El portero de las células

El prión celular, la versión sana de la proteína causante del mal de la vaca loca, controla la entrada de mandos químicos en las neuronas

Ricardo Zorzetto

Nada es gratuito en la naturaleza, sostenía el médico Ricardo Renzo Brentani. Esta certeza y su intuición aguzada llevaron al oncólogo, uno de los pioneros de la biología molecular en Brasil, fallecido en noviembre de 2011, a iniciar los estudios sobre una proteína esencial para el desarrollo de las células cerebrales y el equilibrio del sistema de defensa, cuando pocos la consideraban importante.

La proteína que Brentani y sus colaboradores empezaron a investigar hace 15 años es el prión celular o PrPC. Dicha proteína, producida por el organismo, se encuentra en la superficie de casi todas las células, en mayor abundancia en el sistema nervioso central y en el sistema inmunológico. Merced al trabajo de los investigadores brasileños, se sabe ahora que el PrPC es una especie de portero de las células, pues organiza y controla el tránsito de información desde el medio externo hacia el interno. Es una función bastante noble para una proteína que, hasta hace pocos años, se imaginaba que carecía de importancia. "La naturaleza no desperdiciaría ni tiempo ni energía en generar una proteína sin actividad biológica", comentó Brentani en 2008, poco después de publicar, con colaboradores de São Paulo, Río de Janeiro, Minas Gerais y Rio Grande do Sul, el más vasto análisis sobre el funcionamiento del prión celular.

Como un imán selectivo anclado del lado de afuera de las células, el PrPC atrae a determinadas proteínas del medio extracelular –en algunos casos, a más de una al mismo tiempo– y envía al interior la información que éstas codifican. Dicho de modo sencillo, la transferencia de información se concreta de dos maneras. En una de ellas, la proteína extracelular se adhiere al PrPC, que activa a una proteína atravesada en la membrana de la célula y dispara señales químicas en su interior. En la otra, el PrPC se desliza hacia áreas más delgadas de la membrana y es engullido hacia el interior de vesículas donde se conecta con otras proteínas y envía mandos hacia el núcleo u otras regiones de la célula. En las células cerebrales, especialmente en las neuronas, las señales químicas que dispara el prión celular las orientan a mantenerse vivas o a emitir los prolongamientos que las conectan con otras neuronas (*vea la infografía de la página 76*).

Además de establecer una comprensión abarcadora acerca de cómo actúa el prión celular, el trabajo del grupo brasileño brindó una nueva interpretación del surgimiento y el avance de las encefalopatías espongiformes, enfermedades aún sin cura ocasionadas por defectos en la estructura del PrPC. Son afecciones tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, que se instala en el cerebro a lo largo de décadas, pero que evoluciona y mata en menos de un año. La destrucción que provocan deja al cerebro poroso como una esponja.

El conocimiento que se ha generado hasta ahora, sumado al resultado de investigaciones realizadas en otros países, apuntó que existe también una conexión inesperada entre esas dolencias, raras y atemorizantes, y otra, mucho más frecuente: la enfermedad de Alzheimer, que afecta a una de cada tres personas con más de 85 años.

EL COMIENZO

Brentani vio la oportunidad de estudiar el prión celular –e ingresar en un área de investigación sumamente competitiva– a comienzos de los años 1990. En esa época, investigadores de todo el mundo investigaban la versión deformada del PrPC. Denominada simplemente prión, abreviatura de *proteinaceous infectious particle*, la proteína dañada que era la principal sospechosa de causar una enfermedad que afectó a cierta cantidad de las cabezas de ganado vacuno de Inglaterra y se hizo conocida como el mal de la vaca loca.

El riesgo de que fuese transmisible a los seres humanos –los primeros casos se confirmaron en 1996– llevó a los laboratorios de distintos lugares del mundo a disparar una carrera por develar el funcionamiento de la proteína infecciosa. Esta versión de la molécula, que se propaga en contacto con las proteínas sanas, causa en los seres humanos la forma de encefalopatía espongiforme descrita en los años 1920 por Hans Gerhard Creutzfeldt y Alfons Maria Jakob. Más estables que el prión celular, las moléculas deformadas se adhieren unas a otras generando largas fibras tóxicas para las neuronas.

Mientras se estudiaba únicamente la proteína defectuosa, Brentani decidió investigar qué hacía el PrPC. Él intuía que no se avanzaría en

RICCARDO CASSIANI-INGONI / SPL

Astrocito: un productor de proteína que activa al prión celular

la comprensión de cómo se instalan y progresan esas enfermedades, ni en los intentos de combatirlas, sin que se supiese cómo actúa el prión celular. Había incluso alguna sugerencia en el sentido de que el mismo no haría falta en el organismo. Alrededor del año 1990, el biólogo molecular Charles Weissmann creó un linaje de ratones que no producían el PrPC y aparentemente vivían sin ningún perjuicio para su salud.

Pero Brentani no se convenció. Años antes, él había propuesto una teoría según la cual, la misma región de la cadena doble de la molécula de ADN contendría la receta para la producción de dos proteínas, y no una. Su idea era que las proteínas codificadas por tramos complementarios de las cadenas de ADN también desempeñarían papeles complementarios y serían capaces de interactuar químicamente. Pero era una hipótesis en la cual pocos creían.

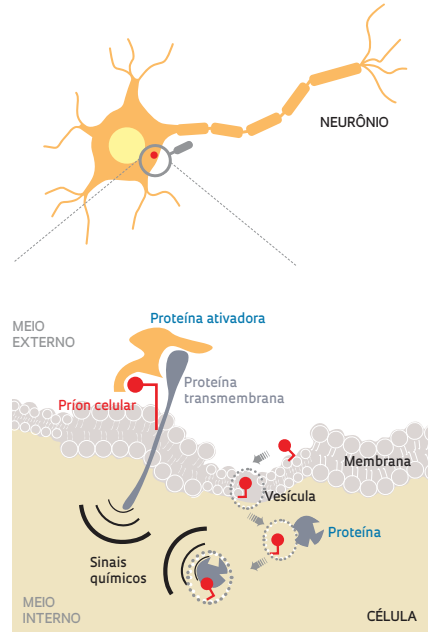
Hasta que en 1991, un investigador estadounidense publicó una carta en *Nature* en la cual sostenía que, si Brentani estuviese en lo cierto, el tramo de ADN complementario al del gen del prión celular contendría información sobre la proteína que posiblemente lo activaría. Estudioso de proteínas asociadas al cáncer, Brentani resolvió analizar el prión celular y la molécula que funcionaba como su interruptor. Él, la bioquímica Vilma Martins y el biólogo Sandro de Souza, en esa época investigadores del Instituto Ludwig de Investigaciones sobre el Cáncer, junto al bioquímico Vivaldo Moura Neto, de la Universidad Federal de Río de Janeiro (UFRJ), dedujeron la estructura de esa otra proteína y la describieron en 1997 en *Nature Medicine*.

La proteína que presentaron –más tarde identificada como STI-1, sigla de *stress inducible protein 1*– era casi dos veces mayor que el prión celular. Pero no se sabía qué hacían ambas. Como no eran expertos en neuronas, Brentani y Martins invitaron al neurocientífico Rafael Linden, de la UFRJ, para que colaborara en las pruebas siguientes. El complejo formado por el prión celular y la STI-1 se mostró esencial tanto para la maduración y la formación de los prolongamientos de las neuronas como para protegerlas de la muerte (*lea* Pesquisa FAPESP ***nº 94).*** Experimentos con ratones realizados en colaboración con Iván Izquierdo, investigador de la Pontificia Universidad Católica de Rio Grande do Sul, revelaron a su vez que el prión celular y la STI-1 eran también fundamentales para la formación de la memoria.

En tanto, en el sistema inmunológico modulaba la respuesta a las inflamaciones, ora aumentando, ora reduciendo la actividad de las células de defensa, tal como lo demostró el equipo de Linden (*lea en* Pesquisa FAPESP *nº 148*). Otras evidencias se sumaban, como la que indica que el prión celular protege a las células del corazón contra agresiones químicas, pero aún no se comprendía por qué, en ciertas situaciones, el PrPC protegía, en tanto que en otras dañaba a los tejidos. Un paso importante consistía en saber de qué modo esa proteína, que se ubica en la superficie externa de las células, se comunicaba con el interior.

Un imán selectivo

Cómo importa la información para la neurona el prión celular

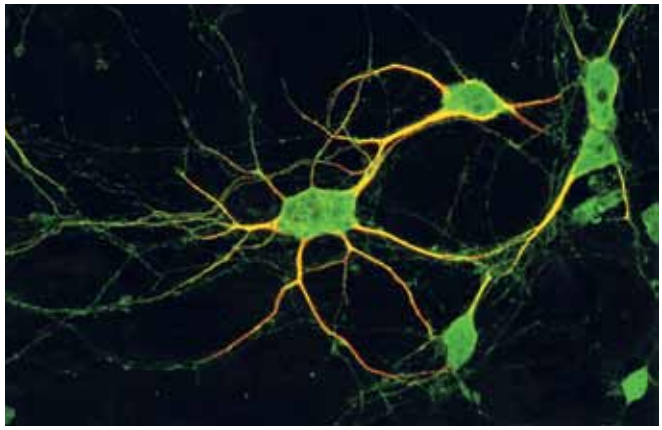


FONTE: ADAPTADO DE LINDEN, R. *ET AL.*

Martins, Brentani y Linden recurrieron entonces a la ayuda de Marco Antonio Prado, en la época docente de la Universidad Federal de Minas Gerais, donde investigaba el transporte de moléculas en el interior de las células. En asociación con otros investigadores, marcaron el prión celular de las neuronas con un colorante fluorescente y siguieron su derrotero. Y así fue como captaron que, una vez activado por ciertas proteínas, tales como la STI-1, el prión celular se desliza hacia áreas más delgadas de la membrana y efectúa una inmersión temporal en la célula, durante la cual envía mandos hacia el núcleo u otras zonas.

El bloqueo de la actividad del prión celular puede detener el avance de enfermedades cerebrales

Su función de imán selectivo o plataforma de montaje de complejos de señalización del PrPC explicaba resultados experimentales que parecían contradictorios y alteraba la comprensión del surgimiento de las enfermedades causadas por priones. De acuerdo con la nueva interpretación, en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob las neuronas no morirían solamente debido a que la adhesión de los priones

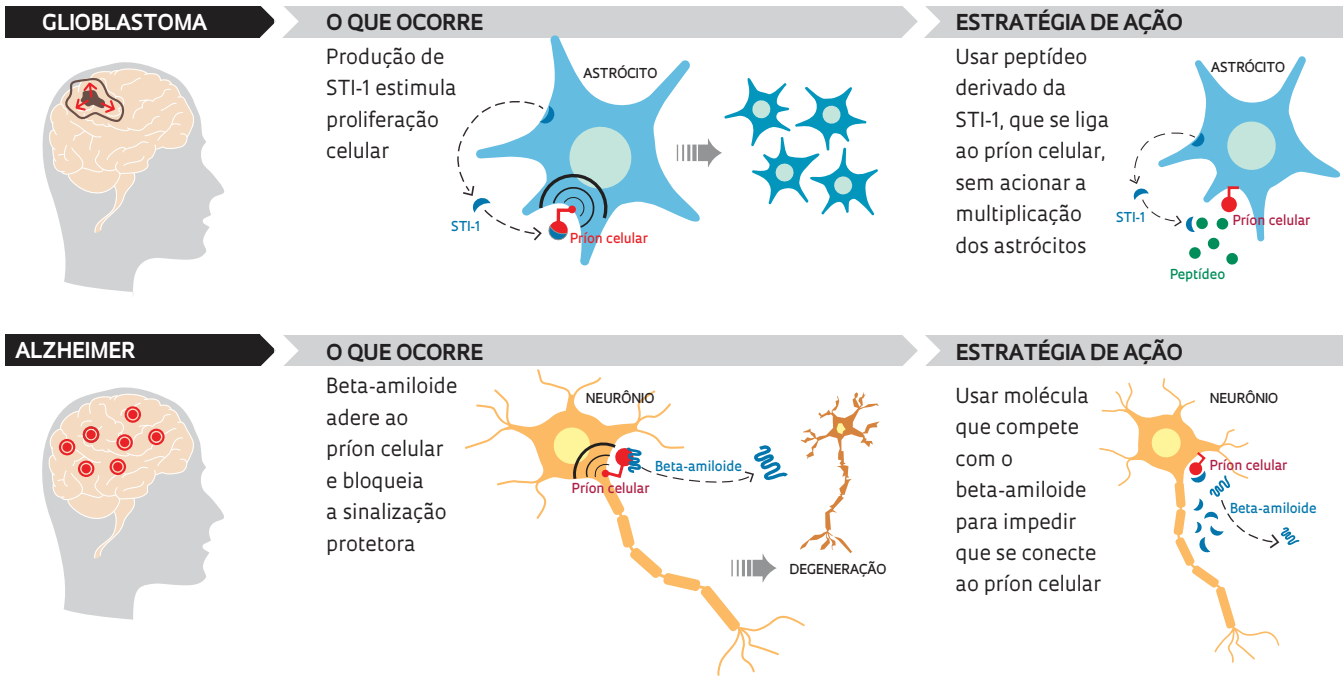


Prión celular, marcado en verde en la superficie de las neuronas

FOTO GLAUCIA HAJJ | INFOGRÁFICOS TIAGO CIRILLO

Soluciones posibles

Dos estrategias para interrumpir la señalización mediada por el prión celular



FONTE: VILMA MARTINS / HOSPITAL A. C. CAMARGO

genera conglomerados tóxicos. La muerte celular ocurriría también debido a la pérdida del prión celular, que dejaría a las neuronas desprotegidas contra las agresiones químicas.

Lo que se imaginó para esas afecciones, sugieren los brasileños, parece ser aplicable a los estadios iniciales del Alzheimer. "Empezamos estudiando una enfermedad neurodegenerativa y encontramos conexiones con otras", comenta Marco Prado, en la actualidad investigador de la Universidad de Western Ontario, Canadá.

El nexo entre las enfermedades causadas por priones y la dolencia que borra la memoria apunta que, en ambos casos, la señalización del PrPC ***ha quedado trunca. En el primero, debido a un defecto en el propio PrP***C. En el segundo, a causa de que su acción ha sido bloqueada por el beta-amiloide. "No estamos afirmando que la toxicidad no mata a la célula", explica Martins, actualmente investigadora del Hospital A. C. Camargo. "Pero creemos que, aparte de ese proceso, la célula muere también porque el prión celular deja de protegerla."

Esta visión también abrió un nuevo camino hacia la búsqueda de estrategias tendientes a combatir esas enfermedades. En un estudio todavía no publicado, ella y Prado testearon nuevas maneras de interferir en la comunicación entre el PrPC y el oligómero beta-amiloide, un conglomerado de fragmentos de proteína tóxico que se forma al comienzo del Alzheimer, impidiendo el avance de la enfermedad. Los primeros test fueron promisorios y los investigadores depositaron un pedido de patente para el uso de uno de los compuestos que impiden la interacción entre el oligómero y el prión celular (*lea en* Pesquisa FAPESP *nº 194*).

Martins también intenta combatir el glioblastoma, un tumor cerebral agresivo, causado por la proliferación descontrolada de células derivadas de los astrocitos. Éstos son células que nutren a las neuronas y defienden al sistema nervioso central contra los invasores, y arrojan al medio extracelular la STI-1. Mientras promueve la diferenciación de las neuronas y la autorrenovación de células precursoras neuronales, la STI-1 bloquea la reproducción de los astrocitos en el cerebro sano. Pero dispara la proliferación tumoral en el glioblastoma.

Para este caso, la estrategia de Vilma Martins consiste en bloquear la actividad del prión celular con un fragmento sintético de la STI-1 que se adhiere al PrPC sin activarlo (*vea la infografía en esta página*). Probado en ratones, el péptido retardó el crecimiento del tumor y preservó la cognición de los animales. Sin embargo, por ahora no es posible prever si estas estrategias desembocarán en un medicamento. "Lo que funciona con animales", recuerda Vilma, "no siempre produce los mismos efectos en las personas". ■

Los proyectos

1. El rol de la proteína prión celular en procesos fisiológicos y patológicos – nº 1999/ 07124-8 (2000-2004); **Modalidad** Proyecto temático; **Coordinadoras** Vilma Regina Martins – Instituto Ludwig; **Inversión** R$ 2.353.958,10.

2. El rol de la proteína prión celular en procesos fisiológicos y patológicos II – nº 2003/ 13189-2 (2004-2009); **Modalidad** Proyecto temático; **Coordinadoras** Vilma Regina Martins – Instituto Ludwig; **Inversión** R$ 1.738.518,72.

3. Mecanismos asociados a la función de la proteína prión y su ligante STI1/ Hop: abordajes terapéuticos – nº 2009/ 14027-2 (2010-2014); **Modalidad** Proyecto temático; **Coordinadoras** Vilma Regina Martins – Hospital A. C. Camargo; **Inversión** R$ 1.699.903,33.

Artículo científico

LINDEN, R. *et al.* Physiology of the prion protein. **Physiological Reviews.** v. 88, p. 673-728, 2008.

De nuestro archivo

La unión de las neuronas, Edición nº 94 – diciembre de 2003; *Una proteína fundamental*, Edición nº 148 – junio de 2008; *Comunicación interrumpida*, Edición nº 194 – abril de 2012.