ARTÍCULO DE REVISIÓN

Revista Mexicana de Neurociencia
2007; 8(6): 597-602

Encefalopatías producidas por priones

Reyes-Pablo Aldelmo,* Mena López Raúl,** Luna-Muñoz José,** García Sierra Francisco*

RESUMEN

Introducción: Actualmente se sabe que las enfermedades causadas por priones o encefalopatías espongiformes transmisibles (TSE), representan un grupo de patologías neurodegenerativas del sistema nervioso central, que afectan tanto a humanos como a animales. La menos rara de estas enfermedades es la de Creutzfeldt-Jakob (CJD). En 1998 se reportó el primer caso de Gerstman-Sträussler-Scheinker (GSS) de tipo familiar (un caso por millón de familias). La encefalopatía espongiforme bovina (BSE) –mejor conocida como el "mal de las vacas locas"– es atribuida al consumo de productos contaminados con la carne de vacas afectadas. La enfermedad por priones puede presentarse como un desorden genético, infeccioso o esporádico, los cuales involucran modificaciones de la proteína prion (PrP), un constituyente normal de las células de mamífero. Recientemente se ha sugerido que la proteína prion celular (PrPc) actúa como una metaloproteína, y tiene una tendencia intrínseca a adoptar algunas características estructurales de la proteína prion de Scrapie (PrPsc).

Palabras clave: priones, encefalopatías espongiformes neurodegenerativas.

Encephalopaties produced by prion

ABSTRACT

Introduction: *At present time, it is known that prion diseases or transmissible spongiform encephalopaties (TSE), represent a group of neurodegenerative pathologies of the central nervous system, that affect humans as well as animals. The least rare of these is Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). In 1998 the first case of Gerstman-Sträussler-Scheinker (GSS) of familiar type was reported (a case by million families). The bovine spongiform encephalopaty (BSE) - better known as "crazy cows disease" - is attributed to the consumption of contaminated products with affected cows meat. The prion disease can appear like a genetic disorder, infectious or sporadic, which involve modifications of the prion protein (PrP), a normal component of the mammal cells. Recently it has been suggested that cellular prion protein (PrPc) acts like a metaloprotein, and has an intrinsic tendency to adopt some structural characteristics of the Scrapie prion protein (PrPsc).*

Key words: *Prion, neurodegenerative spongiform encephalopaties.*

INTRODUCCIÓN

Los priones causan un grupo de enfermedades degenerativas cerebrales incluyendo la llamada enfermedad de "las vacas locas", que tanta alarma han producido en Inglaterra y Europa, en los últimos años. A este respecto, tal sea por la epizootia que asoló Europa a fines de la década de los 90's, que éste concepto, el de prion, empezó a ser conocido en la sociedad, a nivel mundial, no obstante que este tipo de padecimientos en los animales es conocido hace más de 200 años, como el caso del "scrapie" (del inglés, rascado) o encefalopatía en ovinos (cabras).[1] Otras especies animales como el visón, el alce y el venado padecen este mismo tipo de patología, todo lo cual implica un problema de salud veterinaria, y el impacto económico, principalmente en especies de consumo humano, lo que explica, en parte, que las enfermedades por priones hayan sido consideradas como propias de mamíferos, y que su presentación en humanos hubiese sido debido a transmisión hombre-animal. Esto es incorrecto, pues las enfermedades producidas por priones son patologías que han prevalecido entre los seres humanos desde hace muchas décadas.

Actualmente se sabe que las enfermedades causadas por priones o encefalopatías espongiformes transmisibles (TSE, por sus siglas en inglés) representan un grupo de patologías neurodegenerativas del sistema nervioso central, que afectan tanto a humanos como a animales. La Tabla 1 enlista las TSE que han sido descritas en humanos. Todas estas enfermedades son muy raras (uno a dos casos por millón de habitantes) pero la menos rara es la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD por sus siglas en inglés) que ha sido encontrada en casi todo el mundo. La mayoría

Tabla 1
Enfermedades provocadas por priones

Enfermedad	Huésped natural
Scrapie	Ovejas y cabras
Encefalia espongiforme bovina (BSE)	Bovinos
Kuru	Humanos
Creutzfeldt-Jakob (CJD)	Humanos
Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)	Humanos
Insomnia fatal familiar (FFI)	Humanos
Variante de Creutzfeldt-Jakob (vCJD)	Humanos

* Departamento de Biología Celular
** Departamento de Fisiología Biofísica y Neurociencias del Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

de estas patologías son hereditarias. Las enfermedades producidas por priones no son de aparición reciente. Los primeros casos definidos como CJD fueron encontrados por Jacob entre 1921 y 1923. Aunque en 1920 Creutzfeld había reportado un caso de una joven de 23 años que padecía trastornos psiquiátricos, sensoriales y motores no fue considerado el primero, pues no cumplió con los criterios diagnósticos actuales de esa enfermedad.[2]

No obstante, dada la relevancia del hallazgo la enfermedad fue denominada con el apellido de ambos médicos alemanes. En México han sido identificadas CJD de tipo esporádico. En 1998 se reportó el primer caso de German-Scheinker (GSS) de tipo familiar, proceso de lo más raro en el mundo (un caso por millón de familias) y por su característica de ser, al mismo tiempo hereditaria y transmisible, esto es, el cerebro de un sujeto que heredó la enfermedad, puede transmitir a animales la enfermedad en su versión de CJD. La variante de la CJD, o vCJD, apareció después de la epizootia que afectó Francia y el Reino Unido, a fines del siglo XX, y atribuida al consumo de productos contaminados con la carne de vacas afectadas de encefalopatía espongiforme bovina (BSE por sus siglas en inglés), mejor conocida como "el mal de las vacas locas".[2]

NEUROPATOLOGÍA

Clínicamente, los casos de TSE comúnmente se caracterizan por una demencia de progresión muy rápida (puede ser de un año o menos), que lleva a la muerte en pocos años con signos extrapiramidales y/o cerebelares, sacudidas mioclónicas y un característico patrón encefalográfico.[2]

Histopatológicamente, las enfermedades por priones, independientemente de su naturaleza hereditaria o esporádica, se caracterizan, en general, por una atrofia cerebral que puede ser focal o difusa (Figura 1), que afecta principalmente el lóbulo occipital, el estriado, el tálamo y el cerebelo. Sin embargo, el tipo de atrofia y su localización dependen también de la variedad de la enfermedad. Por ejemplo, la atrofia es predominantemente cerebelar, y explica en parte el notable desorden motor, o ataxia, que caracteriza los casos. A nivel histopatológico, el diagnóstico de las TSE la da la tríada conformada por: el cambio espongiforme, la pérdida de las neuronas y la gliosis (Figura 2). Otro dato muy importante es la ausencia de inflamación. Infección sin inflamación: posible TSE. Los cambios espongiformes corresponden a procesos neuríticos distróficos, asociados con fragmentos membranales y depósitos de material amorfos. Los depósitos de fibrillas de priones son focales y detectados específicamente por inmunohistoquímica.[3]

En la ECJ, los depósitos de amiloide PrP pueden estar ausentes o muy escasos.[2]

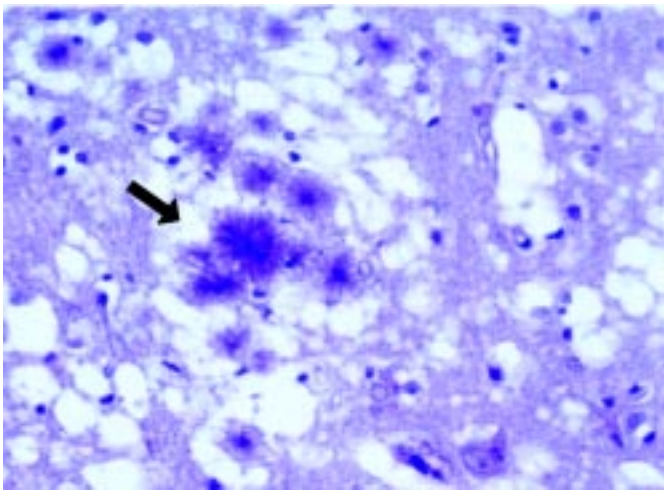

Figura 1. Histopatología de un cerebro con priones; histopatología de vCJD. Sección de corteza frontal teñido por el método de Shift. La flecha indica una acumulación de la proteína prion. Prusiner 1998.[40]

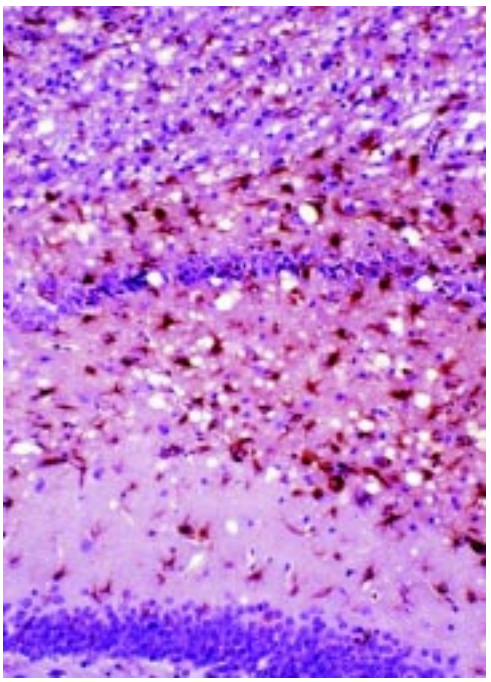

Figura 2. Degeneración espongiforme y astrogliosis en corteza cerebral e hipocampo de un ratón inoculado con extracto cerebelar obtenido de un paciente con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Inmunomarcación para proteína ácida de la glia (GFAP) y tinción con hematoxilina.

TRANSMISIÓN DE PRIONES

En animales, la transmisibilidad del scrapie (TSE de ovejas) fue la primera en demostrarse en 1939.[4] La notable resistencia del agente causante de la enfermedad, fue

descrito cuando 10% de la población de ganado ovino de Escocia murió de scrapie, después de haber sido inyectado con una vacuna contra looping ill (enfermedad viral que causa daño al sistema nervioso central en ovejas).[5] Por otro lado, en los humanos, los rituales mortuorios caníbales de la tribu Fore de Nueva Guinea, en la primera mitad del siglo pasado, condujeron a la aparición de una epidemia causada por priones, en donde más de 3,000 individuos murieron a causa de Kuru.[6] En 1957 se iniciaron las investigaciones de esta enfermedad y se logró la transmisión del Kuru y luego de ECJ a primates no animales.[2] Hasta recientemente, éste era el único ejemplo de transmisión oral de priones ocurrida en humanos. El último miembro de las TSEs es la variante de CJD, asociada al consumo de carne contaminada de animales que incubaban priones de la encefalopatía espongiforme bovina,[7] y que presenta un fenotipo similar al kuru.[8] Sin embargo, la aparición de vCJD en individuos predominantemente jóvenes es debido a una infección por productos cárnicos contaminados, a través de lesiones derivadas del crecimiento de dientes o pérdida de ellos durante la infancia y adolescencia. La transmisión experimental de esta ruta dental se ha demostrado en hámsteres.[9]

Algunos priones hacen su viaje del tracto digestivo al sistema nervioso central. La relativa resistencia de los priones infectivos a la digestión por proteasas permite que una proporción significante de agentes infecciosos sobrevivan por su paso en el tracto digestivo.[10] Posteriormente, el agente infeccioso penetra la mucosa intestinal a través de las células M y alcanza los parches de Peyer.[10-12]

Dependiendo del huésped, otros tejidos del sistema linforreticular como el vaso o los nodos linfoides,[13] son sitios en donde los priones se replican y acumulan. Del sistema linforreticular y probablemente desde otros sitios, los priones avanzan a través del sistema nervioso periférico para finalmente alcanzar el cerebro.[14,15] La transmisión de las enfermedades por priones entre diferentes especies de mamíferos está restringida por una "barrera de especies".[16] En un pasaje primario de priones de la especie A, a una especie B, generalmente no todos los animales inoculados de la especie B desarrollan la enfermedad.

Cuando esto se hace con la misma especie, todos los animales inoculados suelen sucumbir en un periodo de tiempo relativamente corto. En un segundo pasaje de priones a animales de la especie B, los parámetros de transmisión se asemejan a la transmisión dentro de la misma especie, con la mayoría de los animales desarrollando la enfermedad en un periodo corto de tiempo. La barrera de especie puede ser cuantificada de esta manera, midiendo la disminución de los tiempos de incubación entre el primer y el segundo pasaje.[17]

Los genes PrP de mamíferos son altamente conservados. Presumiblemente sólo un número limitado de diferentes conformaciones de la proteína PrPsc son estables termodinámicamente, y estos deben corresponder a las diferentes cepas de priones observadas. Podemos pensar entonces que dos proteínas prion con poca similitud conformacional, de dos especies diferentes, prestarán una barrera de transmisión elevada y, por lo tanto, es difícil que una infección por priones pueda ocurrir entre estas dos especies, a menos que ocurriera un cambio de cepa.[17] Por otro lado, si existe una similitud conformacional elevada entre proteínas PrPsc de dos especies diferentes pueden dar como resultado una fácil transmisión de enfermedades por priones entre las dos especies, tal y como se cree que ocurre en el caso de la variante de CJD, en donde la proteína prion humana tiene características de cepa similares a la proteína prion de BSE.[18]

Adicionalmente, se han reportado al menos 300 casos de transmisión involuntaria de CJD por intervenciones médicas,[19] la mayoría de ellas debido a la inyección de hormona de crecimiento obtenida de cadáveres o por transplante de duramadre, así como pocos casos relacionados con el transplante de córnea. También se ha reportado al menos un caso, en donde la transmisión de la proteína PrPsc se debió a material quirúrgico contaminado,[20] y recientemente se ha demostrado que los priones se pueden adherir fácilmente a superficies de metal, las cuales son un vehículo eficiente para la transmisión experimental de la enfermedad por priones.[21]

LA PROTEÍNA PRION

El término prion (por las primeras letras de "partícula proteinacea infecciosa") fue propuesto por Prusiner en 1982 para distinguir esta forma patógena infecciosa de virus o viroides. Los priones fueron definidos como "pequeñas partículas proteinaceas infecciosas que resisten la inactivación por procesos que modifican los ácidos nucleicos".[22,23] Los priones son patógenos infecciosos sin precedentes que causan un grupo de enfermedades neurodegenerativas invariablemente fatales por un mecanismo totalmente novedoso.[24] La enfermedad por priones puede presentarse como un desorden genético, infeccioso o esporádico, los cuales involucran modificaciones de la proteína prion (PrP), un constituyente normal de las células de mamífero.[24,25] Prusiner sugiere que la mejor definición actualmente, del término prion, es el que además de señalar que es una partícula proteinácea infecciosa, esta partícula carece de ácidos nucléicos,[24] puesto que una cantidad considerable de datos apoyan la teoría de que la enfermedad derivada de priones, es desarrollada completamente por una proteína que adopta una conformación anormal.[26-30]

La función normal de la proteína prion (Proteína Prion celular, PrPc), basados en su localización en la superficie celular, se ha asociado con procesos de adhesión celular, reconocimiento, aceptor de ligandos o señalización transmembranal,[31] y recientemente se ha sugerido que la PrPc actúa como una metalproteína, puesto que PrPc purificada es capaz de unir cobre por medio de una región de repetidos y compuestos quelantes de cobre pueden inducir cambios espongiformes en animales,[32-35] o que funciona como una proteína transportadora de cobre para su internalización de iones de cobre a la célula.[36]

El gen PrP de mamíferos codifica una proteína de aproximadamente 250 aminoácidos que contienen diferentes dominios, incluyendo un péptido señal en el extremo amino terminal, una serie de cinco repetidos de octapéptidos ricos en prolina y glicina, un segmento central hidrofóbico altamente conservado y una región hidrofóbica en el extremo carboxilo terminal, que es una señal para la adición del ancla de fosfatidilinositol en la membrana.[31] Como cualquier otra proteína, PrPc es sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso y transita al Sistema de Golgi en su vía a la superficie celular. Durante su biosíntesis, PrPc sufre diferentes tipos de modificaciones postransduccionales, dentro de las cuales se ha observado que la proteína PrPc tiene una tendencia intrínseca a adoptar algunas características estructurales de la proteína prion patológica (Proteína Prion de la enfermedad de las ovejas-scrapie-PrPsc) durante su maduración conformacional, pero en este caso, una cadena de glicanos unidos al extremo N-terminal la protege contra este cambio. Este fenómeno ha sido asociado a la observación de que priones de diferentes especies muestren patrones distintivos de glucosilación.[18,37,38]

En la actualidad, se ha aceptado la hipótesis de que el desarrollo de las TSE es debido principalmente a la conversión conformacional de la proteína PrPc en una forma alterada tóxica e infecciosa denominada PrPsc.[39,40] Adicionalmente, se sabe que las dos isoformas tienen la misma secuencia de aminoácidos.[29,41] El cambio conformacional involucra un incremento sustancial en la cantidad de estructura ß-plegada en la proteína y una pequeña disminución de la cantidad de α-hélice. Empleando dicroismo circular y espectroscopia de luz infrarroja se ha observado que PrPc contiene aproximadamente 42% de α-hélice y 3% de ß-plegada, comparado con 30% de α-hélice y 43% de ß-plegada en PrPsc (Tabla 2).[42,43] La esctructura terciaria de PrPc, basada en análisis de la proteína recombinante por espectroscopia de resonancia magnética nuclear, incluye un tallo del extremo amino-terminal flexible (residuos 23 a 121), tres α-hélices y dos pequeñas ß-plegadas anti-paralelas que flanquean la primera a-hélice.[44-46] Por otro lado, la estructura terciaria de PrPsc no ha podido obtenerse todavía, pero la evidencia actual sugiere que la generación de esta isoforma involucra cambios primarios en la mitad N-terminal de la molécula de los residuos 90 a 121 en ß-plegada (Figura 3).[47]

Un punto importante en la investigación de priones es la obtención de la estructura completa de PrPsc para avanzar en el entendimiento del cambio conformacional sufrido por PrPc. Se cree que durante la infección por priones, una interacción física altamente específica entre las proteínas PrPc y PrPsc es la responsable de la generación de nueva moléculas PrPsc. Las evidencias más importantes que apoyan esta hipótesis son: primero, ratones "knockout" que no sintetizan PrPc (el gen que codifica para la proteína prion no "funciona"), son completamente resistentes a la infección por priones.[48,49]

Segundo, la expresión por ingeniería genética de PrP en ratones transgénicos y células cultivadas, altera considerablemente su susceptibilidad a la infección por priones.[50-52] Por ejemplo, ratones que normalmente no son susceptibles a ser infectados por priones que pro-

Tabla 2
Comparación entre PrPc y PrPsc

	PrPc	PrPsc
Isoforma	Normal	Patológica
α-Hélice	45%	30%
β-Plegada	3%	45%
Solubilidad	Soluble	Insoluble
Sensibilidad a PK	Sensible	Parcialmente resistente
Estado	Monómero	Agregados
Infectividad	No	Sí

PK: Proteinasa K. **PrPc:** Proteína prion celular. **PrPsc:** Proteína prion de scrapie. Modificado de Zou y Gambetti 2004.[53]

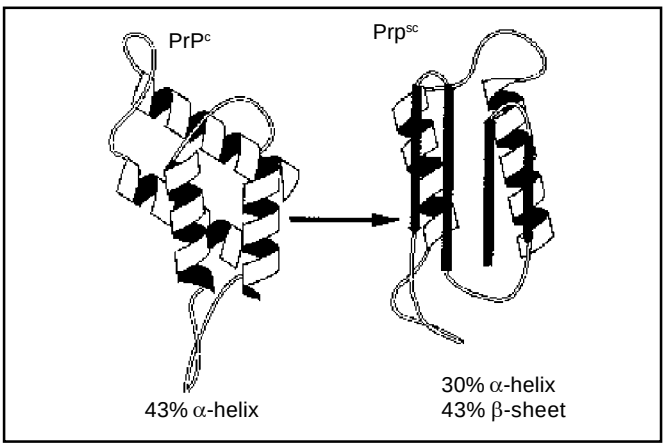

Figura 3. Estructura de la proteína prion normal y patológica. Proteína prion normal (PrPc) y patológica (PrPsc). Las barras negras representan estructura ß-plegada y las hélices blancas representan estructura a-hélice. Cann 1997.[55]

vienen del hámster, pero que cuentan con un transgen que expresa la proteína PrP de hámster, son susceptibles a la infección; tal y como los virus, que pueden tener distintas cepas, producir diferentes síntomas en un huésped genéticamente idéntico, los priones pueden tener cepas.

Dentro de las enfermedades humanas asociadas con agregados proteínicos ricos en conformación ß-plegada, no en todos los casos está claro cómo las proteínas conformacionalmente alteradas son la causa de la enfermedad. La enfermedad por priones es por mucho, una enfermedad "conformacional", porque la causa es 100% debido a una proteína con una conformación patológica, y no sólo eso, sino que son capaces de entrar por el sistema digestivo hasta el cerebro empleando tejido intermediario para su amplificación; y sorprendentemente, a pesar de ser sólo una proteína, ésta puede manifestar patrones clínicos diferentes, dados por la conformación adoptada por una cepa en particular. El hecho de que la enfermedad de Alzheimer haya sido ya incluida dentro del grupo de las enfermedades conformacionales ofrece una nueva línea de estudio para ambas enfermedades. A este respecto, en el examen neuropatológico de casos de Alzheimer que hubiesen fallecido jóvenes y en forma aguda, la primera enfermedad que debe descartarse es alguna producida por priones.

Como sugieren algunos autores, las enfermedades causadas por priones podrían ser el resultado de la tendencia natural de ciertas proteínas de adquirir una conformación rica en estructuras ß-plegada (Figura 3),[53] en donde coinciden:

a) Una falla en el organismo de prevenir su formación y acumulación en algunos casos, y
b) Una habilidad del isómero conformacional de penetrar en los organismos y células a través de portales naturales.[54]

Mucho falta por revelar en el fascinante campo de estudio de los priones.

REFERENCIAS

1. *Cuille J, Chelle PL. Pathologie animale. La maladie dite tremblant du mouton est-elle inoculable ? Compt Rend Acad Sci (Paris) 1936; 203: 1552-4.*
2. *Dearmond SJ, Kretzschmar HA, Prusiner SB. Prion diseases. In: Graham DI, Lantos PL. Eds. Greenfield's Neuropathology. New York. Arnold 2002: 273-323.*
3. *Budka H. Neuropathology of prion diseases. British Medical Bulletin 2003; 66: 121-30.*
4. *Cuille J, Chelle PL. Experimental transmission of trembling to the goat. C.R. Séances Acad Sci 1939; 208: 1058-60.*
5. *Gordon WS. Vet Rec 1946; 58: 516-20.*
6. *Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. N Engl J Med 1957; 257: 974-8.*
7. *Will RG, Ironside JW, Hornlimann B, Zeidler M. Creutzfeldt-Jakob disease. Lanced 1996; 347: 65-6.*
8. *Goldfarb LG. Kiru: the old epidemic in a new mirror. Microbes Infect 2002; 4: 875-82.*
9. *Ingrosso L, Pisani F, Pocchiari M. Transmission of the 263K scrapie strain by the dental route. J Gen Viro 1999; 180 (Pt 11): 3043-7.*
10. *Maignien T, Lasmezas CI, Beringue V, Dormont D, Deslys JP. Pathogenesis of the oral route of infection of mice with scrapie and bovine spongiform encephalopathy agents. J Gen Virol 1999; 80 (Pt 11): 3035-42.*
11. *Sansonetti PJ, Phalipon AM. Cells as ports of entry for enteroinvasive pathogens: mechanisms of interaction, consequences for the disease process. Semin Immunol 1999; 11: 193-203.*
12. *Heppner FL, et al. Transepithelial prion transport by M cells. Nat Med 2001; 7: 976-7.*
13. *Prinz M, et al. Lymph nodal prion replication and neuroinvasion in mice devoid of follicular dendritic cells. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 919-24.*
14. *Beekes M, McBride PA, Baldauf E. Cerebral targeting indicates vagal spread of infection in hámsters fed with scrapie. J Gen Virol 1998; 79 (Pt 3): 601-7.*
15. *Bencsik A, Lezmi S, Hunsmann G, Baron T. Close vicinity of PrP expressing cells (FDC) with noradrenergic fibers in healthy sheep spleen. Dev Immunol 2001; 8: 235-41.*
16. *Pattison IH. Experiments with scrapie with special reference to the nature of the agent and the patholog of the disease. In Slow, Latent and Temperate Virus infections, NINDB Monogr. Ed Gajdusek CJ, Gibbs A. Washington DC: US Gov. Print. Off. 1965; 2: 249-57.*
17. *Collinge J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. Annu Rev Neurosci 2001; 24: 519-50.*
18. *Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. Nature 1996; 383: 685-90.*
19. *Brown P, et al. Iatrogenic Cretuzfeldt-Jakob disease at the millennium. Neurology 2000; 55: 1075-81.*
20. *Bernoulli C, et al. Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. Lancet 1977; 1: 478-9.*
21. *Zobeley E, Flechsig E, Cozzio A, Enari M, Weissmann C. Infectivity of crapie prions bound to a stainless steel surface. Mol Med 1999; 5: 240-3.*
22. *Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science 216: 136-44.*
23. *Collinge J. Prion diseases of humans and animals : their causes and molecular basis. Annu Rev Neurosci 2001; 24: 519-50.*
24. *Prusiner SB. Prions. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 13363-83.*
25. *Prusiner SB. Molecular biology of prion diseases. Science 1991; 252: 1515-22.*
26. *Harries-Jones R, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1980-1984: a case-control study of potential risk factors. J Neurol Neurosurg Psychiaty 1988; 51: 1113-9.*
27. *Pan KM, et al. Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 10962-6.*
28. *Telling GC, Parchi P, DeArmond SJ, Cortelli P, Montagna P, Gabizon R, et al. Prion Diseases and the BSE Crisis. Science 1997; 278: 245-51.*
29. *Stahl N, et al. Structural studies of the scrapie prion protein using mass spectrometry and amino acid sequencing. Biochemistry 1993; 32: 1991-2002.*
30. *Cohen FE, et al. Structural clues to prion replication. Science 1994; 264: 530-1.*
31. *Harris DA. Cellular biology of prion diseases. Clin Microbiol Rev 1999; 12: 429-44.*
32. *Wadsworth JD, et al. Strain-specific prion-protein conformation determined by metal ions. Nat Cell Biol 1999; 1: 55-9.*
33. *Pattison IH, Jebbett JN. Histopathological similarities between scrapie and cuprizone toxicity in mice. Nature 1971; 230: 115-7.*
34. *Hornshaw MP, McDermott JR, Candy JM, Lakey JH. Copper binding to the N-terminal tandem repeat region of mammalian and avian prion protein: structural studies using synthetic peptides. Biochem Biophys Res Commun 1995; 214: 993-9.*

35. *Hornshaw MP, McDermott JR, Candy JM. Copper binding to the N-terminal tandem repeat regions of mammalian and avian prion protein. Biochem Biophys Res Commun 1995; 207: 621-9.*
36. *Pauly PC, Harris DA. Copper stimulates endocytosis of the prion protein. J Biol Chem 1998; 273: 33107-10.*
37. *DeArmond SJ, et al. Selective neuronal targeting in prion disease. Neuron 1997; 19: 1337-48.*
38. *Parchi P, et al. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 1996; 39: 767-78.*
39. *Prusiner SB. Shattuck lecture-neurodegenerative diseases and prions. N Engl J Med 2001; 344: 1516-26.*
40. *Wissniewski T, Sigurdsson EM, Aucouturier P, Frangione B. Conformation as a therapeutic target in the prionoses and other neurodegenerative conditions. In Baker HF ed. Mollecular and Cellular pathology in prion disease. Totowa, New Jersey: Human Press 2001: 223-36.*
41. *Prusiner SB, Scott MR, DeArmond SJ, Cohen FE. Prion protein biology. Cell 1998; 93: 337-48.*
42. *Caughey BW, et al. Secondary structure analysis of the scrapie-associated protein PrP 27-30 in water by infrared spectroscopy. Biochemistry 1991; 30: 7672-80.*
43. *Safar J, Roller PP, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. Conformational transitions, dissociation, and unfolding of scrapie amyloid (prion) protein. J Biol Chem 1993; 268: 20276-84.*
44. *Donne DG, et al. Structure of the recombinant full-length hámster prion protein PrP(29-231): the N terminus is highly flexible. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 13452-7.*
45. *Riek R, et al. NMR structure of the mouse prion protein domain PrP(121-321). Nature 1996; 382: 180-2.*
46. *Riek R. Hornemann S, Wider G, Glockshuber R, Wuthrich K. NMR characterization of the full-length recombinant murine prion protein, mPrP(23-231). FEBS Lett 1997; 413: 282-8.*
47. *Peretz D, et al. A conformational transition at the N terminus of the prion protein features in formation of the scrapie isoform. J Mol Biol 1997; 273: 614-22.*
48. *Bueler H, et al. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. Cell 1993; 73: 1339-47.*
49. *Sailer A, Bueler H, Fischer M, Aguzzi A, Weissmann C. No propagation of prions in mice devoid of PrP. Cell 1994; 77: 967-8.*
50. *Prusiner SB, et al. Transgenetic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication. Cell 1990; 63: 673-86.*
51. *Scott M, et al. Transgenic mice expressing hamster prion protein produce species-specific scrapie infectivity and amyloid plaques. Cell 1989; 59: 847-57.*
52. *Scott M, et al. Transtenic mice expressing hamster prion protein produce species-specific scrapie infectivity and amyloid plaques. Cell 1989; 59: 847-57.*
53. *Chiti F, et al. Designing conditions for in vitro formation of amyloid protofilaments and fibrils. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 3590-4.*
54. *Zou W, Gambetti P. Modeling of human prions and prion diseases in vitro and in vivo. Drug Discovery Today: Disease Models 2004; 2: 157-64.*
55. *Cann AJ. Principles of molecular virology. Elsevier Academic Press USA 1997.*

Correspondencia: M. en C. Aldelmo Reyes-Pablo
Departamento de Biología Celular del CINVESTAV-IPN,
Av. I.P.N. No. 2508, San Pedro Zacatenco,
C.P. 07360, México, D.F. Tel. 5061-3800 Ext. 5530.
Correo electrónico: reyes_emanuel@terra.com.mx