

Editor ejecutivo
Salvador Guirado

Comité editorial
Ramón Muñoz-Chápuli
Antonio de Vicente
José Carlos Dávila
Francisco Cánovas
Francisca Sánchez Jiménez
Luis Javier Palomo

**Colaborador en este
número**
Ignacio Hernández Carrero

2 Ritmos circadianos
Noticias breves

3 *Porphyra umbilicalis*:
un menú para el invierno
Noticias breves

4 Noticias breves

ENCUENTROS EN LA BIOLOGÍA

AÑO 1, NÚMERO 4, ENERO 1993

PRIONES Y "VACAS LOCAS"

Cuando en 1986 se identificaron los primeros casos de encefalopatía espongi-forme (EE) en un grupo de vacas inglesas [Wells et al., *Vet. Rec.*, **121**, 419 (1987)], nadie pudo imaginar que se estaba en los comienzos de una auténtica epidemia que hasta ahora ha supuesto el sacrificio de 47.000 vacas en el Reino Unido. Afortunadamente, la enfermedad está restringida a Gran Bretaña, aunque se ha informado de casos esporádicos en Francia, Suiza y Omán. Los animales afectados (las "vacas locas") muestran trastornos en su comportamiento, con agresividad, temblores y falta de coordinación motora. Tras 6-8 semanas, todos los animales afectados terminan falleciendo sin que ningún tratamiento pueda evitarlo. En sus cerebros destaca la fuerte vacuolización celular, la muerte neuronal y el aumento de la neuroglía.

Tras diversos estudios epidemiológicos se llegó a la conclusión de que la enfermedad se extendía a causa del consumo de harinas animales elaboradas con despojos de ovejas. A partir de 1980, el proceso de elaboración de estas harinas se modificó en el Reino Unido, eliminando la tradicional cocción que, al parecer, había inactivado hasta entonces el agente infeccioso. A partir del cese del nuevo proceso de elaboración la epidemia debería remitir en los próximos años, a menos que existan otras vías de transmisión (por ejemplo de madre a hijo) que pueden convertir la enfermedad en endémica.

La EE de las vacas se encuadra en una familia de trastornos neurodegenerativos conocidos como encefalopatías espongiiformes subagudas y transmisibles (EEST). A este grupo pertenecen la tembladera del ganado ovino, enfermedad endémica en el área mediterránea, y dos enfermedades humanas, el síndrome de Creutzfeldt-Jacob (con trastornos motores, demencia y muerte) y el kuru de los indígenas Fore de Nueva Guinea.

La forma de transmisión de las EEST es todo un rompecabezas. Para empezar, extractos de cerebro de animales afectados inyectados en el cerebro de un animal sano pueden provocar la enfermedad. Es posible transmitir la EE de la oveja al ratón, pero no de la oveja al hamster. En

cambio, el ratón infectado por la oveja sí que infecta al hamster. En el caso de los humanos, se conocen casos de contagio a causa de electrodos implantados en el cerebro, trasplantes de córnea o canibalismo funerario (este es el caso de los Fore de Nueva Guinea). Si bien estos datos parecen avalar la presencia de un agente infeccioso clásico, como un virus, existen opiniones en contra. Por ejemplo, se conoce una forma de EEST familiar, que se transmite de forma autosómica y dominante (la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker). Casi un 10% de los casos de síndrome de Creutzfeldt-Jacob son también familiares. Por otra parte, extractos de tejido nervioso infectado tratados con nucleasas o irradiados con rayos X no disminuyen su patogenicidad, pero sí desaparece esta capacidad infectiva si el extracto es tratado con proteinasas o desnaturizantes proteicos. También se conoce un gen, en el cromosoma 2 del ratón, con dos alelos que controlan el periodo de incubación de la enfermedad.

Todo esto llevó al enunciado de la hipótesis de los priones, partículas proteínicas fibrosas que transmitirían la enfermedad sin intervención de ácidos nucleicos. Los priones, siempre presentes en homogeneizados del tejido nervioso afectado, están constituidos por la proteína PrP ("proteína resistente a las proteasas"), codificada por el gen ya mencionado del cromosoma 2 en el ratón. Según la hipótesis de Stanley Prusiner, de la Universidad de California en San Francisco, las EEST serían un tipo de "enfermedades postranscripcionales", una alteración de la síntesis proteica que conduce a la acumulación de una forma anormal de PrP, la PrP^{Sc}, de mayor peso molecular y más resistente a la proteinasa K que la forma normal. Esta última, la PrP^C, se encuentra en la superficie de las neuronas y otras células, como los linfocitos, tanto en adultos como durante el desarrollo. El problema está en explicar cómo puede transmitirse la alteración metabólica de un individuo a otro, aunque se ha señalado la posibilidad de una interacción, quizá conformacional, entre la PrP^{Sc} transmitida y la PrP^C del huésped que transforme

2

Noticias breves

Actuación de las toxinas clostridiales

Las neurotoxinas clostridiales, tales como las del tétanos o el botulismo, se encuentran entre las sustancias más tóxicas conocidas. Se trata de proteínas de peso molecular relativamente elevado (alrededor de 150 Kd) que bajo la acción de proteasas bacterianas se dividen en dos cadenas que permanecen reunidas por un puente disulfuro. La cadena pesada (100 Kd) es la responsable de la unión a la superficie neuronal y la entrada en la célula de la cadena ligera. De esta última se sospechaba que podría tratarse de una endopeptidasa, aunque se desconocía como se produce el bloqueo de la transmisión nerviosa. Un grupo italiano de la Universidad de Padua [Schiavo et al., *Nature*, **359**, 832 (1992)] acaba de descubrir el posible papel de la cadena ligera. Se trata en efecto de una zinc-endopeptidasa que corta específicamente la cadena de la sinaptobrevina-2 (una proteína de la membrana de las vesículas sinápticas) exactamente entre los residuos 76 y 77 (glutamina y fenilalanina). Los resultados muestran la trascendencia de la sinaptobrevina-2 en el proceso de liberación de neurotransmisores, pero además permiten atisbar una ruta experimental para el tratamiento clínico del tétanos y el botulismo. Las primeras observaciones de los autores del trabajo, aún no publicadas, indican que inhibidores de

la segunda en la primera [Prusiner, *Science*, **252**, 1515 (1991)].

La otra posibilidad es que la acumulación de PrP^{Sc} sea un subproducto de la enfermedad, pero no su agente, o bien que los priones contengan en su interior una hebra de ARN, constituyendo una partícula vírica más o menos convencional cubierta de proteínas del huésped.

¿Cuál es la función fisiológica normal de la PrP? Ha resultado una gran sorpresa el reciente informe de la inactivación del gen PrP en el ratón [Büeler et al., *Nature*, **356**, 577 (1992)]. Los ratones homocigóticos carentes de PrP se desarrollan perfectamente al menos hasta la edad de siete meses, y no muestran trastornos en su comportamiento ni en su fisiología.

Actualmente se estudia la respuesta de esta cepa de ratones a la infección con extractos de cerebros afectados. Cabe la posibilidad de que no desarrollen la enfermedad ni la transmitan, con lo que quedaría claro el papel de la PrP en ambos procesos. Puede que transmitan la enfermedad, aunque no la desarrollen. En este caso, la acumulación de la PrP^{Sc} sería causa de la neurodegeneración, pero no su agente. También es posible que estos ratones padezcan y transmitan la EE, lo que daría un fuerte apoyo a la hipótesis del agente convencional y al papel colateral de la PrP. En los próximos meses esperamos contar los resultados desde estas mismas páginas. **R.M.**

RITMOS CIRCADIANOS

El descanso nocturno no es algo que hayamos inventado los seres humanos con la excusa de irnos a dormir, sino que es inherente al ser vivo y necesario para la vida. Sin embargo, no hay ninguna razón obvia por la que tengamos que dormir. Dormir ciertamente no proporciona más descanso al cuerpo; por lo que al metabolismo se refiere, dormir es poco mejor que leer tranquilamente un libro. Tampoco descansa el cerebro durante el sueño. En una fase del sueño, la actividad cerebral es mayor que cuando una persona está despierta pero sentada tranquilamente. A pesar de todo, todos los animales funcionan con un ritmo circadiano, un ciclo de 24 horas.

Durante mucho tiempo se pensó que el ritmo circadiano estaba determinado simplemente por el día y la noche. Las ratas, por ejemplo, son nocturnas volviéndose activas durante la noche y durmiendo durante el día. Los seres humanos, muchos otros primates y algunas aves de presa confían mucho en la visión y son activos durante el día. Las presas de las aves (tales como los ratones) están sensiblemente inactivas durante el día. Típicamente, las aves y los mamíferos poseen ritmos circadianos bastante precisos. Sin embargo, el ritmo circadiano de actividad no está controlado directamente por la luz y la oscuridad. Así, si se mantienen ratas en luz u oscuridad constantes, éstas continuarán mostrando un ciclo normal de actividad circadiana durante toda su vida,

aunque el ciclo derivará en relación al día o a la noche reales ya que los animales no tienen forma de saber si hay luz u oscuridad fuera. Hay gente que ha vivido durante meses en el interior de cuevas, con un nivel de iluminación constante. Estas personas mostraban un ritmo circadiano normal de sueño y vigilia, aunque difería relativamente al día y la noche fuera de la cueva. Realmente, los seres humanos tienen un ritmo circadiano que está más próximo a 25 horas que a 24. Bastante curioso: el ciclo de la luna alrededor de la tierra es también de 25 horas aproximadamente.

Algún tipo de reloj interno debe regular el ciclo de 24 horas de un organismo. Bajo las circunstancias normales de la vida, la ocurrencia del día y la noche sincroniza el reloj interno. Si el ciclo luz-oscuridad se invierte, las ratas, por ejemplo, cambian gradualmente su ciclo de tal manera que tras una semana o así son activas nuevamente en la oscuridad y descansan en la luz. Cuando una persona da media vuelta alrededor de la tierra puede tardar varias semanas hasta que su ciclo sueño-vigilia se invierta completamente. Este cambio forzado del ciclo sueño-vigilia que sufre mucha gente supone un grave estrés biológico.

Los ritmos circadianos fisiológicos y de comportamiento están regulados en los mamíferos por un mecanismo neuronal centrado en el núcleo supraquiasmático (NSQ), una estructura localizada en