

LAS ENFERMEDADES PRIÓNICAS.  
ATRAVESANDO LAS FRONTERAS  
DEL CONOCIMIENTO

Juan José Badiola Díez



STVDIVM  
GENERALE  
CAESARAV-  
GVSTANAE  
CIVITATIS



Prensas de la Universidad  
Universidad Zaragoza

LAS ENFERMEDADES PRIÓNICAS.  
ATRAVESANDO LAS FRONTERAS  
DEL CONOCIMIENTO

LAS ENFERMEDADES PRIÓNICAS.  
ATRAVESANDO LAS FRONTERAS  
DEL CONOCIMIENTO

Juan José Badiola Díez

PRENSAS DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

© Juan José Badiola Díez

© De la presente edición, Prensas de la Universidad de Zaragoza  
(Vicerrectorado de Cultura y Proyección Social)

1.ª edición, 2022

Prensas de la Universidad de Zaragoza

Edificio de Ciencias Geológicas

c/ Pedro Cerbuna, 12 • 50009 Zaragoza, España

Tel.: 976 761 330

puz@unizar.es <http://puz.unizar.es>

Impreso en España

Imprime: Servicio de Publicaciones. Universidad de Zaragoza

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades priónicas, también denominadas encefalopatías espongiformes transmisibles (EET), son enfermedades neurodegenerativas crónicas transmisibles, con largos periodos de incubación y que tienen un curso invariablemente fatal. Presentan una baja incidencia y una distribución universal, afectando tanto a los humanos como a varias especies animales.

En lo que respecta a la etiología de estas enfermedades, la teoría más aceptada en la actualidad sostiene que todas ellas están causadas por una isoforma producida por la conversión postraduccional de la proteína prion celular ( $\text{PrP}^c$ ), una glicoproteína que en los mamíferos está codificada de forma fisiológica por el gen *PRNP*, con características específicas asociadas a un cambio de conformación, denominada  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  o  $\text{PrP}^{\text{res}}$ . Este cambio conformacional le otorga a la proteína  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$  una gran resistencia a los procesos de esterilización físicos y químicos, una tendencia a la agregación, su insolubilidad en detergentes no iónicos y una resistencia parcial a la digestión con proteasas. Se considera que los priones son partículas proteináceas desprovistas de ácido nucleico que pueden

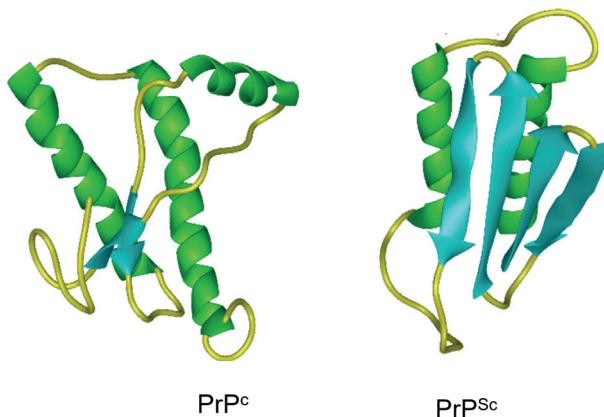


FIGURA 1. Imagen obtenida por análisis de cristalografía electrónica de la estructura de PrP<sup>c</sup> y su isoforma patológica PrP<sup>Sc</sup>.

agregarse, así como reclutar y convertir la PrP<sup>c</sup> fisiológica en su isoforma patológica (Prusiner, 1982, 1998b).

Así, se estima que existe un cambio conformacional de la estructura terciaria de la PrP<sup>c</sup>, rica en hélices  $\alpha$ , a una isoforma aberrante PrP<sup>Sc</sup>, rica en láminas  $\beta$ , proceso que se produciría en la superficie celular o a través de distintas rutas endocíticas celulares (Mabbott and Bruce, 2001; Fehlinger *et al.*, 2017).

Además de la acumulación de PrP<sup>Sc</sup>, este grupo de enfermedades comparten otras características anatomopatológicas como la degeneración espongiiforme (Prusiner, 1998), pérdida neuronal y gliosis (incluyendo astrocitosis y microgliosis) (DeArmond and Prusiner, 1993; Wadsworth and Collinge, 2011).

Independientemente de su origen y naturaleza, las encefalopatías espongiiformes transmisibles presentan una serie de características comunes, entre las que destacan

los hallazgos neuropatológicos como la gliosis, el depósito de la proteína prion, la degeneración espongiiforme del sistema nervioso central (SNC), con la aparición de vacuolas intraneuronales (vacuolización) y en el neuropilo (espongiosis) que acaban causando una progresiva pérdida de neuronas (Bell and Ironside, 1993; Fraser, 1993). Estos cambios neuropatológicos se presentan con especial frecuencia en determinadas áreas y núcleos nerviosos. En las distintas especies afectadas por estas enfermedades han sido identificadas diferentes cepas y fenotipos del agente etiológico.

Aunque existen muchos aspectos desconocidos sobre la patogenia de las encefalopatías espongiiformes transmisibles, se ha demostrado que la presencia de la PrP<sup>c</sup> en el encéfalo es fundamental no solo para la generación de la PrP<sup>Sc</sup>, sino también para que el huésped experimente la neurotoxicidad asociada a los priones (Brandner *et al.*, 1996).

Según su causa, se consideran tres tipos de enfermedades priónicas, las esporádicas o espontáneas, las genéticas o familiares y las adquiridas, siendo más habituales las dos primeras en los seres humanos y la tercera en los animales.

Hasta la fecha no han podido detectarse anticuerpos frente al agente causal en los individuos afectados, no existiendo tampoco tratamientos específicos ni vacunas para combatir o prevenir estas enfermedades. Y en la actualidad los principales métodos diagnósticos se basan en el estudio *post mortem* del tejido nervioso.

Estudios recientes han demostrado que enfermedades neurodegenerativas humanas, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la demencia frontotemporal lobar o la enfermedad de Huntington, comparten precisamente la acumulación de proteínas incorrectamente plegadas o abe-

rrantes tales como  $\beta$ -amiloide,  $\alpha$ -sinucleína, TDP-43 o huntingtina (Aguzzi *et al.*, 2008; Prusiner, 2013). Además, se han evidenciado diversos aspectos a nivel histopatológico y molecular también en común con las enfermedades priónicas (Garces *et al.*, 2019), por lo que a todos estos desórdenes neurodegenerativos humanos se les ha atribuido el término de patologías prion-*like*. Esto convierte a las enfermedades priónicas en un modelo válido para abordar el proceso patogénico de la neurodegeneración en todas estas proteinopatías.



# ÍNDICE

Introducción .....	9
I. Enfermedades priónicas humanas y animales .....	13
Las enfermedades priónicas humanas .....	17
Las enfermedades priónicas animales .....	28
II. El agente causal .....	37
Conversión de la PrP <sup>c</sup> en PrP <sup>sc</sup> .....	44
Las cepas priónicas .....	46
III. Patogenia y transmisión .....	51
IV. La barrera de transmisión .....	67
Factores determinantes de la barrera de transmisión .....	68
V. Susceptibilidad y resistencia de las distintas especies a las enfermedades priónicas .....	73
Consideraciones finales .....	77
Referencias bibliográficas .....	81
Agradecimientos .....	103

*Este libro se terminó de imprimir  
en los talleres del Servicio de Publicaciones  
de la Universidad de Zaragoza  
el 14 de septiembre de 2022*

COLECCIÓN PARANINFO  
PRIMA LECTIO



STVDIVM  
GENERALE  
CAESARAV-  
GVSTANAE  
CIVITATIS



Universidad Zaragoza