

Enfermedades por Priones (2002)

Historia:

Existen registros de mediados del siglo XVIII, con una enfermedad q afectaba a las ovejas en europa, con síntomas que incluían:

- prurito(scrapie)
- incoordinación motora
- temblores
- rechinar de dientes (tremblante du mountoun)
- debilidad progresiva

Finalmente desencadenaba la muerte.

1936: Demuestran el carácter contagioso y su largo período de incubación

Demuestran la transmisión a otras especies

1959: Relacionan el scrapie con una enfermedad endémica de nativos de Nueva Guinea, KURU

Comprueban la transmisibilidad de la enfermedad contagiando chimpancés, generando una clasificación de Encefalopatías Espengiformes Transmisibles (TSEs).

En la última década se descubre la transmisión de la Encefalopatía Espengiforme Bovina al hombre.

Etiología y caracterización de enfermedades por priones.

La etiología de las enfermedades por priones que ocurren naturalmente comprende la transmisión horizontal, vertical y predisposición genética.

Permaneciendo en muchos casos la etiología incierta.

Priones: están compuestos principalmente o casi totalmente por una isoforma anormal de una glicoproteína normal.

Esta isoforma anormal se acumula en el SNC.

Tienen en común estas enfermedades un prolongado tiempo de incubación.

Imagen histopatológica:

-Astrogliosis: que es el aumento anormal en el número de astrocitos debido a la destrucción de las neuronas.

-Vacuolización o Espongiosis del citoplasma de las neuronas con formación de depósitos amieloides.

Sintomatología:

- incoordinación motora
- alteraciones mentales (demencia)
- una vez que aparecen los primeros síntomas el desenlace fatal es en pocos meses.

En 1980, se estableció que el elemento característico de estas enfermedades es la acumulación de una isoforma anormal de la proteína prión en el tejido nervioso de los sujetos enfermos.

Hipótesis del Prión:

Prión: es el término usado para describir el agente infeccioso responsable de las Encefalopatías Espengiformes Transmisibles.

El término deriva de «Proteinaceous infectious particle»

Están compuestos principalmente o en su totalidad por una isoforma anormal de una proteína celular normal.

Esta proteína priónica celular se encuentra en diferentes tejidos como ser el muscular, linfocitos, siendo abundante en tejido nervioso.

En los sujetos enfermos existe una ISOFORMA ANORMAL llamada «scrapie prion protein».

Ambas proteínas difieren en su estructura espacial y en su resistencia al ataque por enzimas digestivas (la Proteína Priónica es digerida pero la Proteína Priónica Scrapie no es digerida).

Hipótesis:

La infección comienza con la ingestión o inoculación de la isoforma aberrante, la cual promueve la conversión de la proteína normal (PrPc) en proteína anormal (PrPsc).

Esta proteína anormal dispara una reacción en cadena con acumulación de dicha proteína.

Preparaciones purificadas del prión contenían una proteína de 27-30 kDa resistente a proteasas y deriva de una molécula de 33-35 kDa sensible a proteasas.

No hay diferencia en la secuencia de AA, siendo ambas codificadas por el mismo gen.

La PrPsc deriva entonces de PrPc por unproceso postransduccional.

La PrPc es una proteína de membrana cuyas funciones no están completamente demostradas pero ratones sin el gen de la Proteína Priónica presentaron alteraciones nerviosas y fueron

resistentes a la infección experimental por scrapie, demostrando la necesidad del gen de la PrP funcional como prerrequisito para la infección y propagación del prión.

Neuroinvasión

Es el proceso por el cual los priones migran desde el sitio de incubación (ej. Ap. Digestivo) hasta el SNC, donde causan sintomatología y alteraciones.

Medidas terapéuticas: Se basan en la interrupción de este proceso.

Invasión por el prión: Se produce en dos etapas:

1ra: LINFOINVASIÓN: es el pasaje a través de la mucosa GI, a nivel de las Placas de Peyer del intestino.

Las células linfáticas que fagocitan al prión viajan a órganos como el Bazo y linfonódulos, en los cuales tiene lugar la primera replicación de la ISOFORMA ANORMAL.

Para que la infección desde tejidos perisféricos tenga éxito debe expresarse el gen PrP.

2da: NEUROINVASIÓN: la ISOFORMA ANORMAL asciende retrógradamente por los axones que inervan a los órganos linfáticos, alcanzando la médula espinal y encéfalo.

Ambas etapas dependen de la presencia de Linfocitos B, cuya principal función se postula es mantener las células dendríticas foliculares del bazo y linfonódulos, por la producción de la linfotoxina B, ya que la supresión de la producción de linfotoxina B detiene la patogénesis periférica del prión.

También son posibles otras formas de invasión como por vía sanguínea debido a transfusiones.

Estudios establecen que no es concluyente que las células dendríticas transportan los priones desde las células M de las Placas de Peyer hasta el SNC.

Posiblemente estén involucradas en la transferencia de priones de las células foliculares dendríticas a las terminaciones simpáticas en los órganos linfáticos.

En Resumen:

El mecanismo es muy complejo y a pesar de que los órganos linfáticos principales (Bazo, Linfonodulos) muestran acumulación de priones en forma temprana y se demostró que participan Linfocitos B y células foliculares dendríticas en la propagación de priones, probablemente la entrada al SNC también ocurra a través de nervios perisféricos usando un mecanismo Proteína Normal dependiente.