

La fantástica historia de la increíble prion

The fantastic story of the incredible prion

Walter Ledermann D.¹

¹Centro de Estudios Humanistas Julio Prado.

Resumen

Desde el scrapie de la oveja a la encefalopatía espongiforme bovina y desde el kuru a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, tenaces investigadores buscaron los misteriosos agentes de estos desórdenes neurológicos, hasta que Stanley Prusiner descubriera y describiera las priones en los ochenta, obteniendo el Premio Nobel en 1997. Pero, este no fue el final de esta fantástica historia de la increíble proteína designada prion por Prusiner, porque ahora, la investigación en neurociencia ha encontrado proteínas *prion-like* jugando un importante papel en la génesis de la memoria a largo plazo.

Palabras clave: prion, encefalopatías espongiformes, memoria a largo plazo.

Abstract

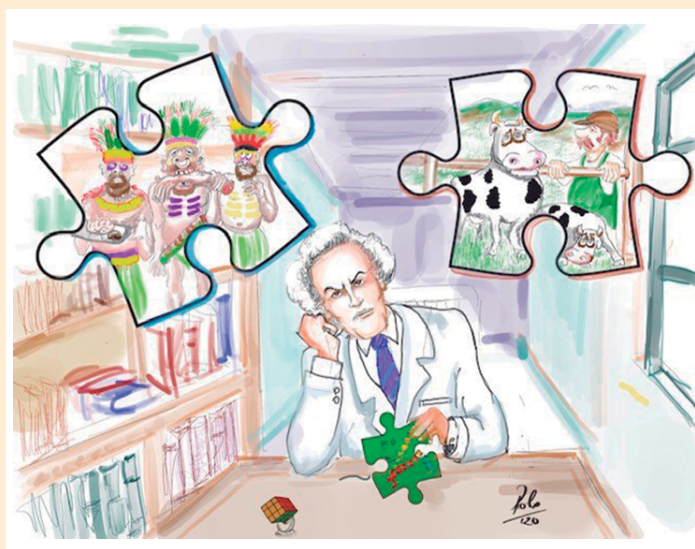
From the scrapie of the sheep to the bovine spongiform encephalitis, and from the kuru to the Creutzfeldt-Jakob disease, tenacious investigators searched for the mysterious agent of these neurological disorders, till Stanley Prusiner discovered and described the prion in the eighties, winning the Nobel Prize in 1997. But this was not the end of the fantastic history of the incredible protein designed prion by Prusiner, because now the investigation on neuroscience has founded prion-like proteins playing an important role in the genesis of the long-term memory.

Key words: prion, spongiform encephalopathies, long-term memory.

Encefalopatías espongiformes transmisibles

La historia comienza hace unos 250 años con el *scrapie* de las ovejas, la primera de las misteriosas encefalopatías espongiformes transmisibles (EET), grupo de enfermedades que afectan a varios animales y luego al hombre, caracterizadas por su curso subagudo, su carácter degenerativo e irreversible, y su especial mecanismo de transmisión, ligado a una enigmática proteína cerebral, descubierta por Stanley Prusiner, quien la denominó prion en 1982¹.

En el hombre las EET comprendían principalmente la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ); la enfermedad de Gertsmann-Straussler-Scheinker (EGGS), variante familiar de la anterior; y el kuru, que eran las más famosas, aunque luego veremos cómo otras se han ido agregando a la lista. En los animales, se cuentan hasta ahora el mencionado *scrapie* ovejuno, la encefalopatía transmisible del visón, la enfermedad crónica agotadora del alce y de una variedad de ciervo, para terminar con la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) o *enfermedad de las vacas locas*, que despertó la inquietud mundial por el tema en 1986.



Correspondencia a:

Walter Ledermann Dehnhardt
oncemayor@gmail.com

En 1936 se estableció que el *scrapie* (*tembladera*, *rascadera*) era una enfermedad transmisible y en 1947, que podía propagarse a otra especie animal, al aparecer en E.U.A. en criaderos de visones alimentados con productos extraídos de ovejas enfermas². Si alguien hubiera recordado este fenómeno, quizás nunca hubiésemos tenido *vacas locas*.

Los caníbales de las islas Fore

En octubre de 1956 encontramos a Vincent Zigas, un típico representante de la investigación aventurera, trabajando como oficial médico en el Departamento de Salud Pública del “Territorio de Papúa y Nueva Guinea”, que entonces formaba parte de Australia. Zigas, de ascendencia alemana, mostró ser digno de sus ancestros Koch, Eberth y compañía, interesándose y lanzándose de lleno a la investigación en terreno de una extraña enfermedad que afectaba a unos indígenas en la región de Moke, al interior de las inexploradas Tierras Altas.

Nuestro amigo hablaba estonio, lituano, alemán, ruso, polaco y algún dialecto de la Melanesia, dice una breve reseña suya de autor desconocido. Estudió medicina en las universidades de Kaunas, Koenisberg, Breslau y Hamburgo, para luego emigrar a Australia y de ahí pasó al puesto en que lo encontramos³. Resumió su obra en un libro que lleva el curioso título de *Laughing Death*, que apareció en las librerías luego de su muerte, y que podríamos traducir *La muerte que ríe*, imitando el título de Víctor Hugo⁴.

Estos indígenas eran los *fore*, del distrito de Okapa, unas veinte mil personas que vivían talando árboles para traficar con su madera y cazando animales selváticos pequeños para sobrevivir. Se hicieron conocidos en 1956 cuando el explorador australiano W.T. Brown describiera la enfermedad neurológica y degenerativa que los afectaba y que ellos llamaban *kuru*: “temblor con fiebre y frío”. Brown, que era buen observador y mejor escritor, dice: *la primera señal de una muerte inminente es que el enfermo muestra flojera muscular, que termina en debilidad general y graves problemas para ponerse en pie; sufre terribles temblores, deja de comer, luego pasa el día acostado, ya no se levanta, hasta que finalmente muere*⁵.

Los *fore* poseían su propio lenguaje y costumbres de la edad de piedra, como la práctica de un canibalismo ritual, durante el cual se comían a sus familiares muertos. Entre ellos la incidencia del *kuru* era altísima; los síntomas y signos del mal hacían pensar en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; Zigas y Gajdusek terminarían por relacionar ambas patologías.

¿Y quién era Daniel Carleton Gajdusek, que a los pocos meses de iniciada la investigación por Zigas se uniría al equipo? Era un infectólogo norteamericano, a la vez

pediatra y virologo, hombre inquieto y devorado por el bicho de la investigación, que viajó a Australia en 1956 para estudiar los problemas médicos de las comunidades primitivas y, curiosamente no se enteró allí del *kuru*, del que sólo oyó hablar recién de regreso a su país. De inmediato decidió meterse en la aventura y el 15 de marzo de 1957 escribió a Joseph E. Smadel, *Associate Director* de los NIH de Bethesda, diciéndole que si su Instituto Mental de Salud tenía la gente más capacitada para estudiar las enfermedades mentales, debería ser el más interesado en esta patología heredo-familiar, que tenía la más alta concentración epidémica jamás vista; y que los genetistas debían *subirse a la pelota, pues si una epidemia de enfermedad de ganglio basal estaba presente, ya fuese post encefalitis, tóxica o alérgica, entonces la totalidad de la medicina debería interesarse*⁶.

Zigas y Gajdusek llevaron a cabo en pocos meses de 1957 una “minuciosa delimitación de la enfermedad”, que afectaba de preferencia a mujeres y a niños, y se caracterizaba por ataxia cerebelosa y temblor progresivos, sobreviniendo la muerte al cabo de un año, con profundo deterioro neurológico, pero sin clara demencia. No pudieron, sin embargo, determinar un factor etiológico preciso o encontrar tratamiento eficaz^{7,8}.

Es importante imaginar en qué circunstancias se llevaron a cabo estos estudios, en territorio hostil y entre salvajes que vivían en la edad de piedra. ¡Más no podían hacer! Entonces vino en su ayuda un tercero, Igor Klatzo⁹, quien en una carta fechada el 13 de septiembre de 1957 le cuenta a Gajdusek que había estudiado los cerebros de seis fallecidos por *kuru*: “*Temo ser incapaz de darle algunas guías útiles en cuanto a la etiología de esta enfermedad, que parece definitivamente ser una nueva condición sin ninguna descripción similar en la literatura, siendo la más cercana la que describieran Jakob and Creutzfeldt*”.

El *kuru* llega a su fin

La incidencia era de 1% de la población, en tanto que 50% de todas las muertes entre los *fore* se debían al *kuru*. El desarrollo del *kuru* es lento y su período de incubación puede durar hasta 30 años, lo que ocultaba la relación causa-efecto. Si bien todos los pacientes han fallecido al cabo de un año, el desarrollo normal de la enfermedad suele tomar sólo entre tres y seis meses, muriendo la inmensa mayoría de los pacientes en el curso del tercer mes.

Los *fore* se comían a los muertos no porque tuvieran hambre o fueran naturalmente caníbales, sino a fin de conservar la fuerza vital del fallecido dentro del pueblo, para lo cual los hombres se alimentaban de las manos y los pies del cadáver, en tanto que las mujeres y niños

se comían el resto del cuerpo, especialmente el cerebro, estando por ello más expuestos al contagio, ya que en este órgano residía el agente infeccioso.

Los esfuerzos por terminar con el canibalismo se iniciaron en 1957, concluyendo la práctica en 1985, luego que 10% del pueblo muriera por su causa. De esta manera llegó la extinción del kuru, aunque pueden aparecer casos tardíos, considerando que el período de incubación puede llegar a décadas. Como dato anecdótico y no confirmado, se sostiene que el kuru se inició entre los *fore* luego de comerse a un misionero afectado de ECJ, quien se vengó así en forma póstuma de sus asesinos. La similitud entre ECJ y el kuru ya había sido lógicamente planteada en 1959, avalada luego por la posibilidad de transmitir ambas a monos y simios¹⁰ y por la adquisición accidental de la primera en hombres que recibieron terapia hormonal con hipófisis contaminada¹¹.

Enfermedad de las vacas locas

El primer acto de esta fantástica historia ocurre en 1986, cuarenta años después de ocurrida la epizootia de los visones, cuando se identifica por primera vez la encefalopatía espongiiforme bovina (EEB) en el Reino Unido, afectando a más de 155.000 de estos rumiantes, amplificada por la exposición de los terneros, causada por la ingestión de alimentos enriquecidos con carcasas de vaca, aunque también las ovejas pudieron ser la fuente original, al emplearse con el mismo fin parte de sus restos.

El segundo acto se inicia diez años después de la enorme epizootia de las vacas locas, cuando recién el 20 de marzo de 1996, el comité de expertos que asesora al gobierno del Reino Unido, emite un informe que va a desencadenar la matanza de todos los rebaños del país, el bloqueo europeo a la exportación de carne británica y el paso de la EEB a los noticiarios televisivos. Se pudo determinar que esta singular enfermedad vacuna era transmisible al ser humano, basándose en la aparición de diez casos en adultos jóvenes de una nueva variante de la ECJ, en el período comprendido entre febrero de 1994 y octubre de 1995, al que luego se sumaría otro en un adulto de 26 años.

Cabe preguntarse si estas observaciones justificaban matar a todas las vacas del reino o si fue una precipitación y una grave equivocación. Por otra parte, como la frecuencia de EEB en otros países europeos era escasísima, puede entenderse la dureza del veto que se impuso a los productos británicos, en el comprensible afán de evitar la diseminación del mal. Encontramos razón a quienes culpaban del desastre a la práctica británica de *reciclar* el ganado fallecido (vacas, cabras y corderos) para alimentar al ganado vivo.

La variante joven de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ)

La ECJ fue descrita por Creutzfeldt en 1920, mucho antes del kuru, como un cuadro de demencia progresiva en una joven de 22 años, y al año siguiente por Jakob en cuatro pacientes más viejos. En 1950 se estableció la unidad entre las descripciones de los casos de Creutzfeldt y casos similares descritos por Jakob, naciendo la ECJ. Esta es una enfermedad de gente sobre los 65 años (Creutzfeldt describió justamente la excepción, que es más que rarísima), siempre mortal, con una incidencia mundial estimada en uno por millón. Los casos familiares constituyen entre 10 y 15%. Entre los judíos libaneses, que acostumbran comer ojos y cerebro de cordero, la incidencia de ECJ es 40 veces mayor que entre la población normal, estableciéndose una clara relación con el *scrapie*¹³.

Habiendo cundido el pánico con la aparición de la variante “joven” del Creutzfeldt-Jacob, se reunió en Ginebra, en abril de 1996, un comité consultor de la Organización Mundial de la Salud para analizar los diez casos presentados a la fecha, encontrando algunas diferencias, tanto clínicas como en anatomía patológica entre la enfermedad original y su variante. En primer lugar, lo que destacaba claramente a la variante era la edad de comienzo, entre los 16 y los 39 años (mediana 28), habiendo fallecido hasta ese momento ocho de ellas, cinco antes de cumplir treinta años. En E.U.A., donde existía un completo programa de vigilancia de la ECJ, eran rarísimas las muertes antes de esta edad, siendo la mediana de muerte los 68 años. Los rasgos clínicos atípicos incluían prominentes cambios de conducta, seguidos luego por anomalías neurológicas: ataxia dentro de semanas o meses, demencia y, más tardíamente, contracciones musculares¹⁴.

Con tales antecedentes, este grupo OMS no pudo pronunciarse claramente, concluyendo: *No hay una relación definitiva entre la EEB y la variante de ECJ, pero que evidencia circunstancial sugiere que la exposición a EEB puede ser la explicación más aproximada para estos diez casos*. Luego vienen las frases vacuas, típicas de estos informes, diciendo que *se requieren con urgencia nuevos estudios científicos sobre la materia*.

Viéndolo en su aspecto positivo, este informe entregaba recomendaciones prácticas y categóricas para la prevención de esta patología, recalando que ningún producto de cualquier animal sospechoso de una EEB podía entrar a una cadena alimenticia; que todos los países debían revisar sus métodos de esterilización, para lograr la completa inactivación de los agentes de EEB (cualesquiera que ellos fueran); que debía establecerse la adecuada vigilancia epidemiológica; que todos los países debían poner en entredicho el uso de tejidos de rumiantes como alimento de otros rumiantes; que los productos

medicinales que empleaban material bovino debían ser rigurosamente controlados. Se estableció, otrosí, que la leche era un producto seguro y no transmitía la EET, al igual que sus derivados y que la gelatina utilizada en la cadena alimentaria.

Antes, entre 1970 y 1989, sólo se registraba un caso de ECJ menor de 30 años en Inglaterra, en tanto que en otros países su incidencia era igualmente rarísima. Nos preguntamos si luego de la epizootia se encontró más porque la EEB hizo poner más atención en la búsqueda o porque mejoró el diagnóstico, como lo reflejaba en que se diagnosticaba también más la ECJ “clásica”. En todo caso, la coincidencia era grande: considerando una incubación de cinco a diez años, la gestación de los casos correspondía al período pre-prohibición, al final de la década de los ochentas. Y sigue el comité: *la exposición al agente de la EEB es quizás la más plausible explicación de nuestros hallazgos. Sin embargo, enfatizamos que no tenemos evidencia directa de esta relación y que otras explicaciones son posibles.*

Prusiner gana el Premio Nobel

El tercer e hipotético acto de esta historia de las vacas locas pudiera ser la ceremonia en el salón de honor donde el Rey de Suecia entrega el Premio Nobel de Medicina 1997, que ha ganado Stanley Prusiner por el descubrimiento del agente causal de las EET, publicación que el investigador se apresuró en hacer en 1987, un año después del iniciarse el caso de las vacas locas¹⁵. Al momento de la solemne ceremonia, ya podía el laureado dar una explicación más detallada de la prion, algo así como:

La proteína de la prion fue encontrada en mi laboratorio y al año siguiente su secuencia de aminoácidos fue determinada por Leroy Hood. Con este conocimiento, siguieron estudios de biología molecular, con una explosión de nueva información. Colaboré con Charles Weissmann en la clonación molecular del gen que codifica la proteína prion (PrP) y con George Carlson y David Kingsbury en ligar el gen de la PrP al control del tiempo de incubación del scrapie en ratones. A pesar de la fuerte convicción de muchos, ningún ácido nucleico fue encontrado¹⁶.

Las enfermedades priónicas pueden presentarse como desórdenes genéticos, infecciosos o esporádicos, todos los cuales involucran modificación de la proteína prion (PrP), una constituyente de células normales de los mamíferos. Las priones están desprovistas de ácido nucleico y parecen estar compuestas exclusivamente de la modificada isoforma de PrP designada PrP^{Sc}. La normal, PrP celular, designada como PrP^C, se convierte en PrP^{Sc} a través de un proceso en que una porción de su estructura helicoidal y de plegamiento sufre una transición estructural, con profundos cambios en las

propiedades físico-químicas de la PrP. La secuencia aminoácida de la PrP^{Sc} corresponde a la codificada por el gen PrP del huésped mamífero en el cual se replica finalmente. En contraste con los patógenos que tienen un genoma de ácido nucleico que codifica propiedades cepa-específicas en genes, las priones encriptan estas propiedades en la estructura terciaria de la PrP^{Sc}. Estudios transgénéticos argumentan que la PrP^{Sc} actúa como una matriz sobre la cual PrP^C se reforma en una naciente molécula de PrP^{Sc} a través de un proceso facilitado por otra proteína¹⁷.

A Prusiner esta explicación le ha parecido clarísima. Nosotros preferimos decir que, en términos simples, la prion es ingerida con la carne de animales infectados y, como es mayormente resistente a la proteasa, no es digerida y sigue hasta introducirse a las células nerviosas de su nuevo huésped, modificando sus proteínas normales “por contagio” para convertirlas en nuevas priones, generando así una reacción en cadena, con aglomeraciones de proteína defectuosa. Finalmente las neuronas se llenan de vacuolas y el cerebro se hace esponjoso.

La verdad es que, a esa altura del Nobel, merced a la aplicación de las recomendaciones de todos los expertos, el problema de las vacas locas había sido controlado, pero el recelo respecto a la carne vacuna inglesa era difícil de erradicar. Aunque en el año 2005 se quiso culpar el origen de este desastre a carne traída de India que incluiría también una parte humana (¡ qué morboso film de terror!), la burda calumnia fue pronto desmentida, y el consenso mundial es que la epizootia se inició en el Reino Unido en la forma que aquí se ha contado, tanto así que más de 330.000 vacas infectadas en la Unión Europea hasta el año 2007, el 98,3% de los casos fueron en dicho país, donde se habría sacrificado por esta causa la escalofriante cifra de dos millones de bovinos¹⁸.

Cabe entonces preguntarse: ¿enfermedad de las vacas locas o enfermedad de los hombres locos? Por ahora, podemos terminar con las palabras premonitorias de Charles Darwin en 1852: “*Cuando el hombre expone, incluso sin intención, sus animales y sus plantas a diversas condiciones de vida, surgen variaciones que no puede impedir ni contener*”¹⁹.

¡Y, ciertamente, nunca las vacas en estado salvaje comieron ovejas!

¿Qué se sabe ahora?

En la actualidad persisten algunos enigmas, aunque existe consenso en varios puntos y se define a las enfermedades producidas por priones como trastornos cerebrales degenerativos y progresivos, letales y sin tratamiento conocido, incluyendo entre las que afectan al hombre, como estrella principal, a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), con su variante adquirida al comer carne contaminada (vECJ), que fuera descrita como la variante

joven en la época de las vacas locas. A éstas se suman una "prionopatía con sensibilidad variable a la proteasa (PrSVP esporádica)"; la antigua conocida enfermedad hereditaria de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS); un curioso "insomnio letal" descrito en Brasil, con una forma esporádica y otra hereditaria; nuestro conocido kuru; y recientemente una diarrea acompañada de neuropatía autónoma, también hereditaria.

Estas enfermedades priónicas obedecen a una alteración en el plegamiento de una proteína cerebral normal llamada proteína priónica celular (PrP^C), cuya función exacta se desconoce. Como dijera Prusiner, las proteínas priónicas mal plegadas se llaman priones o PrP^{Sc} (del scrapie). Dichas priones (PrP^{Sc}), además de patógenas, son infectantes y causan enfermedades por auto-replicación en cadena, transformando todas proteínas normales en priones por varias regiones del encéfalo. Secundariamente, la prion mata neuronas y se trasmite.

Este desastre ocurre pues, si bien la PrP^C normal es hidrosoluble y sensible a la proteasa, la prion es mayoritariamente insoluble en agua y muy resistente a la degradación por proteasas, algo parecido a lo que ocurre con el beta-amiloide en el Alzheimer, llevando en ambos casos a una lenta e inexorable acumulación celular y muerte neuronal. Los cambios anatómo-patológicos asociados incluyen gliosis y daños histológicos vacuolares característicos (espongiformes), causando demencia y otras deficiencias, apareciendo los signos y síntomas meses a años después de la exposición inicial a PrP^{Sc}.

Hay acuerdo en que las enfermedades por priones se originan de tres maneras: esporádica y espontáneamente (sin causa conocida, "porque sí"), por herencia y por vía infecciosa, siendo la primera la más frecuente. Las hereditarias o familiares se deben a defectos en el gen de la PrP, que está en el brazo corto del cromosoma 20. Las enfermedades adquiridas por contagio son raras, causadas por iatrogenia, de persona a persona, a través de órganos y tejidos, instrumentos quirúrgicos contaminados, transfusión de sangre (variante del ECJ) o el canibalismo del kuru; y de animal a persona, hasta ahora sólo por ingestión de carne de vaca²⁰.

Pero, ya olvidadas las locas vacas, surge ahora una creciente preocupación por los cazadores que comen carne de venado, porque el hombre es criatura que nunca aprende de sus errores y bien sabe que estos animales suelen afectarse con enfermedades priónicas²¹.

No hay tratamiento, sólo prevención, recordando que los priones resisten los procedimientos corrientes de desinfección, constituyendo un riesgo cierto para pacientes, cirujanos, patólogos y quienes manipulen tejidos o instrumentos contaminados (cuando se trabaja con ellos, autoclavar a 132°C durante una hora o hacer inmersión en hidróxido de sodio 1 N o hipoclorito de sodio al 10% durante una hora).

Un vuelco espectacular en la historia de la prion

Cuando Stanley Prusiner descubrió que una proteína alterada causaba las encefalitis espongiformes de animales y hombres, el escepticismo y un disimulado rechazo hicieron presa de los infectólogos: no era un microorganismo, sino apenas una molécula proteica, de modo que no había espacio para antimicrobianos y vacunas; su generación en el cerebro, su transmisión por canibalismo y su incierto mecanismo de contagio "por vecindad", no pertenecían a la infectología tradicional; en fin, todo lo que hacía atractivo el estudio de virus, bacterias y hongos estaba aquí ausente. El interés por la enfermedad de las vacas locas y la variante joven del Creutzfeldt-Jakob pasó y, tras un breve repunte al recibir el Premio Nobel Prusiner en 1997, la curiosa proteína fue olvidada por los infectólogos, entre los que nos incluimos.

Recientemente la lectura de la obra de otro Premio Nobel, el austriaco-estadounidense Eric Kandel, neurobiólogo, nos devolvió el interés al hablarnos de la existencia de una "prion buena", que actúa como mediadora en delicados procesos de nuestra memoria, y emprendimos la tarea de narrar su fantástica historia.

En esta obra para legos, escrita en lenguaje elegante y sencillo a la vez, Kandel define a la prion (agente infecciosa proteica) como: "*clase reducida de proteínas infecciosas que pueden adoptar dos formas funcionales distintas: la recesiva, que permanece inactiva o tiene un papel fisiológico ordinario, y la dominante, que se auto perpetúa y es tóxica para las células nerviosas. Los genes que codifican las priones generan la forma recesiva, por azar puede transformarse en la forma dominante, como ocurre con la ingestión de alimentos que contienen la forma activa. Difieren de otras proteínas por una segunda característica: la forma dominante se perpetúa y hace que la conformación recesiva modifique su forma, se convierta en dominante y también se perpetúe*"²².

La neurociencia aplica el método experimental, estudiando las funciones y procesos mentales como fenómenos biológicos. Kandel, hablando de la formación de la memoria involucra a la CPEB (*cytoplasmic polyadenylation element-binding protein*), proteína de unión al elemento de poliadenilación citoplasmática, que actúa como reguladora de la traducción en la sinapsis, contribuyendo de esta manera a estabilizar la memoria a largo plazo; y a la CREB (*cyclic AMP response element-binding*), proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico, como reguladora de genes, activada por el monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) y la vía de la proteína quinasa A, que así activaría los genes responsables de este tipo de memoria. En suma, para no hundirnos en complicaciones, la CPEB y la CREB serían vitales en este tipo de memoria. Kandel dice que *tanto el activador*

como el represor de la CREB fueron descubiertos por Dusan Bartsch²³, mientras Kausik Si “descubrió que estas magníficas moléculas funcionan como priones”²⁴. Estas proteínas fueron descritas en la *Aplysia*, caracol de mar con que Kandel ha trabajado siempre y también se han encontrado en el hipocampo del ratón: dada su estructura priónica, se perpetúan y permiten que la memoria se mantenga por décadas.

La historia la narra vívidamente Kandel en su libro, al maravillarse de cómo podía la memoria persistir largo tiempo, siendo la CPEB, como proteína que era, degradable en pocas horas, perdiéndose con ella el recuerdo: *Una hermosa tarde neoyorquina de la primavera de 2001, mientras el sol jugaba con las olas del río Hudson, estaba yo en mi oficina cuando Kausik entró y me preguntó: ¿Qué me diría si le cuento que la CPEB tiene propiedades similares a los priones? ¡Era una idea insensata! Sin embargo, de ser cierta, podía explicar cómo se mantiene la memoria a largo plazo indefinidamente en la sinapsis, pese a la permanente degradación y renovación de las proteínas. Evidentemente, una proteína que se auto-perpetúa puede mantenerse indefinidamente en las sinapsis, regulando la síntesis local de proteínas necesaria para mantener las nuevas terminales sinápticas. Pronto descubrimos que el paso de la forma inactiva de la CPEB, que no se propaga, a la forma activa (prion), que sí lo hace, está controlado por la serotonina, el trasmisor necesario para convertir la memoria de corto plazo en memoria de largo plazo.*

Estimados lectores: gracias a una prion recordamos los bellos días de nuestra infancia, con colores, sonido y olores.

Este descubrimiento fascinante realizado en mi laboratorio –dice Kandel– demuestra que a veces la ciencia básica se parece a una buena novela de misterio en la que surgen elementos inesperados: algún proceso nuevo y sorprendente se oculta en un rincón inexplorado de la vida y se descubre luego que tenía vastos alcances.

Terminamos aquí, mudos... ¿Qué más podríamos decir de esta familia de priones delincuentes, que también tienen su oveja blanca y sin scrapie?

Aclaración

La Real Academia Española define “prion” como sustantivo masculino:

Del inglés prion, acrónimo de proteinaceous infectious particle (partícula proteínica infecciosa) y -on (-ón).

1.m. Agente infeccioso, constituido exclusivamente por proteínas, que produce alteraciones neurodegenerativas contagiosas en diversas especies animales.

Esta curiosa asignación de género masculino a una proteína infecciosa, doblemente femenina, mediante la transformación en “agente”, es una muestra más del

machismo hispanoamericano, que pretendemos combatir, seguramente sin éxito, asignando a esta proteína el género femenino que lógica y lingüísticamente le corresponde. Por otra parte, este “agente” no está “constituido exclusivamente por proteínas”: ES UNA SOLA.

Referencias bibliográficas

- 1.- Prusiner S B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216 (4542): 136-44. doi: 10.1126/science.6801762
- 2.- Ledermann, W. Conducta humana, medio ambiente y patógenos emergentes. *Rev Chil Infect* 1999; 16 (4): 267-75.
- 3.- Austlit. “Vincent Zigas: (author/organisation). *AustLit: Discover Australian Stories*”. www.austlit.edu.au.
- 4.- Zigas, Vincent (1990). *Laughing Death*. Clifton, NJ: The Humana Press.
- 5.- Alonso J R. Universidad de Salamanca. Caníbales, vacas y priones. En: *Neurociencia, blog*. <https://jralonso.es/2011/03/02/historias-de-la-neurociencia-canibales-vacas-y-priones/>
- 6.- Holley J D. Carleton Gajdusek; Controversial Scientist. *The Washington Post*, December 16, 2008; p. B5.
- 7.- Gajdusek D C, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. *N Engl J Med* 1957; 257 (20): 974-8. doi: 10.1056/NEJM195711142572005.
- 8.- Gajdusek D C, Zigas V. Kuru: Clinical, pathological and epidemiological study of an acute progressive degenerative disease of central nervous system among natives of the eastern highlands of Nueva Guinea. *Am J Med* 1959; 26: 442-9. doi: 10.1016/0002-9343(59)90251-7.
- 9.- Spatz M, Hossman K-A. In Memory of Igor Klatzo, 1916-2007. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008; 67 (2): 170-1. <https://doi.org/10.1097/nen.0b013e318165ae85>.
- 10.- Gajdusek D C, Gibbs C J, Alpers M. Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966; 209: 704-9. doi: 10.1038/209794a0.
- 11.- Brown P. Bovine spongiform encephalopathy and Creutzfeldt-Jakob disease. The link is unproved, but no better explanation is presently forthcoming. *Br Med J* 1996; 312: 790-1. doi: 10.1136/bmj.322.7290.841.
- 12.- Diringier H. Proposed link between transmissible spongiform encephalopathies of man and animals. *Lancet* 1995; 346: 1208-10. doi: 10.1016/s0140-6736(95)92905-3.
- 13.- Will R G, Ironside J W, Zeibler M, Cousens S N, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of Creutzfeldt Jakob Disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-5. doi: 10.1016/s0140-6736(96)91412-9.
- 14.- Prusiner S P. Prions and neurovegetative diseases. *N Engl J Med* 1987; 317: 1571-81. doi: 10.1056/NEJM198712173172505.
- 15.- Stanley B. Prusiner. *Biographical*. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2019. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1997/prusiner/biographical/> (También en: *The Nobel Prizes 1997*, Editor Tore Frängsmyr, [Nobel Foundation], Stockholm, 1998).
- 16.- Prusiner S. Prions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(23): 13363-83. doi: 10.1073/pnas.95.23.13363
- 17.- <https://web.archive.org/web/20100911113104/http://www.eeb.es/pags/europa.html>.

- 18.- Darwin C. El origen de las especies por medio de la selección natural, Bruguera S.A., Barcelona 1967; p. 20.
- 19.- Gambetti P, Kong Q, Zou W, Parchi P, Chen S G. Sporadic and familial CJD: Classification and characterization. *Br Med Bull* 2003; 66 (1): 213-39. doi: 10.1093/bmb/66.1.213.
- 20.- Benestad S L, Mitchell G, Simmons M, Ytrehus B, Vikoren T. First case of chronic wasting disease in Europe in a Norwegian free-ranging reindeer. *Vet Res* 2016; 47 (1): 88. doi: 10.1186/s13567-016-0375-4.
- 21.- Kandel E R. En busca de la memoria. El nacimiento de una nueva ciencia de la mente. Katz Editores, 5ª Ed. Buenos Aires 2013.
- 22.- Bartsch D, Casadio A, Karl K A, Merodio P, Kandel E R. CREB-1 encodes a nuclear activator, a repressor and a cytoplasmic modulator that form a regulatory unit critical for long-term facilitation. *Cell* 1998; 95: 211-23. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81752-3.
- 23.- Si K, Lindquist S, Kandel E R. A neuronal isoform of the *Aplysia* CPEB has prion-like properties. *Cell* 2003; 115: 879-91. doi: 10.1016/s0092-8674(03)01020-1.