que sea poco probable que pueda ocurrir una epidemia como la de las vacas locas.

### ➤ **Debate**

Este estudio abre el debate sobre la idoneidad de alimentar distintas especies con proteínas animales que potencialmente pudieran estar contaminadas con priones, incluso aquellas que durante décadas se han considerado resistentes. *“La capacidad de adaptación de los priones en su paso a través de las distintas especies hacen prever que cualquier mamífero es susceptible de ser infectado y que la única manera segura de evitarlo es mediante una alimentación que evite el contacto con proteínas animales”*, concluye el Dr. Castilla.

### ❖ **Información complementaria: Los priones**

*“Los priones son los agentes patógenos responsables de las EETs, también llamadas enfermedades priónicas. Las EETs pertenecen a un grupo de enfermedades neurodegenerativas mortales que afectan a los seres humanos y animales para las que no hay una terapia disponible. Estas enfermedades pueden tener diversos orígenes: hereditario, esporádico (supuestamente espontáneo) e infeccioso”*, explica el Prof. Castilla.

La epidemia de la enfermedad espongiforme transmisible bovina en Europa, conocida como el 'mal de las vacas locas', desencadenó un aumento de grupos de investigación dedicados a este tipo de agentes infecciosos. Esto ha tenido como consecuencia que en esta última década se haya avanzado mucho en el conocimiento de los priones. Sin embargo, todavía siguen siendo los grandes desconocidos.

En opinión de Castilla, los priones son probablemente, *“uno de los agentes patógenos más intrigantes de la naturaleza, ya que su supuesta composición que la relaciona con únicamente una proteína y la aparición de cepas claramente diferenciales, lo hacen de un valor científico que no tiene comparación”*. Su parecido mecanismo de replicación a lo que podría ser el desarrollo de enfermedades como el Alzheimer, o la enfermedad de Parkinson entre otras, le convierten en un patógeno único. *“Pero si a esto añadimos que todavía no sabemos qué es un prión, esto lo convierte en un sujeto a estudio irresistible para personas como las de mi grupo y para mí mismo”*, concluye Castilla.

Una de las grandes incógnitas en el área de las enfermedades priónicas y, a la que se dedica el grupo del Prof. Castilla, es cómo una única proteína es capaz de infectar unas especies y no otras. Aunque se está avanzando mucho en este sentido gracias a las nuevas técnicas que han surgido recientemente, aún queda mucho camino por recorrer.

Una de las técnicas que actualmente se utilizan para el estudio de los priones es la replicación *in vitro*. En la década de los 80 y 90 las únicas técnicas que se conocían para estudiar los priones y su transmisibilidad estaban basadas en la inoculación de animales de experimentación con muestras que contenían el agente infeccioso. Posteriormente, surgieron otras técnicas *in vitro* que permitieron amplificar por primera vez los priones en tubos de ensayo. *“Aunque los bioensayos utilizando animales transgénicos sustituyeron muchos de los estudios in vivo, son los estudios in vitro los que ahora se están explorando cada vez con mayor esfuerzo. Ahora mismo podemos generar priones de distintas especies partiendo de priones de básicamente cualquier especie. La técnica de PMCA (del inglés: Proteín Misfolding Cycling Amplification), desarrollada por nuestro grupo, nos permite amplificar estos agentes infecciosos en el laboratorio”*, afirma Castilla.

Se trata en definitiva de una técnica esencial para el diagnóstico así como el estudio de los mecanismos moleculares por los cuales los priones son capaces de replicar.

El scrapie, la enfermedad que ocurre en ovejas y cabras, es probablemente la enfermedad priónica más antigua. Sin embargo, es la EEB (Enfermedad Espongiforme Bovina) la que ha recabado mayor atención pública dada su implicación en la generación de una nueva enfermedad en humanos y su probada transmisión a la mayoría de las otras especies. Por otro lado está la enfermedad de Creutzfeldt Jacob que si bien tiene una incidencia anual de 1-2 casos por cada millón de habitantes, aún es una gran desconocida, especialmente en los casos esporádicos cuyo origen es aún una incógnita. En el País Vasco, se da una situación poco común ya que reúne un alto porcentaje de todos los casos mundiales de insomnio familiar fatal, una enfermedad priónica humana de origen genético.