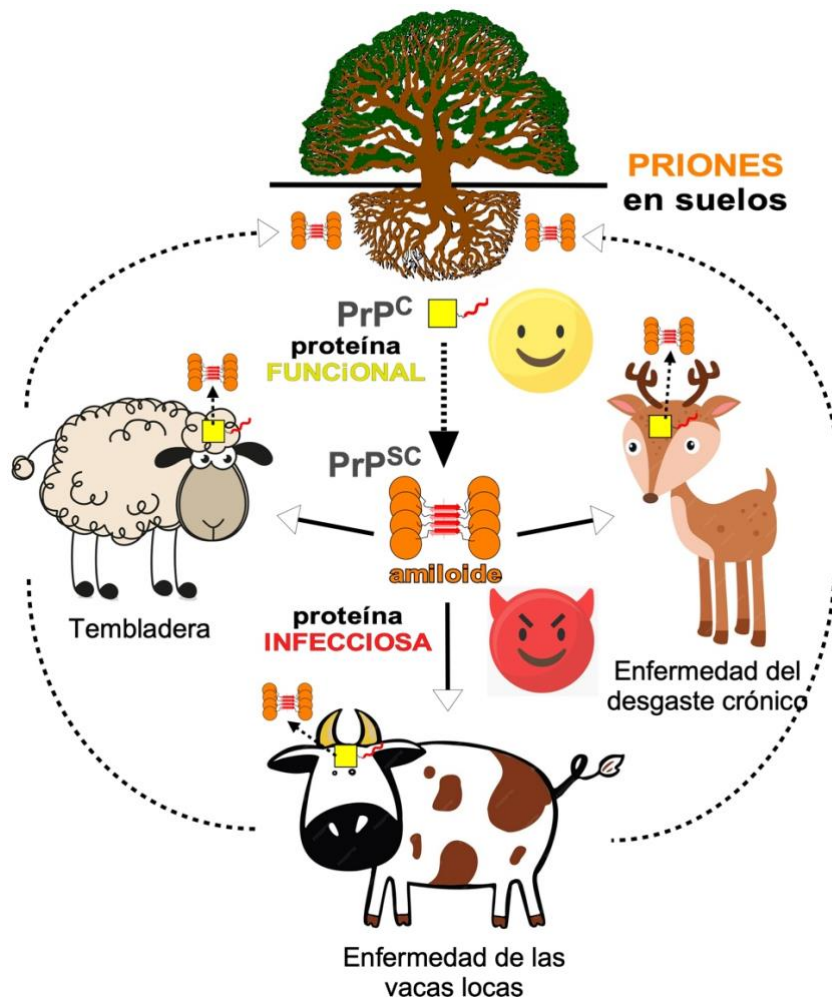


Priones: cuando las proteínas se convierten en agentes infecciosos

*El profesor a la clase:
¿Qué es lo más pequeño capaz de causar una infección?*



La conversión de una proteína funcional (PrP^C, cuadrados amarillos) en un prion infeccioso (PrP^{Sc}, círculos naranjas agrupados) y su ciclo ambiental, incluyendo animales y suelos. Créditos: el autor, utilizando emojis y los dibujos de animales de <http://www.freepik.co>

Rafael Giraldo

Departamento de Biotecnología Microbiana, Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC), Campus de Cantoblanco, Madrid, España

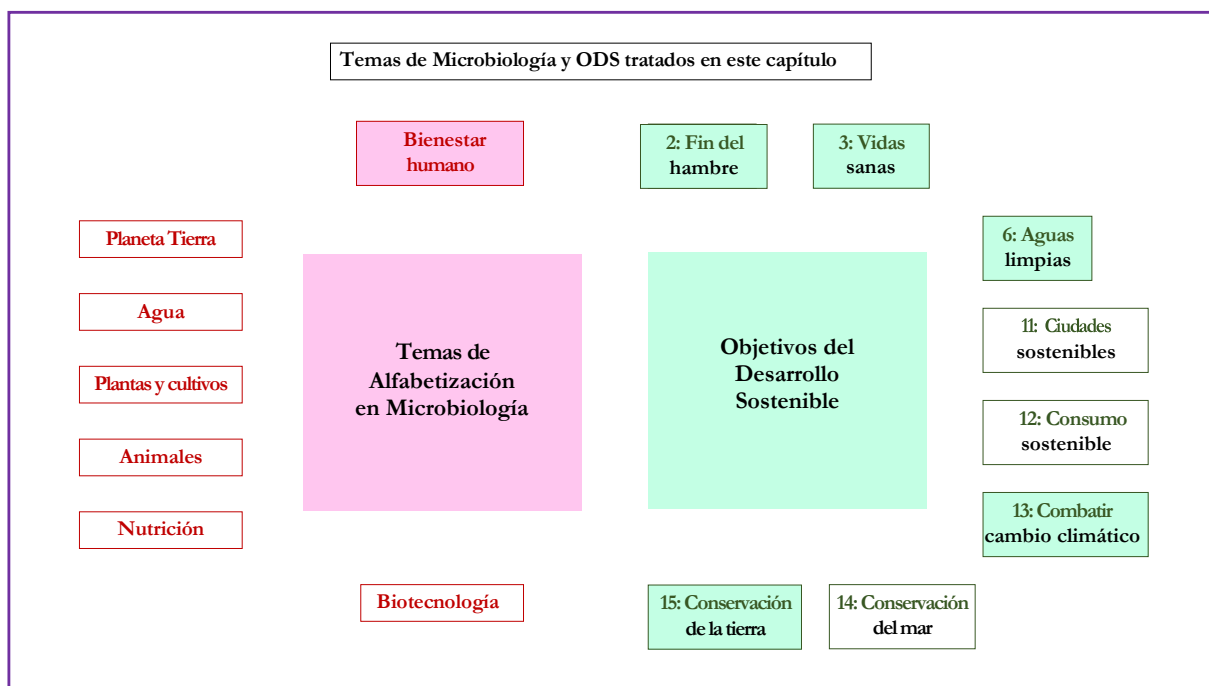
Priones

Historia

Siempre relacionamos las enfermedades **infecciosas** con los microorganismos, ya sean bacterias u hongos, y también con los virus si atribuimos la condición de organismo a estos “mensajes en botellas”, escritos con el alfabeto de los ácidos nucleicos (ya sean ADN o ARN) dentro de un contenedor hecho con proteínas. En este sentido, los virus suelen considerarse los agentes infecciosos más simples... Pero quizás no sea así exactamente. Debido a la composición de los **aminoácidos** de su secuencia o a **mutaciones**, una proteína dada puede perder su forma normal y volverse pegajosa, adhiriéndose a otras moléculas de la misma proteína para formar agregados compactados con tal fuerza que las células no pueden deshacerlos. Estos agregados, llamados **amiloides**, tienen la capacidad de matar células (y también organismos grandes) y una vez liberados pueden convertir, simplemente al tocarlas, otras moléculas de su misma naturaleza con las que puedan encontrarse. Esas proteínas se convierten así en partículas infecciosas (también conocidas como **priones**), mucho más pequeñas que cualquier virus y sin un ADN o ARN en su composición. Sin embargo, no todos los priones son **patógenos**, pues algunos pueden tener funciones en las células. Así pues, como en lo que respecta a los microorganismos en sí mismos, nada en biología es 100% “bueno” o “malo”.

La microbiología y el contexto social

La microbiología: bases de la agregación amiloide de proteínas; las proteínas priónicas como agentes infecciosos; los priones de levadura; los amiloides bacterianos. *Cuestiones sociales:* las enfermedades priónicas animales y su impacto en la ganadería y la vida silvestre; los priones como contaminantes ambientales persistentes; las amenazas de los priones para la salud humana desde una perspectiva de Una Salud; ¿los amiloides bacterianos en las enfermedades neurodegenerativas? *Cuestiones de sostenibilidad:* hambre cero y seguridad alimentaria (2); buena salud y bienestar (3); agua potable y saneamiento (6); acción climática (13); vida en la tierra (15).



Priones: la Microbiología

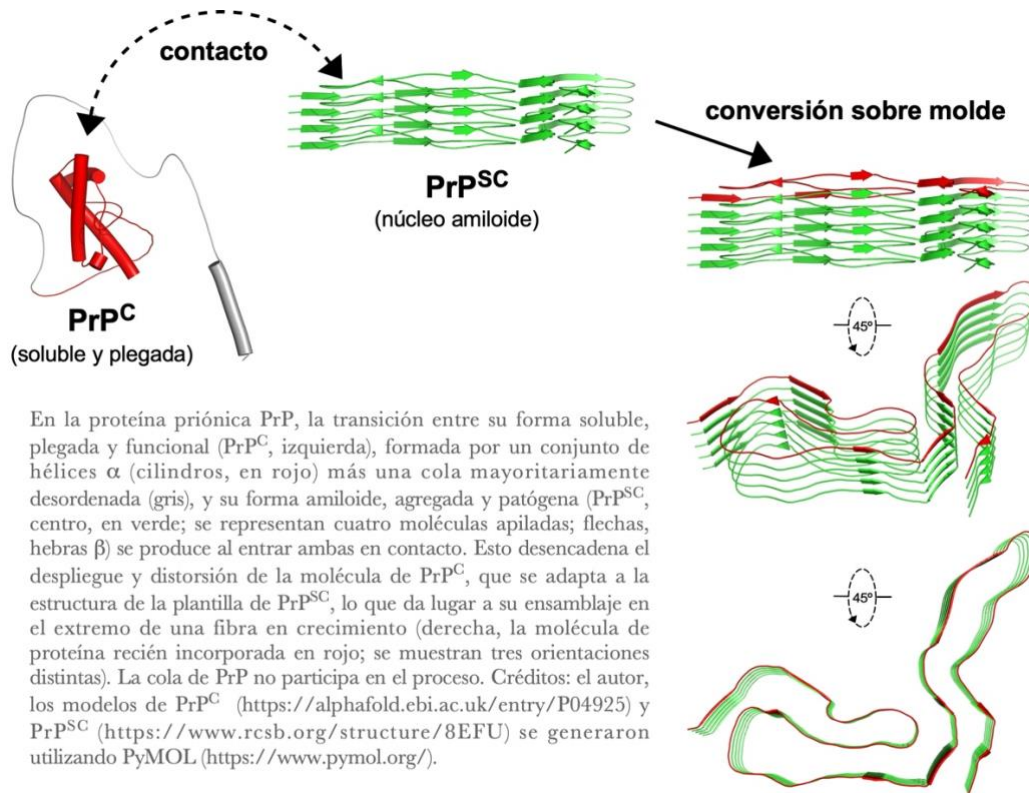
1. Flujo de información en la célula: decodificación e implementación funcional del código genético. El “**dogma** central” de la biología molecular afirma que el ADN es la molécula depositaria de la información, que sirve de plantilla para generar las hojas de instrucciones intermedias (ARN mensajero) que los **ribosomas** leen y convierten en proteínas. Las proteínas son las moléculas que actúan a la par como “ladrillos y obreros” en cualquier célula (microorganismos incluidos) al construir la arquitectura celular y llevar a cabo la mayoría de sus funciones reguladoras y catalíticas. Aunque las proteínas tienen estructuras tridimensionales intrincadas (ahora accesibles para todos, gracias a las nuevas herramientas de inteligencia artificial), se las consideraba productos finales no portadores de información. Ya no es así: como se descubrió inicialmente en levaduras y bacterias, y luego se extendió a todos los organismos, la agregación puede ser un interruptor eficiente (y beneficioso) entre funciones alternativas para una proteína dada, permitiendo una respuesta rápida ante condiciones ambientales cambiantes.

2. Los priones son proteínas con el potencial de causar enfermedades infecciosas. Todo el mundo sabe que las infecciones pueden ser causadas por bacterias, virus e incluso hongos, aunque por otro lado los microorganismos tienen mayormente acciones beneficiosas en nuestro planeta. Esto es cierto en la mayoría de los casos, pero hay un tipo de proteína (es decir, cadenas complejas de aminoácidos enlazados) llamadas priones que pueden actuar como agentes infecciosos. Las proteínas priónicas tienen una forma natural de plegarse, adquirida espontáneamente, en la que son funcionales (por ejemplo, como reguladoras de genes o como receptoras de señales). Sin embargo, como respuesta a desafíos ambientales (como el aumento de temperatura o medios ácidos), a su unión a otras moléculas (ADN, ARN, azúcares complejos), o a cambios favorecidos por mutaciones en su **estructura 3D** (también conocida como **conformación**), las proteínas priónicas se depositan ordenadamente como capas dando lugar a agregados recalcitrantes, muy parecidos a las construcciones hechas con Lego®, llamados amiloides. El tamaño mínimo de un agregado de priones que muestra infectividad puede ser de alrededor de 10 nanómetros (1 nm es la millonésima parte de un milímetro), aproximadamente diez veces más pequeño que un virus promedio.

3. El moldeado de priones. Algo sorprendente (y potencialmente aterrador) es que los priones pueden atraer hacia sí más moléculas de la proteína normal (en su estado nativo) y convertirlas en priones a través de su mero contacto (interacción bioquímica), lo que recuerda a un proceso de “vampirización”, para inmediatamente ensamblarlas como amiloides. Además, diferencias mínimas en las estructuras de esos moldes o plantillas amiloides (a menudo llamadas “semillas”) conducen a la propagación de **cepas** de priones que generan **fenotipos** distintos (por ejemplo, síntomas de enfermedad). Por lo tanto, si un animal (o incluso uno de nosotros) come accidentalmente alimentos contaminados con priones procedentes de animales infectados (p. ej., en pastizales contaminados con heces o restos de animales muertos), también puede infectarse.

De hecho, esto les sucedió hace mucho tiempo a los miembros de la tribu *Fore* que vivían en las tierras altas de Nueva Guinea y que comían los tejidos, incluidos los cerebros, de los miembros fallecidos de la familia (canibalismo ritual). Como resultado, muchos miembros de esa tribu padecieron una enfermedad cerebral (el Kuru) que sólo fue erradicada cuando cesó la práctica del canibalismo. Esta extraña enfermedad impulsó nuevas investigaciones que llevaron al descubrimiento de PrP, el único prion que afecta a los humanos. De algún modo, ¡los priones podrían describirse como “proteínas zombis”!

PrP es una proteína, presente en el cerebro de todos los mamíferos, que en la década de 1980 se descubrió que se convertía desde su forma funcional (PrP^C) en agregados amiloides infecciosos (PrP^{SC}). PrP^{SC}, después de una incubación prolongada, genera una enfermedad **neurodegenerativa** en los humanos, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). La ECJ, así como otras enfermedades relacionadas causadas por distintas cepas de PrP^{SC}, son todas fatales, es decir, son letales y no existe cura para ellas, ni una **vacuna** ni un **medicamento**.



4. Priones en las levaduras. A mediados de los años 1990 se hizo evidente que las levaduras de **gemación**, los maravillosos hongos microscópicos que están detrás de las **fermentaciones** que producen pan, vino y cerveza, utilizaban la agregación en amiloides de algunas de sus proteínas, actuando así como interruptores de **circuitos** genéticos en respuesta a cambios ambientales rápidos. Para adherirse entre sí como amiloides, esas proteínas de levadura utilizaban extensiones o “colas” flexibles, hechas de repeticiones de secuencias con composiciones simples de aminoácidos. A través de la formación de amiloides por proteínas particulares (p.ej., la agregación de Sup35), las levaduras pueden expandir todo el repertorio de sus proteínas (el **proteoma**) ignorando la instrucción de parada que termina la **traducción** del ARNm; o cambiar la fuente de nutrientes que contienen nitrógeno (causada por la agregación de Ure2).

Debido a que, en la gemación, las células hijas heredan los agregados amiloides de la célula madre a través del **citoplasma** o mediante la fusión de éste durante el **apareamiento celular** (el tipo de reproducción sexual rudimentaria que ocurre en las levaduras), las proteínas involucradas se consideraron priones (denominados [PSI⁺] para Sup35 y [URE3] para Ure2, en los ejemplos anteriores). Hoy en día, se han identificado cientos de proteínas priónicas en las levaduras que regulan muchos caracteres heredables “verticalmente”. Todavía se debate si los priones también son perjudiciales para las levaduras, ya sea debido a una toxicidad asociada a los amiloides o al efecto colateral de la pérdida de la función original de la proteína.

5. Priones bacterianos. Cuando las bacterias necesitan persistir en el medio ambiente, a menudo forman grumos o se adhieren a superficies generando láminas denominadas **biopelículas**. Éstas son muy importantes para potenciar la resistencia de las bacterias a los tratamientos con antimicrobianos y a otros desafíos ambientales. Desde principios de la década de 2000, se sabe que entre los componentes esenciales que mantienen unidas a las bacterias en las biopelículas figuran fibras amiloides formadas por proteínas **extracelulares** (las más estudiadas son CsgA, FapC, Bap y PSM) producidas por las propias bacterias. Aunque estas proteínas comparten la estructura amiloide típica de los priones, no son priones en sí mismas porque no se propagan a otras bacterias de manera infecciosa. Sin embargo, como veremos más adelante, aún podrían tener un papel en la aparición de algunas enfermedades humanas.

¿Hay priones en las bacterias? ¡La respuesta es sí! RepA, una proteína que desencadena la **replicación** del ADN de un **plásmido** en *Pseudomonas*, tiene una región (**dominio**) llamada WH1. Este dominio no está constituido, como los priones de las levaduras, por colas desestructuradas, sino que está plegado de forma compacta y tiene la capacidad de formar fibras con características amiloides. Cuando se aísla del resto de la proteína RepA, WH1 se propaga como un prion en las bacterias, desde las células madre a las células hijas, presentándose en dos formas (cepas) distintas. Lo fascinante es que causa una especie de “enfermedad” en las bacterias, al hacer que las moléculas de RepA-WH1 recién sintetizadas formen amiloides que finalmente detienen la división celular y causan la muerte de las bacterias. En este sentido, RepA-WH1 es como el prion PrP, por lo que constituye un **modelo** muy simple y seguro (pues no puede infectar a los humanos) de una enfermedad priónica.

Los estudios informáticos sobre secuencias flexibles similares a las de los priones de las levaduras han revelado que éstas existen en cientos de especies bacterianas. Sin embargo, hasta ahora sólo en dos casos, el terminador Rho de la **transcripción** del ARNm en *Clostridium* y una proteína de *Campylobacter* que empaqueta el ADN monocatenario, se ha demostrado experimentalmente que, además de agregarse como amiloides, pueden heredarse verticalmente durante la división celular y dar lugar a cambios en la biología bacteriana.

6. Priones en animales y su impacto en la ganadería y la fauna silvestre. En los animales, las enfermedades causadas por priones incluyen la “tembladera” (*scrapie*) en las ovejas y cabras, la “enfermedad de las vacas locas” en el ganado vacuno y la enfermedad crónica debilitante (CWD) en cérvidos (rumiantes ungulados de la familia de los ciervos). Afortunadamente, la incidencia de estas enfermedades es (todavía) baja. Además, la frecuencia de infección **interespecífica** también es muy baja debido a la existencia de “barreras” determinadas por variaciones naturales en las secuencias de las respectivas PrP.

Ya en el siglo XVIII se sabía que el *scrapie* afectaba a los rebaños de ovejas, aunque su atribución a una enfermedad priónica es reciente. Por su parte, la enfermedad de las vacas locas, es la única enfermedad priónica en la que se ha demostrado la transmisión oral **zoonótica** de animales a humanos. Por lo que respecta a la CWD, está afectando con una prevalencia cada vez mayor tanto a las poblaciones silvestres como a las domesticadas de todas las especies de ciervos nativos del Canadá y de los Estados Unidos de Norteamérica, los países escandinavos en Europa y Corea del Sur en Asia. El impacto socioeconómico es grande, ya que la caza es una actividad tradicional fundamental en las comunidades indígenas que contribuye significativamente a su ingesta de proteínas. Además, el impacto de una posible desaparición de los principales herbívoros en los **ecosistemas** forestales sería desastroso.

7. Los priones son contaminantes ambientales persistentes. Los agregados priónicos son muy resistentes a la degradación por las enzimas (llamadas **proteasas**) que la naturaleza utiliza para eliminar las proteínas cuando envejecen o se dañan, cortándolas hasta liberar los bloques elementales que las construyen (aminoácidos), que luego las células reciclan para formar nuevas proteínas. Además, los priones se adhieren a los componentes orgánicos y minerales de los

suelos, las hojas y los brotes de las plantas y, protegidos por ellos, pueden sobrevivir a su tránsito a través del intestino de los **artrópodos** y de las lombrices de tierra. Esto confiere a los priones gran persistencia a largo plazo, hasta el punto de que los campos infectados con priones de *scrapie* pueden permanecer contaminados durante muchas décadas.

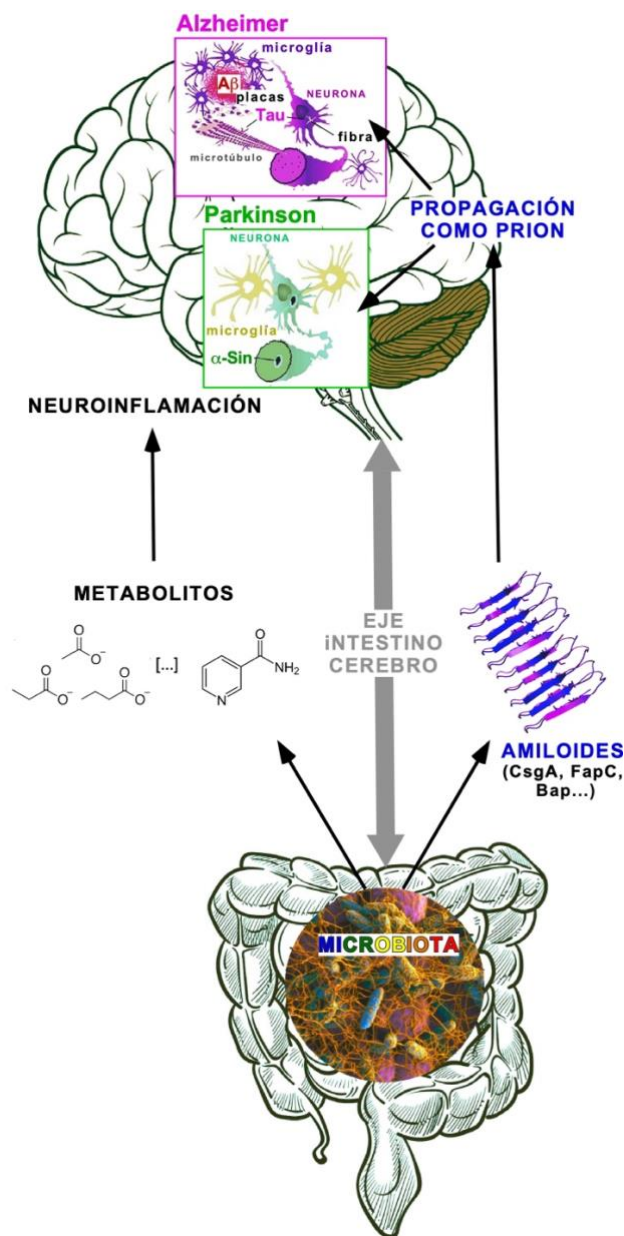
Las soluciones actualmente disponibles para eliminar los priones de los suelos infectados no son **sostenibles**: o bien cercar y abandonar los campos afectados, o bien retirar mecánicamente el preciado suelo fértil y sacrificar a los animales infectados (o potencialmente infectados) para la destrucción de ambos mediante incineración, con el consiguiente consumo de combustibles fósiles y la liberación de CO₂. Todavía no existe una solución de **biorremediación** para los priones.

8. La perspectiva de Una Salud: las amenazas de los priones para los humanos. A finales de los años 1980 y 1990 se disparó una alarma sanitaria mundial cuando, en el Reino Unido y más tarde en otros países de la UE, se observó la aparición de una variante de la ECJ que afectaba a los humanos que habían comido productos cárnicos de ganado vacuno infectado por PrP^{Sc}. La llamada “enfermedad de las vacas locas” se produjo porque esos animales habían sido alimentados con piensos que incluían, como suplemento proteico, residuos del cuerpo de vacas que habían desarrollado (espontáneamente) la enfermedad. Esta terrible variante de la ECJ se erradicó simplemente mediante la prohibición estricta de la inclusión de derivados de la carne en la cadena alimentaria del ganado. Sin embargo, las ovejas y los ciervos que pastan libremente se ven cada vez más afectados por el *scrapie* y la CWD, que también son enfermedades preocupantes desde la perspectiva de **Una Salud**. Afortunadamente, hasta ahora no se ha informado de que estas enfermedades priónicas se transmitan a los humanos. Por ello, actualmente se encuentran sometidos a vigilancia veterinaria los animales posiblemente afectados y su carne, como en el caso de la enfermedad de las vacas locas, se mantiene fuera de la cadena alimentaria humana.

9. ¿Amiloides bacterianos en enfermedades neurodegenerativas? Teniendo en cuenta dos de los aspectos expuestos anteriormente, es decir, que los priones pueden causar enfermedades neurodegenerativas y que se encuentran en muchas bacterias, surge una pregunta sencilla: ¿podrían los priones bacterianos presentes en nuestra **microbiota** ser una amenaza para la salud humana? Se están realizando investigaciones sobre si las proteínas humanas implicadas en otras enfermedades neurodegenerativas (como la proteína Tau y los péptidos β -amiloides en el Alzheimer, o la α -sinucleína en el Parkinson) deben ser consideradas (o no) priones. Se sabe que la agregación amiloide de proteínas provoca la muerte de neuronas en el cerebro. Estos agregados liberados por las células al morir pueden ser capturados por células vecinas en las que inducen a esas mismas proteínas a agregarse como amiloides, propagando así lentamente la enfermedad en distintas áreas del cerebro. Debido a esta capacidad de ser localmente infecciosa en los tejidos, los agregados de Tau o α -sinucleína se consideran “similares a priones”, aunque aún faltan pruebas concluyentes de su infectividad natural (pues sí pueden provocar infecciones inducidas experimentalmente) entre individuos distintos.

Hallazgos recientes apuntan a la capacidad de las bacterias que componen la microbiota intestinal de influir en el comportamiento de sus huéspedes, ya sean animales (por ejemplo, ratones, gusanos y moscas) o humanos. Parecen hacerlo a través de la secreción de moléculas (**metabolitos**) que, una vez absorbidas a través del intestino hacia la sangre, inducen **inflamación** en algunas áreas del cerebro. Lo que es relevante para nuestra historia es que también se ha descubierto que los amiloides extracelulares que ya hemos mencionado (en particular CsgA y Bap), cuando son generados por algunas especies bacterianas que predominan en condiciones no saludables (**disbiosis**), pueden eventualmente encontrar su camino hacia el sistema nervioso en animales con un epitelio intestinal frágil. Esta “autopista” interna es una conexión fascinante denominada “eje intestino-cerebro”. Hay evidencia bastante intrigante

sobre amiloides bacterianos que, una vez que han llegado al cerebro, podrían moldear sobre una proteína humana (en particular, la α -sinucleína o Tau) la conversión de ésta en amiloide, lo que desencadena la aparición de neurodegeneración (enfermedades de Parkinson y Alzheimer, respectivamente). La confirmación de estos hallazgos y su impacto sobre nuevas terapias son ahora temas de investigación muy activos.



Posible participación de algunos microorganismos del intestino, a través de sus metabolitos y amiloides, en la aparición de enfermedades neurodegenerativas. Créditos: el autor, modificado de https://analesranf.com/articulo/9001_04/.

Relevancia para los Objetivos de Desarrollo Sostenible y Grandes Desafíos

• **Objetivo 2. Poner fin al hambre y lograr la seguridad alimentaria.** La ganadería es una actividad continua y central para proporcionar alimentos a los seres humanos desde el Neolítico (hace unos 9.000 años). El potencial zoonótico de la enfermedad priónica infecciosa causada por PrP^{SC} es motivo de preocupación para la seguridad alimentaria, además de causar enormes

pérdidas económicas, en la cría de ovejas, cabras y vacas y, a escala más local, también de ciervos y, más recientemente, incluso de camellos. Para algunas comunidades, como los esquimales y los lapones, el alimento proporcionado por los renos y caribúes domesticados es una fuente importante de proteínas en su dieta, además de que estos animales ocupan en el núcleo de sus culturas. La caza de ciervos es una actividad tradicional y también una fuente importante de ingesta de proteínas para las comunidades rurales de Canadá y de amplias zonas de los Estados Unidos de Norteamérica.

- **Objetivo 3. Salud y bienestar.** Relacionadas con el ODS2, con origen en la carne de mamíferos, las enfermedades priónicas imponen estrictos controles de seguridad en una gran parte de nuestras fuentes habituales de proteínas. Estos controles no son fácilmente accesibles para los productores primarios (ganaderos), porque implican la existencia y proximidad tanto de recursos tecnológicos como de una red capacitada de científicos para proporcionar una detección rápida y eficiente de priones en los animales afectados antes de que entren en la cadena alimentaria. Más aún, están fuera del alcance de las comunidades rurales en los países en desarrollo. Se deben pues impulsar la investigación científica sobre priones, incluida la búsqueda de inhibidores de su propagación, y los esfuerzos actuales para encontrar fuentes de proteínas sostenibles complementarias/alternativas. Aún se requiere mucha investigación para estudiar el potencial de los amiloides y priones bacterianos, especialmente en escenarios de disbiosis de la microbiota intestinal, en la aparición de enfermedades neurodegenerativas humanas. Esto incluiría el desarrollo de formulaciones probióticas y transferencias fecales como formas de recuperar un equilibrio saludable de la microbiota.

- **Objetivo 6. Agua limpia y saneamiento.** Aunque los priones se retienen en los suelos y en la superficie de las plantas, también existe la posibilidad de que sean eliminados parcialmente por la lluvia o el agua de riego, con posterior transporte (aunque en estado muy diluido) a manantiales y estanques naturales, en los que podrían infectar a los animales o a los seres humanos al beberlos o consumir vegetales contaminados con ellos. No hay evidencia consistente sobre la capacidad de los **protocolos** aplicados en las plantas de tratamiento de aguas residuales convencionales, o de la **cloración** del agua, para inactivar los priones, si bien son prometedores los resultados de estudios a pequeña escala con diversos compuestos químicos sobre distintas superficies.

- **Objetivo 13. Acción por el clima.** Más allá de la contribución del ganado a las emisiones globales de carbono, los protocolos actuales para la eliminación de los cuerpos de los animales infectados con priones después del sacrificio, y para el tratamiento de suelos contaminados, mediante la incineración de ambos en hornos, liberan a la atmósfera cantidades inaceptables de CO₂, procedente tanto de la materia orgánica como de los combustibles fósiles utilizados. En la búsqueda de prácticas agrícolas más seguras y sostenibles, lograr la biorremediación de los priones debe ser una prioridad.

- **Objetivo 15. Vida en la tierra.** La CWD es una gran amenaza para todas las especies de ciervos del mundo, que con el tiempo podrían verse abocadas a la extinción en las zonas forestales en las que ocupan precisamente la cúspide de los consumidores primarios (herbívoros). Esto tendrá enormes implicaciones para el mantenimiento de cadenas tróficas (alimentarias) equilibradas en los bosques del hemisferio norte, al imponer restricciones al tamaño de las poblaciones de sus depredadores (es decir, los grandes carnívoros como osos, lobos, pumas, etc.)

Base de evidencia, lecturas adicionales y materiales didácticos

Información general sobre priones y amiloides

- Half a century of amyloids: past, present and future. Ke PC , Zhou R , Serpell LC , et al. Chem Soc Rev. 2020; 49(15):5473-5509.

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/cs/c9cs00199a>

- A brief history of prions. Zabel MD, Reid C. Pathog Dis. 2015; 73(9):ftv087.
<https://academic.oup.com/femspd/article/73/9/ftv087/2467603?login=false>
- Prions, prionoid complexes and amyloids: the bad, the good and something in between. Hafner Bratkovič I. Swiss Med Wkly. 2017; 147:w14424.
<https://smw.ch/index.php/smw/article/view/2293>

ECJ y scrapie

- How an Infection of Sheep Revealed Prion Mechanisms in Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Disorders. Carlson GA, Prusiner SB. Int J Mol Sci. 2021; 22(9):4861.
<https://www.mdpi.com/1422-0067/22/9/4861>
- Peculiarities of prion diseases. Jackson WS, Krost C. PLoS Pathog. 2014; 10(11):e1004451.
<https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1004451>.
- <https://www.cdc.gov/prions/about/index.html>
- <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/prion-diseases>
- <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards/transmissible-spongiform-encephalopathies>

CWD

- Chronic Wasting Disease in Cervids: Implications for Prion Transmission to Humans and Other Animal Species. Osterholm MT, Anderson CJ, Zabel MD, et al. mBio. 2019; 10(4):e01091-19.
<https://journals.asm.org/doi/10.1128/mbio.01091-19>
- Monitoring of chronic wasting disease (CWD). EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). EFSA Journal. 2023; 21(4):e07936.
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2023.793>
- <https://cwd-info.org/>
- <https://www.usgs.gov/media/images/distribution-chronic-wasting-disease-north-america-0>

Persistence of prions in the environment

- The Ecology of Prions. Zabel M, Ortega A. Microbiol Mol Biol Rev. 2017; 81(3):e00001-17.
https://journals.asm.org/doi/10.1128/mmb.00001-17?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed
- Movement of Chronic Wasting Disease Prions in Prairie, Boreal and Alpine Soils. Kuznetsova A, McKenzie D, Ytrehus B, et al. Pathogens. 2023; 12(2):269.
<https://www.mdpi.com/2076-0817/12/2/269>
- Grass plants bind, retain, uptake, and transport infectious prions. Pritzkow S, Morales R, Moda F, et al. Cell Rep. 2015; 11(8):1168-75.
[https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(15\)00437-4?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS221124715004374%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(15)00437-4?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS221124715004374%3Fshowall%3Dtrue)
- <https://www.usgs.gov/index.php/centers/nwhc/news/plants-vectors-environmental-priontransmission>

Microbiota and human diseases

- Microbiome Impact on Amyloidogenesis. Seira Curto J, Surroca Lopez A, Casals Sanchez M, et al. Front Mol Biosci. 2022; 9:926702.
<https://www.frontiersin.org/journals/molecular-biosciences/articles/10.3389/fmolb.2022.926702/full>
- The role of microbial amyloid in neurodegeneration. Friedland RP, Chapman MR. PLoS Pathog. 2017; 13(12):e1006654.
<https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1006654>

- De la microbiota como “cisne negro”: El extraño caso de los amiloides bacterianos y la neurodegeneración. Giraldo-Suárez R. An Real Acad Farm. 2024; 90(1):83-96. (En español). https://analesranf.com/articulo/9001_04/

Glosario

amiloides: ensamblaje de moléculas de proteína a través de hebras beta (representadas esquemáticamente como flechas), apilándose para formar fibras. Se encuentran entre las estructuras biológicas más estables y pueden conferir propiedades ventajosas o ser dañinas para las células promoviendo enfermedades (amiloidosis). Los priones están hechos de amiloides.

aminoácido: cada uno de los 20 bloques distintos de construcción de las proteínas. El ribosoma los une, a través de enlaces químicos amida (CO-N), en una secuencia precisa durante la "traducción" del ARNm, el proceso de lectura de las instrucciones del mensaje genético.

apareamiento celular (*mating*): es el tipo de reproducción sexual en levaduras, que presentan dos “sexos” posibles (α y a). Dos células haploides a y α distintas (1 juego de cromosomas cada una) se atraen químicamente entre sí y se fusionan uniendo y mezclando sus genomas, resultando así una célula diploide (2 juegos completos de cromosomas).

artrópodo: el filo de animales más poblado de la Tierra, incluye (entre otros) insectos, crustáceos y arácnidos. Son actores importantes en las zoonosis, al portar y transmitir enfermedades bacterianas, fúngicas y virales, pero hasta ahora no los priones.

biopelícula: consorcio de bacterias (y otras células microbianas) que se adhieren entre sí formando una matriz persistente sobre superficies naturales o artificiales. Las biopelículas son formas de resistencia adoptadas por las bacterias contra diversos tipos de estrés y amenazas, incluyendo la desecación, las temperaturas extremas o el tratamiento con antibióticos.

biorremediación: la acción de eliminación de contaminantes ambientales, generalmente mediante el uso de microorganismos naturales o modificados genéticamente que los alteran o degradan a través de sus actividades bioquímicas.

cepa: linaje en cualquier microorganismo que porta una variante genotípica particular (es decir, que difiere de un pariente cercano por mutación), a menudo con un fenotipo asociado. Para los priones, este concepto se aplica a cualquier conformación alternativa de una proteína priónica en su forma amiloide agregada, generalmente también asociada a un fenotipo particular.

circuito: en genética, la red de genes y sus proteínas/ARN reguladores que se integran para obtener una expresión controlada (por ejemplo, en respuesta a señales) de fenotipos (reacciones enzimáticas, color, desarrollo, etc.)

citoplasma: delimitado por la membrana celular, el componente líquido/gel de cualquier interior celular incluyendo sales, metabolitos, enzimas, proteínas de andamiaje, ARN... En las células eucariotas (p. ej., levaduras), el ADN se segrega del citoplasma dentro de un núcleo envuelto por una membrana, mientras que en los procariotas (bacterias y arqueas) el ADN se compacta en el citoplasma en un territorio denominado nucleóide.

cloración: la acción de desinfectar (es decir, reducir la carga microbiana) de los suministros de agua, o cualquier otro medio, con compuestos químicos que contienen cloro. Por lo general, no resulta en una esterilización completa (ni elimina los priones) y plantea un problema ambiental debido a su toxicidad inespecífica.

conformación: una disposición tridimensional particular (plegamiento) de los residuos de aminoácidos en una proteína dada (o de los nucleótidos en ADN/ARN). Es un hallazgo común que las proteínas pueden adoptar más de una conformación, cada una potencialmente con una función diferente.

disbiosis: alteración de la microbiota que afecta a la composición y diversidad de sus especies constituyentes. Puede ser consecuencia o causa de una enfermedad y es sensible a la dieta.

dogma: cualquier conocimiento sustentado sobre la base de la autoridad (es decir, sobre declaraciones magistrales). En ciencia, la prueba sostenida a lo largo del tiempo (especialmente por científicos respetados) de una hipótesis puede derivar en un consenso consolidado. En biología molecular, el “dogma central” suele hacer referencia a “el ADN produce ARN, que produce proteínas”, como afirmó F.H.C. Crick en 1957, pero se han encontrado excepciones con el tiempo, incluida la transcripción inversa (ARN a ADN) y los priones como proteínas capaces de transmitir información conformacional.

dominio: cualquier parte de una secuencia proteica capaz de autoorganizarse como una unidad de plegamiento independiente y estable, a menudo vinculada a una función distinta y definida (p. ej., catálisis, adhesión, etc.). Este concepto a veces se relaja para confundirse con “motivo”, que es un patrón de secuencia distinguible dentro de un dominio, o con una región funcional intrínsecamente desordenada.

ecosistema: conjunto integrado de organismos (desde los microbios hasta las plantas y los animales, incluidos nosotros) y el entorno físico (suelo, aguas, atmósfera), con sus relaciones mutuas, que comparten en equilibrio un área, desde el ámbito local hasta las grandes escalas (p. ej., regional o continental).

estructura 3D: la disposición de todos los átomos en una molécula, biológica o no, a través de las tres dimensiones del espacio, generalmente como una representación gráfica generada por computadora.

extracelular: todo lo que se encuentra fuera de las células, ya sea en el espacio entre ellas (medio de cultivo, espacio tisular, plasma, etc.) o adherido a la superficie celular y expuesto al exterior.

fármaco: compuesto químico o biológico (p. ej., un anticuerpo) con un efecto inhibitor mensurable sobre una diana particular (normalmente una proteína). Son el núcleo de la farmacología en las terapias y herramientas valiosas en la investigación.

fenotipo: cualquier manifestación medible (usualmente en el aspecto o función) y a cualquier nivel (desde el molecular hasta el organismo completo) de los genes (genotipo), incluyendo su modulación por el medio ambiente.

fermentaciones: procesos enzimáticos llevados a cabo por los microorganismos que son fundamentales para su metabolismo energético en ausencia de oxígeno (condiciones anaeróbicas). La fermentación tiene un papel central en el procesamiento de alimentos, por ejemplo, la transformación del azúcar en CO₂ y etanol por la levadura en la producción de pan, cerveza y vino, o la lactosa de la leche en ácido láctico por las bacterias en la fabricación del yogur.

gemación: una forma común de división celular mitótica en algunas levaduras, como la levadura de panadería, en la que una célula grande (madre) segrega y libera una vesícula más pequeña (gema) de su superficie. Ésta incluye una copia completa del genoma junto con un conjunto de componentes esenciales de la maquinaria celular. De esta manera, la gema se convierte en una célula independiente (hija).

infecciosa: en algunos microorganismos (ya sean bacterias, hongos o virus) la propiedad de ser transmitida de un huésped (célula u organismo) a otro. Para los priones, la infectividad también se denomina transmisividad “horizontal”.

inflamación: la respuesta inmunológica de las células y los tejidos a la infección, causada por el reconocimiento de algunos componentes estructurales de los microorganismos (p. ej., el lipopolisacárido de la pared celular de las bacterias Gram-negativas). Aunque es crucial para superar una infección, debido a que implica una cascada de amplificación de factores protectores de la célula huésped, la inflamación puede dañar al huésped infectado si es excesiva o si se descontrola, como sucede en el choque séptico.

inteligencia artificial (IA): Los enfoques de *software* más avanzados se basan en la capacidad de aprendizaje de las redes inspiradas en neuronas. Imprescindible para la integración de datos complejos sobre los sistemas biológicos.

interespecífica: la capacidad de algunos patógenos de infectar/propagarse en huéspedes distintos. En el caso de los priones, pueden transmitirse entre algunas especies evolutivamente cercanas (en términos de divergencia de las secuencias de sus PrP), mientras que hay barreras que dificultan su propagación a otras más distantes.

metabolitos: la miríada de compuestos químicos distintos en las células que son pasos intermedios o productos finales de reacciones bioquímicas, ya sea de síntesis o degradación. Pueden generarse en un grupo de reacciones para ser utilizados por otras, o incluso actuar como señales entre células. Junto con los catalizadores (enzimas) y las moléculas ricas en energía (como el ATP), los metabolitos construyen las rutas bioquímicas.

microbiota: un consorcio de microorganismos de diferentes tipos (filos, géneros, especies) que comparten la misma ubicación (ya sea en el medio ambiente o como comensales de plantas y animales) y se relacionan entre sí a través de interacciones mutuamente beneficiosas o competitivas.

modelo: cualquier aproximación simplificada al conocimiento de un sistema complejo, ya sea a través de herramientas computacionales (algoritmos o expresiones matemáticas) o de la representación gráfica de moléculas (realista o esquemática). Por extensión, un (micro)organismo simple estudiado para abordar, a modo de atajo, la biología de otros más complejos.

moldeado: la capacidad de algunas moléculas biológicas complejas de servir de plantilla a sí mismas para su síntesis (como en el caso de los ácidos nucleicos) o para adquirir su estructura tridimensional (como en el caso de las proteínas priónicas).

mutación: una alteración en el material genético (ADN) que se hereda por la(s) siguiente(s) generación(es). Puede resultar del cambio de un solo residuo (nucleótido), de su eliminación (deleción) o inserción, o de cambios más extensos que afectan a genes completos, sus secuencias reguladoras o incluso grandes regiones cromosómicas.

neurodegenerativa: una enfermedad que afecta al sistema nervioso, ya sean neuronas y/o sus células gliales de sostén, implicando la muerte celular. Suelen mostrar una progresión lenta, manifestándose así en la vejez, y no tienen cura, siendo muchas de ellas fatales.

patógeno: se dice de un microorganismo o agente que causa enfermedad.

plásmido: molécula de ADN circular con replicación regulada de manera autónoma. Muy comunes en bacterias (y levaduras), los plásmidos llevan genes que son valiosos para la adaptación de los microorganismos que los hospedan a condiciones ambientales distintas y pueden transferirse horizontalmente entre bacterias.

prion: proteína que adquiere una conformación amiloide agregada, que es autorreplicativa y puede propagarse tanto verticalmente (de madre a hija tras la división celular) como horizontalmente (infección de células vecinas).

proteasas: un tipo especializado de enzimas cuya actividad catalítica es romper los enlaces químicos peptídicos (CO-N), degradando así las proteínas en sus aminoácidos componentes. Son cruciales tanto para recuperar nutrientes de las fuentes proteínicas de los alimentos como para el control de calidad y la eliminación de proteínas dañadas en las células.

proteoma: el contenido total de las proteínas de una célula. Puede referirse a un subconjunto particular expresado bajo una condición definida (por ejemplo, estrés térmico, ácido o por inanición) y puede variar con el tiempo.

protocolos: instrucciones formales detalladas sobre cómo llevar a cabo procedimientos ya sea en un laboratorio, en la industria, o en muchas otras actividades humanas.

replicación: la copia del material genético por proteínas especializadas, algunas de las cuales (polimerasas) utilizan cada una de las dos cadenas de ADN como molde (plantilla) para sintetizar la otra, uniendo sucesivamente los nucleótidos complementarios.

ribosoma: nanomáquina compleja, hecha de ARN y proteínas, que sintetiza proteínas en las células.

sostenible: un proceso o fabricación que tiene la cualidad de estar hecho de, y mantenido a través de, materiales y fuentes de energía renovables.

traducción: por los ribosomas, que leen el mensaje genético (ARNm) a través de su apareamiento complementario con moléculas de ARN (ARNt) cargadas específicamente con los aminoácidos precisos. Estos se unen, en el orden impuesto por la secuencia de ARNm, por la acción catalítica del ARN ribosómico.

transcripción: proceso biológico por el cual la información almacenada en el ADN se transfiere al ARN por la acción de enzimas especializadas (ARN polimerasas) que copian los genes en cadenas de ribonucleótidos sobre una plantilla (hebra) de ADN. Una serie de factores reguladores (proteínas y/o ARN) coordinan la transcripción según lo demanda cada función celular.

Una Salud: un enfoque integral para el estudio, prevención y terapia de enfermedades infecciosas que tiene en cuenta las mutuas interacciones entre animales, humanos (incluyendo nuestras actividades) y el medio ambiente natural.

vacuna: medicamento profiláctico (preventivo) administrado a humanos (y animales) para entrenar sus sistemas inmunológicos contra la posible infección por un patógeno. Puede administrarse por diferentes vías (inyección, vía oral, etc.) y consistir en organismos vivos atenuados (variantes no patógenas o débilmente patógenas, p. ej., la vacuna viva contra la polio), microorganismos inactivados o muertos (vacunas de células enteras) o sus componentes, como proteínas (vacunas de subunidades) o, más recientemente, ARNm.

zoonótica: se dice de una enfermedad infecciosa que, teniendo su origen (y transmisión natural) en animales, posteriormente adquiere la capacidad de infectar a los humanos. Muchas de nuestras enfermedades infecciosas actuales (como la gripe o la COVID-19) tienen un origen zoonótico, lo que es una preocupación importante desde la perspectiva de Una Salud.