

## Stanley Prusiner

por Pablo A. Otero  
pabloadrianotero@gmail.com

**P**ara todos los apasionados por la biología, 2009 fue un año especial, ya que se cumplieron doscientos años del nacimiento de Charles Darwin y ciento cincuenta años de la publicación de «El origen de las especies».

Fue tan profusa la nueva bibliografía sobre este magnífico naturalista y científico, que daba la impresión que «uno pisaba una baldosa y salía un artículo nuevo». Pero el lector debe saber que este no es el caso. ¿Y por qué empieza así este artículo entonces?, será porque, a mi criterio, existen algunas semejanzas entre el trabajo de este investigador con el de Darwin y sus aportes científicos...usted lector dirá que estoy exagerando y es posible, pero lo invito a seguir leyendo y verá.

La ciencia, a diferencia de la religión, carece (o debería) de principio de autoridad: nadie puede proponer y sostener algo en materia científica con el argumento «es así porque yo lo digo o porque está escrito en tal o cual libro». Sin embargo, en la práctica a veces los conceptos y teorías científicas son asimilados de forma dogmática y cristalizan en forma de enunciados definitivos; en lugar de ser tomados como explicaciones provisionarias y perfectibles. Tal es así, que a algunos enunciados les han «colgado» el rótulo de dogma; como es el caso del famoso «dogma central de la biología molecular», propuesto por el no menos famoso Francis Crick (sí, el de la estructura del ADN).

A lo largo de la historia de la ciencia, sobran los ejemplos de investigadores que descubrieron procesos o hechos que no encajaban con teorías demasiado cementadas y debieron dar pelea para que sus explicaciones sean consideradas; y es éste sin duda, el común denominador entre Darwin y el investigador destacado en este artículo: Stanley

Prusiner. Ambos tuvieron que reunir muchas pruebas para sostener y defender sus explicaciones ante las críticas (y a veces ataques certeros) de sus colegas.

¿Quién es Stanley Prusiner? Hagamos un repaso rápido de su biografía. Nació el 28 de mayo de 1942 en Des Moines, ciudad del estado de Iowa, en Estados Unidos. Su infancia transcurrió normalmente, aunque la ausencia de su padre enrolado en la marina durante la segunda guerra, hizo que se mudara con su madre a casas de familiares en diversas ciudades (Des Moines, Boston y Cincinnati). Finalmente, en 1952, toda la familia se estableció en Cincinnati.

Según sus propias palabras, su educación preuniversitaria no le entusiasmaba en absoluto y aunque fue un alumno bueno, no se destacó. El interés y la motivación se despertaron en él cuando ingresó en 1960 en la Universidad de Pennsylvania, ya que allí se respiraba un ambiente intelectual muy estimulante; tres años después comenzaría su primer proyecto de investigación y en 1964 se graduaría en medicina.

Durante los años siguientes, continuó sus investigaciones en Estocolmo y allí vivió un período muy inspirador en el cual decidió orientar su carrera hacia la investigación biomédica. A comienzos de 1968 regresó a Filadelfia y se doctoró en medicina. Luego optó por ingresar como interno en la Universidad de California. Entre 1972 y 1974 completó su residencia en el Departamento de Neurología de esta misma universidad. Fue durante ese período cuando tuvo contacto con el tema que lo acompañaría el resto de su carrera como investigador.

Transcurría el año 1972 y entre sus pacientes había una mujer que padecía de una enfermedad muy infrecuente llamada Creutzfeldt-Jakob (ECJ). Esta extraña patología, descrita en los años 20 por dos neurólogos alemanes Hans-Gerhard Creutzfeldt y Alfons Jakob, se pensaba que era producida por un «virus lento». El término «virus lento» había sido propuesto por Bjorn Sigurdsson en 1954 y hacía referencia al prolongado período de incubación. Sigurdsson investigaba una enfermedad, conocida hace más de doscientos años, que afecta a las ovejas y cabras: el *scrapie* o prurito lumbar.

La paciente presentaba los síntomas típicos de la ECJ: pérdida de memoria, problemas repentinos de coordinación y signos de demencia. En solo dos meses la paciente falleció y Stanley Prusiner quedó sorprendido e intrigado por lo desconocida que era esta patología y sus causas. Entre las cosas que más desconcertaban a los médicos de estos pacientes, era que no presentaban fiebre ni respuesta inmunológica, lo que es típico de las enfermedades infecciosas.

Lo que se conocía de este tipo de enfermedades eran más que nada detalles sueltos. En 1957 Daniel Carleton Gajusek había descrito una patología muy curiosa ya que afectaba solo a los miembros de una tribu en Papúa Nueva Guinea, los fore. La enfermedad era conocida como kuru, que en la lengua nativa significa «temblor»; nombre que obedecía a que los enfermos presentaban espasmos musculares incontrolables, además de dificultades de coordinación y para deglutir. En 1959, William Hadlow propuso que esta patología y el *scrapie* serían producidas por un virus lento, ya que ambas presentaban períodos de incubación muy largos, entre 4 y 30 años. Además, el aspecto esponjoso que mostraban los cortes de cerebro de víctimas de kuru y de ECJ, le permitieron a Igor Klatzo relacionar ambas patologías. Entre otros avances posteriores, en 1968, se comprobó que el *scrapie* era transmisible a chimpancés.

Prusiner comienza a investigar sobre el *scrapie* en 1974; año en el que asume como profesor asistente en el Departamento de Neurología y recibe una beca del National Institute of Health

(NIH). Durante ese período trabajó con William Hadlow y Carl Eklund, quienes, según el mismo reconoce, le enseñaron mucho sobre esta patología.

Él sabía que la clave estaba en purificar y caracterizar químicamente al agente infeccioso que producía el *scrapie*. La metodología que utilizó consistió en inocular ratones con extractos de tejido nervioso de ovejas muertas por *scrapie* y sacrificarlos entre 30 y 150 días después. Luego sometió los tejidos nerviosos a homogeneizado, a tratamientos con detergentes y centrifugado con velocidades crecientes, de modo que obtuvo diferentes fracciones. Luego, para cada una de ellas comprobó su capacidad infecciosa; estos experimentos le llevaban mucho tiempo y eran carísimos de mantener.

Una vez que logró identificar la fracción infecciosa comenzó a realizar pruebas bioquímicas para dilucidar la identidad del «agente misterioso». Sin entrar en detalles técnicos, Prusiner sabía, por trabajos propios y ajenos, que el agente causante conservaba su poder infeccioso aún después de ser tratado con luz UV y formalina, además de ser muy resistente al tratamiento térmico. Sin embargo perdía capacidad infecciosa al ser tratado con enzimas proteasas. Estos resultados sugerían que no se trataba de un virus y que no había ADN u ARN como parte de la estructura del agente infeccioso; su conclusión fue el agente infeccioso se trataba de una proteína. Ésta, en realidad no era una idea original de él, ya que en los años 60

Tikvah Alper había sugerido que tal vez una proteína fue la causante del *scrapie*. Prusiner tomó esta idea prestada, continuó investigando y finalmente pudo probar que efectivamente era así.

Prusiner decidió comunicar sus resultados en un artículo publicado en la prestigiosa revista *Science* de 1982. En este artículo apareció por primera vez el término «*prión*» que deriva de «*proteinaceous infectious agents*».

Durante los años siguientes la comunidad científica lo consideró a Stanley Prusiner una especie de hereje, por proponer que existían proteínas infecciosas sin ácidos nucleicos asociados, es decir, sin material genético. La verdad es que estas reacciones no le sorprendieron ya que

**Because the dominant characteristics of the scrapie agent resemble those of a protein, an acronym is introduced to emphasize this feature. In place of such terms as "unconventional virus" or "unusual slow virus-like agent," the term "prion" (pronounced *pree-on*) is suggested. Prions are small proteinaceous infectious particles which are resistant to inactivation by most procedures that modify nucleic acids.**

Fragmento del artículo, publicado en 1982 en la revista *Science*, en el que apareció por primera vez el término «prión».

él esperaba una fuerte oposición. En una parte de su autobiografía recuerda que: «el desarrollo del concepto de prion posee una historia parecida a la del ADN. Muchos científicos se negaban a aceptar que el ADN podía ser la molécula que portaba la información genética. Pero la oposición era a partir de prejuicios, no de datos ciertos. Aceptar que existían proteínas infecciosas iba en contra de 30 años de pruebas».

Pero la hipótesis de los priones, ponían en tela de juicio otros conceptos, por ejemplo la relación entre la secuencia de aminoácidos de una proteína y su estructura espacial. Hasta ese momento se aceptaba que una secuencia de aminoácidos se plegaba en una única estructura espacial posible, pero según lo propuesto por Prusiner esto no era válido para los priones...por lo menos. La forma normal de la proteína (llamada PrP<sup>c</sup>, el sufijo *c* es por celular) y la forma priónica y patológica (llamada PrP<sup>sc</sup>, el sufijo *sc* es por *scrapie*) son diferentes en sus plegamientos pero comparten la misma secuencia de 253 aminoácidos. Es decir que PrP<sup>c</sup> y PrP<sup>sc</sup> son idénticas en su secuencia aminoacídica, aunque difieren en su estructura secundaria y terciaria. Estudios posteriores sobre la estructura espacial, demostraron que la forma normal está enriquecida en alfa hélices mientras que la forma PrP<sup>sc</sup>, en hojas plegadas beta.

Los agentes infecciosos, como bacterias y virus poseen información genética, y cuando infectan a un organismo, la cantidad ellos aumenta debido a la expresión de los genes contenidos en los genotipos virales y/o bacterianos. Pero, los priones carecen de ácidos nucleicos, entonces: ¿cómo se produce el aumento de la cantidad proteínas PrP<sup>sc</sup> en el organismo? Todos los estudios hasta ahora parecen indicar que, a partir de una proteína PrP<sup>c</sup>,

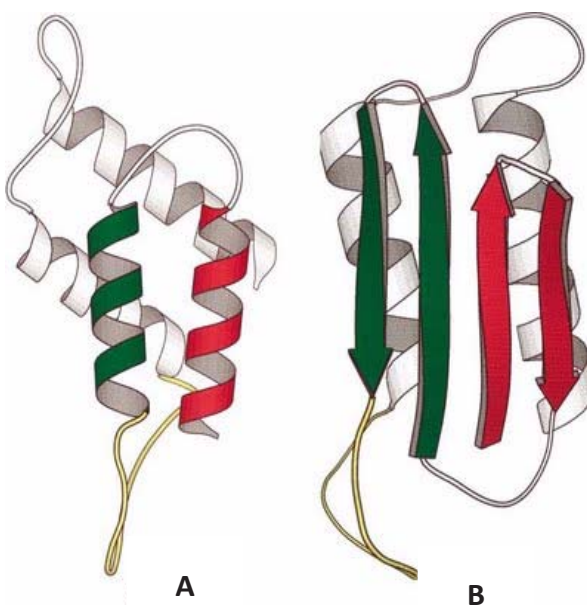
se produce una reacción en cadena de transformaciones de proteínas PrP<sup>c</sup> a PrP<sup>sc</sup>. Según este modelo, PrP<sup>sc</sup> actuaría como molde para que la PrP<sup>c</sup> normal cambie de estructura terciaria.

A partir de los ochenta se sucedieron muchas investigaciones sobre estas proteínas priónicas y es mucho más lo que se sabe ahora. Entre otras cosas se sabe que la proteína PrP<sup>c</sup> es una proteína de membrana presente en las neuronas, células de la glía y leucocitos. Aunque su función es desconocida, lo llamativo es que puede faltar sin alterarse el desarrollo, hecho que fue probado con ratones en los que se inactivó este gen.

En el genoma humano el gen que codifica para PrP<sup>c</sup> está en el par cromosómico número veinte y se expresa constitutivamente en las células ya mencionadas. También se sabe que la forma priónica PrP<sup>sc</sup> se encuentra en el citoplasma y además se descartó que ambas variantes proteicas se produzcan por *splicing* alternativo o por modificaciones post-transcripcionales.

Además de estos detalles sobre la proteína PrP<sup>c</sup>, también se conocen cada vez más detalles sobre las patologías producidas por priones. Los priones producen en los mamíferos una serie de enfermedades conocidas como encefalopatías espongiformes transmisibles (o EET). En todos los casos se trata de desordenes neurodegenerativos que resultan siempre fatales y sin cura posible hasta ahora. En las autopsias de las víctimas se observa que el tejido cerebral posee un aspecto esponjiforme (tipo queso gruyere) y en algunos casos placas amiloides. Los agujeros corresponden a zonas de muerte celular, posiblemente causada por neuronas que acumularon grandes cantidades de PrP<sup>sc</sup>

**«¿Cómo reaccionó la comunidad científica?: Los virólogos reaccionaron con incredulidad y algunos de los investigadores que trabajaban en el *scrapie* y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob estaban irritados».**



La conversión de la proteína PrP (A) a la forma priónica (B) implica cambios en el plegamiento. Las flechas representan hojas plegadas beta, mientras que los tirabuzones representan hélices alfa.

en su citoplasma. Entre las EET mejor estudiadas y descritas, se encuentra la ya mencionada enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ).

Sin embargo, estas enfermedades además de ser infecciosas y por lo tanto transmisibles, en algunos casos se deben a causas genéticas/hereditarias; mientras que en otros, ocurren de forma espontánea. En el caso de la ECJ, la mayoría de los casos no se deben herencia (solo 10%), ni a transmisión infecciosa, sino que constituyen casos esporádicos.

Hoy se conocen más de 20 mutaciones diferentes que producen las formas hereditarias de las EET y en todos los casos se comportan como enfermedades autosómicas dominantes. Cualquiera de estas mutaciones, que originalmente deben haber ocurrido en la línea germinal de algún individuo, produce un plegamiento erróneo similar a la forma patológica (PrP<sup>sc</sup>). En las formas esporádicas, la aparición espontánea de PrP<sup>sc</sup>, involucraría una mutación somática, cuyo producto sería una proteína con una predisposición a un plegamiento erróneo.

Entre las formas infecciosas comprobadas, se encontraba el kuru en los fore de Papúa Nueva Guinea, que se transmitía dentro de la tribu por medio de rituales que involucraban el consumo y manipulación de material cadavérico. Posiblemente el primer caso haya sido espontáneo y luego resultó transmisible por estas conductas rituales. Por otro lado, existen casos de ECJ iatrogénicos, producidos por uso material quirúrgico contaminado o de hormona de crecimiento y gonadotrofina obtenida de cadáveres de personas que padecieron de ECJ.

El síndrome de Gerstmann-Straussler-Schienker (GSS) y el insomnio fatal familiar (IFF) son dos patologías de este mismo grupo, descritas recientemente y cuyos casos se encontraron asociados a grupos familiares. Los pacientes que padecen IFF no pueden conciliar el sueño profundo, lo que conduce a otros desordenes mentales y finalmente a la muerte. Aunque estas y otras enfermedades priónicas podrían también ser infecciosas, es necesario para que esto ocurra, tomar contacto con la proteína priónica.

En 1986, aparecieron en Inglaterra, casos de vacunos con comportamientos extraños y temblores descontrolados, lo que luego fue conocido vulgarmente como el «mal de la vaca loca». Esta patología, la encefalopatía espongiiforme bovina (EEB) o en inglés *Bovine Spongiform Encephalopathy* (BSE), seguramente surgió por la transmisión de la forma priónica de *scrapie* al ganado vacuno por alimento contaminado con material proveniente de ovejas enfermas.

En 1996, aparecieron 40 casos de ECJ en Inglaterra en grupos de edades poco comunes para esta patología que se consideraron casos de una nueva variante de la ECJ (ECJ<sub>nv</sub>). A partir de esto crecieron las sospechas que estas personas hubieran contraído esta patología al haber consumido carne vacuna de animales enfermos con EEB. Algunas pruebas apoyan esta hipótesis: la caracterización bioquímica de PrP<sup>sc</sup> aislada de cerebros de pacientes con ECJ<sub>nv</sub>, demostró su similitud con la PrP<sup>sc</sup> del ganado vacuno y no con la de la ECJ, ni la del *scrapie* y además la distribución geográfica de las víctimas estaba relacionada con zonas de casos de vaca loca. Aunque aún se discute y se esgrimen complotos económicos y otras conspiraciones, la transmisión de priones entre especies es perfectamente posible y está demostrada.

Existen otras encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET) descritas y que afectan naturalmente a otras especies de mamíferos. Por ejemplo en ciervos, en felinos, en visones y en otros ungulados. En todos los casos, se cree que se originaron por el consumo de alimentos contaminados con proteína priónica proveniente de ovejas con *scrapie* o de vacas con ESB.

Desde 1982 y hasta hoy día, la resistencia a la hipótesis del prion como causante de estas patologías, fue disminuyendo gracias a las pruebas que se fueron acumulando. Entre las pruebas que convencieron a los científicos, está el hecho de que los ratones que no poseen el gen PrP (por modificación genética) son resistentes y no se infectan. Además, el último avance fue la producción de la proteína PrP<sup>sc</sup> en *E. coli*, que luego resultó infecciosa en ratones.



La sospecha que existía sobre la carne vacuna británica y su posible contaminación con proteína priónica se reflejaba en este afiche de una sucursal de comida rápida. El aviso dice: «McDonald's utiliza solo carne de origen no británico».

Finalmente el reconocimiento llegó y el hereje resultó no ser tal. En 1997, Stanley Prusiner fue galardonado con el Premio Nobel de Medicina, y en solitario, hecho que no ocurría en la disciplina de medicina desde 1971. El premio le fue otorgado como reconocimiento a «su descubrimiento de los priones, un nuevo tipo de agente infeccioso». La noticia fue comunicada en la revista Science con el siguiente título: «Prusiner reconocido por la, alguna vez herética, teoría de los priones.»

Prusiner publicó más de 200 artículos y unos diez libros. Desde 1992 es miembro de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos y de la Academia de las Artes y las Ciencias de Estados Unidos, así como de la Royal Society de Londres; actualmente sigue ejerciendo como profesor de neurología y virología en la Universidad de California en San Francisco.

### Bibliografía

1. Baldwin, MA, FE Cohen y S. Prusiner. 1995. *Prion protein isoforms, a convergence of biological and structural investigations*. J Biol Chem. vol. 270(33):19197–19200.
2. Belay, ED. 1999. *Transmissible Spongiform Encephalopathies in Humans*. Annu. Rev. Microbiol. 53:283-314.
3. Belay, ED y LB. Schonberger. 2005. *The public health impact of prion diseases*. Annual Review of Public Health. Vol. 26: 191-212.
4. Harris, D A. 1999. *Cellular Biology of Prion Diseases*. Clinical Microbiology Reviews, Vol. 12(3): 429-444.
5. Legname, G y otros. 2004. *Synthetic Mammalian Prions*. Science. Vol. 305(5684): 673–676.
6. Olanow, C.W. y S. Prusiner. 2009. *Is Parkinson's disease a prion disorder?* PNAS Vol. 106(31):12571-2.

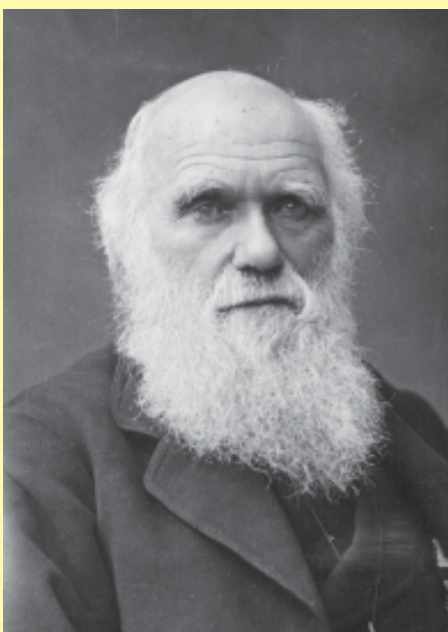
El objetivo de esta sección es narrar historias, rozadas muy de cerca por la biología, pero historia al fin y en este caso se trata de una historia de trabajo, con todo lo que esto implica. La historia de los priones y de Prusiner refleja muchos aspectos de la tarea científica, y no me refiero al «progreso» del conocimiento, sino justamente a los conflictos, las idas y vueltas, a los prejuicios e intereses y al final inconcluso.

Para terminar, es justo mencionar que para sus compañeros y colaboradores, Prusiner es un tipo de perfil bajo, perseverante y creativo...y además sale en todas las fotos sonriendo.

por Pablo A. Otero  
pabloadrianotero@gmail.com

**VOLVER AL INDICE**

7. Prusiner, S. 1982. *Viroids and prions*. PNAS Vol. 79(17):5220-5224.
8. Prusiner, S. 1982. *Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie*. Science, Vol. 216(4542):136-144.
9. Prusiner, S. 1997. *Autobiography*. En *Les Prix Nobel. The Nobel Prizes 1997*, Editor Tore Frängsmyr, Nobel Foundation, Stockholm. Disponible on line en: [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1997/prusiner-autobio.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1997/prusiner-autobio.html)
10. Prusiner, S. 2001. *Prions*. En: Fields – Virology. Fields, BN y otros (editores). Chapter 90. 2001. 4th Edition. Publicado por Lippincott Williams & Wilkins.
11. Prusiner, S. 1998. *Prions*. PNAS Vol. 95(23): 13363-13383.



A 200 años de su nacimiento  
y a 150 años de la publicación  
de «El Origen de las  
Especies», recordamos a este  
notable investigador y  
naturalista  
(1809-1882).