

Identificados dos aminoácidos presentes en la proteína del prion humana que favorecen la resistencia a la infección con priones

El grupo de Biología Molecular y Celular de Priones del Centro de Investigación en Sanidad Animal del INIA-CSIC ha publicado un estudio en la revista *Neuropathology and Applied Neurobiology* que demuestra que dos aminoácidos presentes en la proteína del prion humana son responsables de limitar la capacidad de propagación de los priones

9 de junio de 2021

Las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EETs) son enfermedades neurodegenerativas fatales causadas por la conversión de la proteína del prion fisiológica (PrP^C) en la isoforma patógena y mal plegada (PrP^{Sc}). Las EETs incluyen diferentes enfermedades como la Encefalopatía Espongiforme Bovina (enfermedad de las vacas locas), el scrapie en ovejas y cabras, la caquexia crónica del ciervo y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en humanos. La interacción de la isoforma patógena malplegada (PrP^{Sc}) con la fisiológica (PrP^C) se considera el evento clave en la transmisión de los priones. Se ha demostrado que las diferencias en la secuencia de aminoácidos entre la PrP^C del animal receptor y la PrP^{Sc} del animal donante de la infección constituyen el determinante principal de la barrera de transmisión de las cepas de priones. Por ello, los ratones transgénicos que expresan la PrP de una especie en particular, en ausencia de la PrP endógena del ratón, se consideran modelos ideales para caracterizar el resultado de la transmisión de cepas de priones entre diferentes especies.

La secuencia de la PrP de diferentes especies de mamíferos presenta grandes similitudes. Al comparar la secuencia de la PrP humana con la de otras especies susceptibles a la infección con priones, como las ovejas, ciervos, vacas y macacos, se observa que la PrP humana posee unos cambios en los residuos de aminoácidos de la PrP en las posiciones 166 y 168 frente a los presentes en otras especies. De tal modo que los humanos poseemos metionina y glutámico en las posiciones 166 y 168 de la PrP y otras especies poseen valina y glutamina. Las posiciones 166 y 168 se encuentran en una región de la PrP conocida como "loop β 2- α 2" que en estudios previos se ha relacionado con alteraciones frente a la susceptibilidad a la infección con priones.

Por todo ello, se ha comparado la capacidad de transmisión de una amplia colección de cepas de priones de diferentes especies en dos líneas de ratones transgénicos que expresan niveles similares de la proteína PrP humana o de la PrP humana con valina y glutamina en las posiciones 166 y 168 de la PrP. De este modo, estos ratones sólo se diferencian por ambos cambios de aminoácidos y las alteraciones frente a la infección con priones sólo se deben a dichos cambios.

Los resultados obtenidos han demostrado que los residuos de metionina y glutámico en las posiciones 166 y 168 de la PrP son responsables de impedir o reducir notablemente la propagación de la mayor parte de las cepas de priones ensayadas. Esto sugiere que estos cambios de aminoácidos han sido seleccionados evolutivamente en la especie humana para limitar la susceptibilidad frente a diferentes cepas de priones, tanto animales como humanos. Por ejemplo, si la especie humana no hubiese tenido los cambios a metionina y glutámico en las posiciones 166 y 168 de la PrP, la ingestión de productos ganaderos contaminados con priones

de la enfermedad de las vacas locas o del scrapie ovino podría afectar mucho más agresivamente a la especie humana.

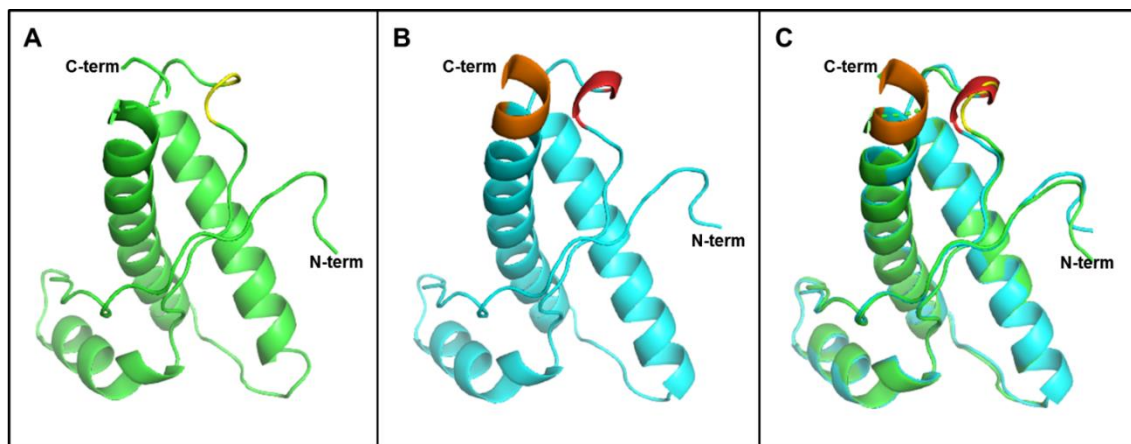
El trabajo ha sido financiado en parte por La Fundación La Marató de TV3 (201821-31) y el Ministerio de Economía y Competitividad [AGL2016-78054-R (AEI/FEDER, UE), AGL2012-37988-C04-04 and RTA2012-00004-00-00].

Más información en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nan.12676>

Imágenes

	$\alpha 1$	$\beta 2$	$\beta 2-\alpha 2$ loop	$\alpha 2$	
Human	DYEDRYYRENMHRYPNQVYR	MDE	Y	SNQNNFVHDCVNITIK	185
Mouse	.W.....Y.....	V	Q	185
MacaqueY.....	V	Q	185
ElkY.....	V	Q	N...T.....V.	186
CattleY.....	V	QV.	186
SheepY.....	V	Q	...D.....V.	186

Comparación de la secuencia de aminoácidos en la zona de interés de la PrP de humanos, ratones, macacos, alces, vacas y ovejas. Los puntos indican residuos idénticos. Los cambios de aminoácidos en las posiciones 166 y 168 (Met/Val y Glu/Gln respectivamente) están recuadrados.



humana wt-PrP^C

superposición

¹⁶⁶V-¹⁶⁸Q humana-PrP^C

Modelos estructurales. A) Modelo estructural de la proteína humana PrP^C humana wt de los aminoácidos 124 a 127 (verde). Las posiciones 167 a 171 están en amarillo. B) Modelo estructural de la proteína humana PrP^C humana ¹⁶⁶V-¹⁶⁸Q de los aminoácidos 124 a 127 (azul). Las posiciones 167 a 171 están en rojo. C) Superposición de los modelos de la proteína humana PrP^C humana wt y humana ¹⁶⁶V-¹⁶⁸Q.