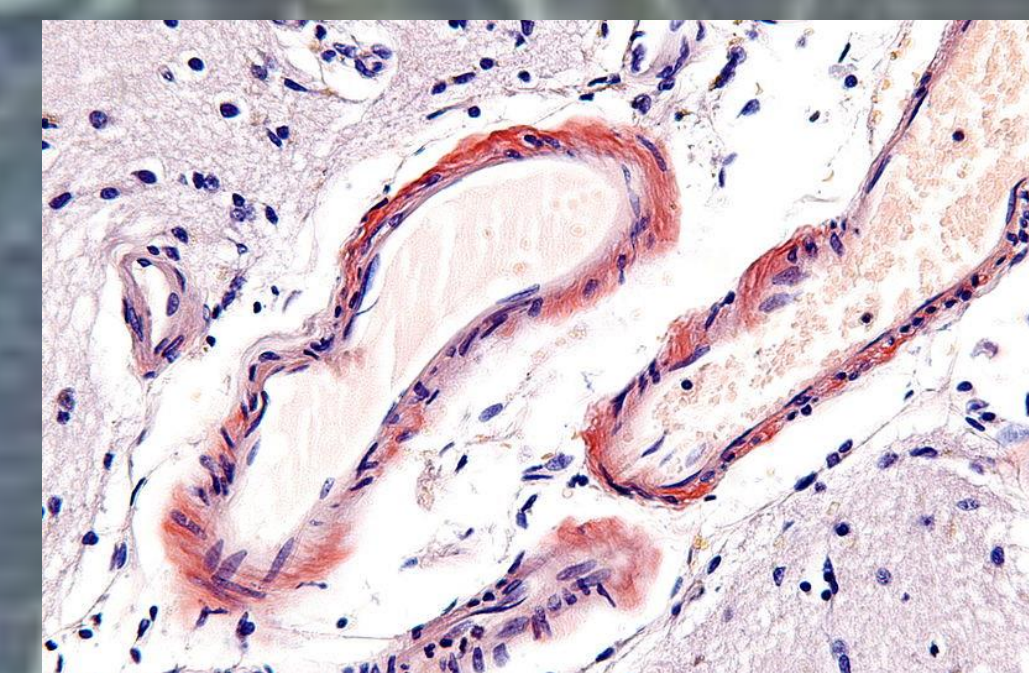


Prions, revisió sobre la malaltia del Creutzfeldt – Jakob



Ariadna Zorrilla i Morató

Grau de Microbiologia. Universitat Autònoma de Barcelona

Ariadna.Zorrilla@uab.cat

Objectius

Entendre què són els prions i el seguiment científic que se li ha donat des del seu descobriment. Investigar les diferències morfològiques entre els prions cel·lulars i els infectius, així com la forma en que es repliquen, la ruta que segueix la infecció i la genètica implicada. Finalment, conèixer les línies d'investigació que s'estan seguint actualment per a desenvolupar nous mètodes diagnòstics i possibles fàrmacs.

Introducció

- Encefalopaties espongiformes: afecten humans i altres mamífers.
- Degeneració neurològica progressiva fatal
- Agent causal: Proteïnes mal plegades capaces de la conversió autocatalítica de PrP^c a PrP^{sc}
- Llargs períodes d'incubació
- Formes
 - Esporàdica
 - Genètica
 - Iatrogènica

Història destacada

Any	Descobriments
1755	Scrapie
1920	Malaltia Creutzfeldt – Jakob
1959	Kuru
1976	Premi Nobel Gajdusek (virus lents)
1982	Stanley B. Prusiner defineix els prions
1996	Aparició noves encefalopaties espongiformes

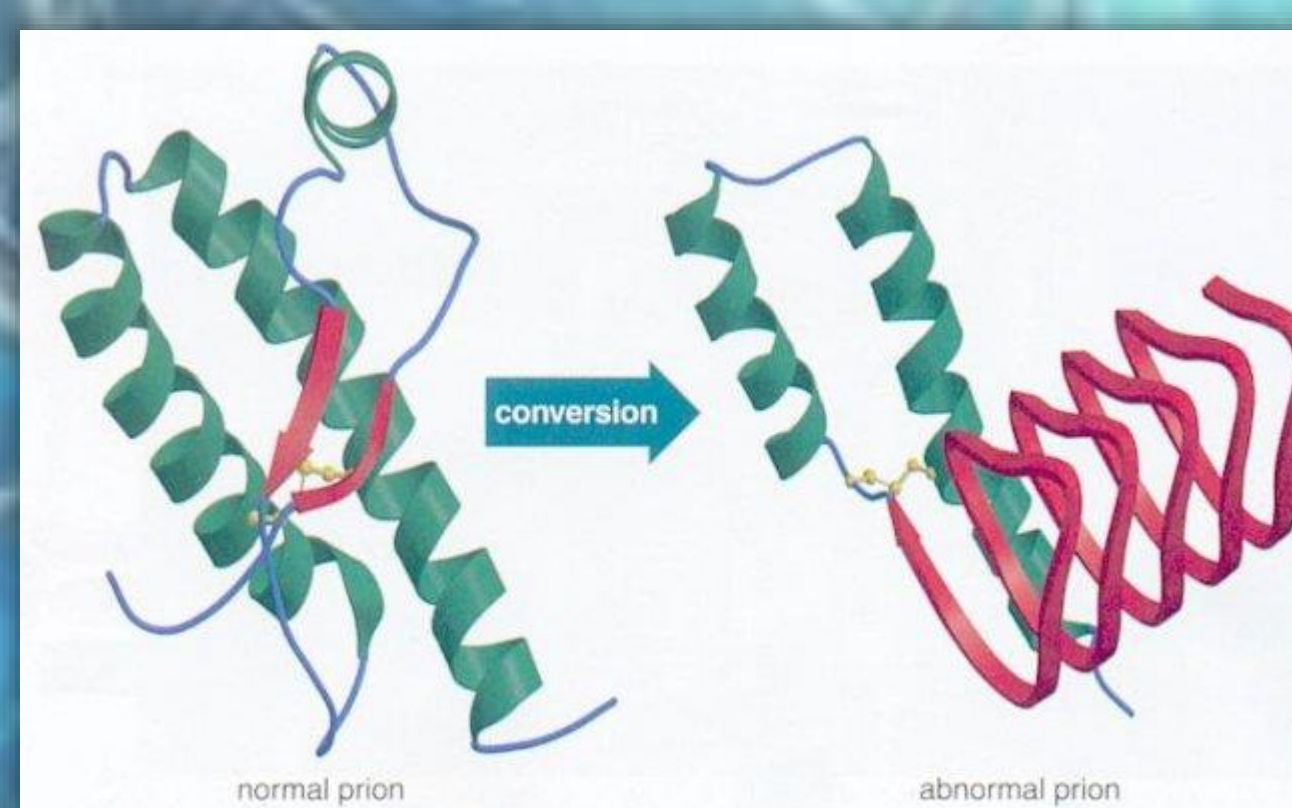
Taula 1: Cronologia d'esdeveniments importants relacionats amb la investigació de les malalties prioniques.

Característiques dels prions

- Prions: 2 conformacions
 - Cel·lular (PrP^c)
 - Patogènica (PrP^{sc})
- PrP^c: proteïna ancorada a la membrana de diferents tipus cel·lulars, 60 h de vida i degradació per lisosoma, diferents funcions com manteniment mielina i immunològiques.

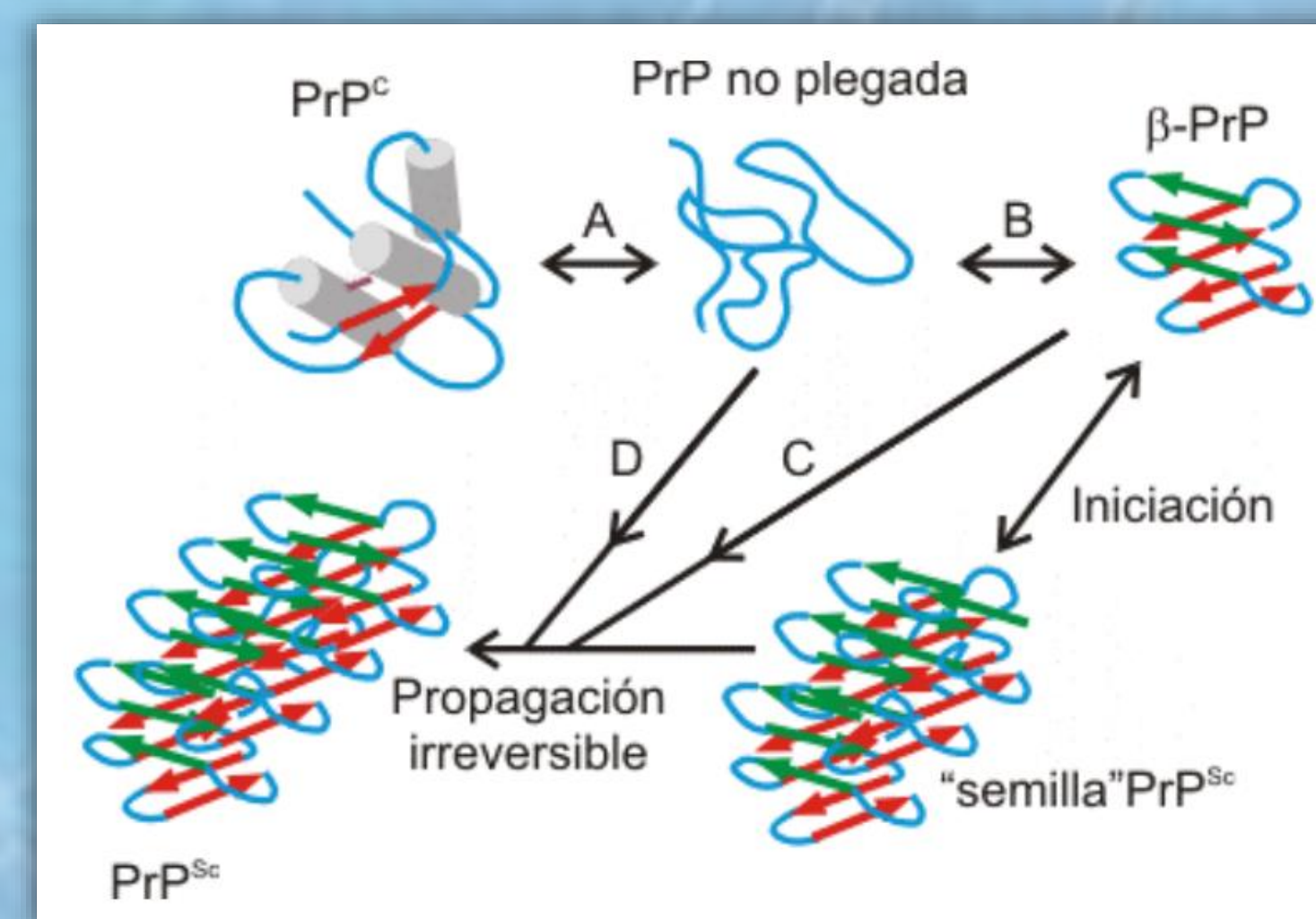
PrP ^c	PrP ^{sc}
40% hèlix α 3% làmina β	30% hèlix α 40% làmina β
Soluble a detergents	Insoluble a detergents
Sensible a proteïnasa K	Parcialment resistent a proteïnasa K
	Alta tendència a l'agregació

Taula 2: Comparativa de les principals diferències entre PrP^c i PrP^{sc}.



Imatge 1: Diferències estructurals de PrP^c enfront a PrP^{sc}. Font de la imatge: <http://jonleiffmd.com/wp-content/uploads/2013/11/111-08-prion.jpg>

Multiplicació



Imatge 2: Procés de multiplicació de PrP^{sc} [8].

- Procés exponencial
- Conversió postraduccional PrP^c → PrP^{sc}
- Mecanisme oligomerització complexa
- Protofibril·les → Fibril·les amiloides → llavors (prions de *novo*).

Genètica

- PrP^c codificat al gen PrNP, braç curt del cromosoma 20.
- Més de 24 mutacions descrites augmenten probabilitat de ECJ.
- Segons el polimorfisme del codó 129, l'expressió fenotípica variarà:
 - codificant per Val → ECJ esporàdica
 - codificant per Met → Insomni familiar fatal

Codó	Mutació	Efecte
129	Valina a Metionina	↑ probabilitat de ECJ
178	Àcid aspàrtic a aspargina	Freqüent en malalts ECJ
200	Glutamat a Lisina	Freqüent en ECJ familiar

Taula 3: Localització de mutacions que poden tenir efectes importants sobre la probabilitat de desenvolupar una malaltia prionica, juntament amb l'aminoàcid que es substitueix i l'efecte que provoca.

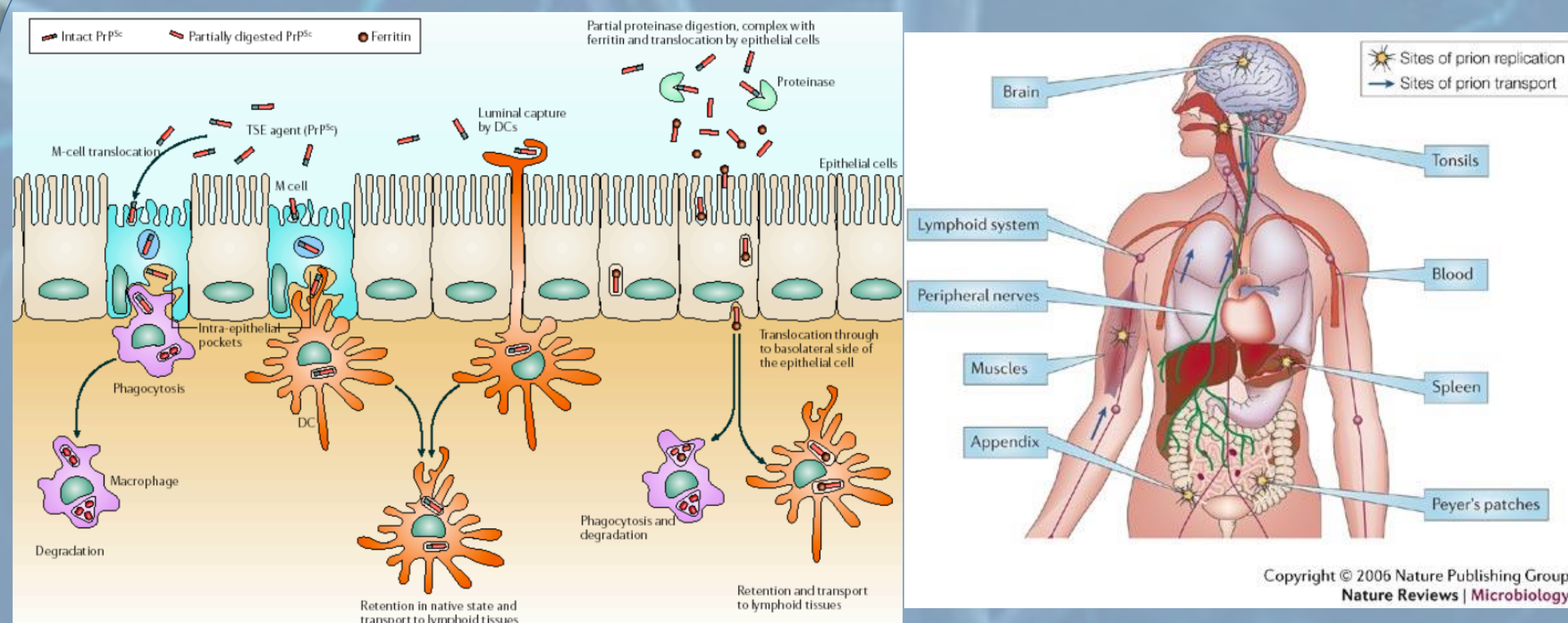
Epidemiologia del Creutzfeldt – Jakob

- 1 cas per cada 1.000.000
- La forma esporàdica és la més comuna
- Generalment a partir dels 65 anys
- Forma d'inoculació més efectiva → inoculació directa al SNC
- Nova variant cursa síndrome demencial de forma més prolongada

Tipus	Causa
ECJ esporàdica	Desconeguda
ECJ familiar	Causada per la mutació de PRNP
ECJ iatrogènica	Adquirida. Consum de carn contaminada o inoculació per cirurgia, transfusions etc.

Taula 4: Causes que provoquen cada tipus de ECJ.

Propagació de la infecció



Imatge 3 i 4: A l'esquerra, es presenta la via que tenen PrP^{sc} per travessar la Placa de Peyer a través de les cèl·lules M o bé les cèl·lules dendrítiques. A la dreta, es mostra la ruta pel qual PrP^{sc} arriben al sistema nerviós central després de les primeres replicacions.

Bibliografia

1. Isabelle Acquatella-Tran Van Ba, Thibaut Imberdis and Véronique Perrier, "From Prion Diseases to Prion-Like Propagation Mechanisms of Neurodegenerative Diseases", International Journal of Cell Biology, 2013; (2013):1-8.
2. José L. Collina, Gabriela Blanchard, "Enfermedad de Creutzfeldt – Jakob y otras enfermedades por priones (revisión)", Kasmera, 2003; (31):65-70.
3. D. Blumenkron, P. Guerrero, M. Ramiro, "Enfermedad de Creutzfeldt – Jakob", Med Int Mex, 2007; (23): 34-46
4. Pablo A. Otero, "Investigadores notables y sus aportes a la biología. Stanley Prusiner." Boletín Biológica, 49-53, 2010. Disponible online: <http://www.boletinbiologica.com.ar/> [Consulta: February 2014]
5. Jeongmin Lee, Su Yeon Kim, Kyu Jam Hwang, Young Ran Ju b, Hee-Jong Woo, "Prion Diseases as Transmissible Zoonotic Diseases", Osong Public Health Res Perspect, 2013; 4(1):57-66.
6. M. W. Head, J. W. Ironside, "Review: Creutzfeldt – Jakob disease: prion protein type, disease phenotype and agent strain", Neuropathology and Applied Neurobiology, 2012; (38): 296-310.
7. Sybille Krauss, Ina Vorberg, "Prions Ex Vivo: What Cell Culture Models Tell Us About Infectious Proteins." International Journal of Cell Biology, 2013; (2013): 1-14.
8. C. Pacio y J.M. Galotta, "Enfermedades por priones", Revista de Ciencias Agrarias y Tecnología de los Alimentos, 2002; (20):29-40.
9. A. Aguzzi, M. Nuvolone, C. Zhu, "The immunobiology of prion diseases", Nature, 2013 (513) 888-902.
10. Kheterpal, I., H. A. Lashuel, et al., "Abeta Protofibrils Possess a Stable Core Structure Resistant to Hydrogen Exchange." Biochemistry, 2003; 42(48): 14092-14098.
11. K. Fujita, N. Matsui, Y. Takahashi, Y. Iwasaki, T. Yuasa, I. Izumi, R. Kajii, "Increased interleukin – 17 in the cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt – Jakob disease: a case-control study of rapidly progressive dementia". Journal of Neuroinflammation, 2013; (10):135-141.
12. Ma. Teresa Reyes, Sergio Aguilar, Roberto Corona, Iván Vega, Cruz Montalvo Colón, Guillermo Garcia Ramos, "Enfermedad de Creutzfeldt – Jakob: Reporte de un caso y revisión de la literatura". Médica Sur, 2002 9(2):79 – 87.
13. Peshman Roohani, Manich K. Saha, Michael Rosenbloom, "Creutzfeldt – Jakob Disease in the Hospital Setting. A case Report and Review". Minnesota Medicine, 2013; 46-49.
14. S. Poser, B. Mollenhauer, A. Kraub, I. Zerr, B. J. Steinhoff, A. Schroeter, M. Finkenstaedt, W. J. Schulz-Schaeffer, H. A. Kretschmar, K. Felgenhauer, "How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt – Jakob disease". Brain, 1999; (122): 2345 – 2351.

Criteris diagnòstics

- Anàlisis histopatològic
- EEG
- Presència proteïna 14-3-3 en el LCR
- Neuroimatges
- Estudis neuropatològics i/o immunopatològics

Investigació de fàrmacs

- Tractament actual: Pal·liatiu
- Compostos com quinacrina o clorpamicina inhibeixen PrP^{sc} → elevada hepatotoxicitat
- Interferir en pas de PrP^c a PrP^{sc} mitjançant fàrmac d'unió → IgM (?)

Conclusions

- Las encefalopaties espongiformes són malalties molt complexes.
- És un camp d'investigació en el que queden molts aspectes per descobrir.
- El agent causal són proteïnes mal plegades capaces de induir un canvi conformacional a la forma proteica cel·lular convertint-la en molècula infecciosa.
- Actualment és una malaltia letal de la qual els únics tractaments possibles són pal·liatius.
- Gràcies als avenços d'aquests últims anys s'han pogut desenvolupar protocols per evitar contagis iatrogènics degut a instrumental contaminat o bé per transplantaments d'òrgans de malalts en fase asimptomàtica, així com per evitar el contagi per ingestió de carn contaminada.
- Fa falta desenvolupar mètodes d'anàlisis ràpids per tal de poder detectar prions per poder evitar contagis iatrogènics. Seria de gran utilitat en bancs de sang.
- Malgrat s'han produït moltes troballes en els últims anys, encara queda un llarg camí d'investigació per poder trobar un tractament i evitar que aquesta malaltia sigui irremediament mortal.