

I prioni: molecole che si riproducono

1

Prione è una parola coniata nel 1862 da Stanley B. Prusiner che deriva dall'inglese Prion, ovvero *Proteinaceous Infective particle*. In termini più semplici, il prione è un agente infettivo non convenzionale poiché costituito solo da una parte proteica, questo significa che non contiene acidi nucleici e non è possibile considerarlo un microrganismo. Se si presta attenzione alla classificazione degli organismi e alla loro suddivisione nei differenti regni, si può osservare che i prioni non compaiono: infatti, in base alla teoria cellulare tutti gli organismi viventi sono formati da cellule, per cui i prioni, costituiti solamente da molecole proteiche capaci di autoriprodursi, non possono essere considerati "viventi" (e tra i viventi non vengono inclusi neanche i virus, pur veicolando l'informazione genetica attraverso DNA e RNA).

Alcune glicoproteine normalmente espresse, ossia normali componenti cellulari, quando vengono alterate diventano la causa di una serie di malattie neurodegenerative che colpiscono



sia uomini sia animali, tra le più famose si ricordano l'encefalopatia spongiforme bovina (nota anche come "malattia della mucca pazza") e la malattia di Creutzfeldt-Jakob (nell'uomo).

Nei tessuti cerebrali degli animali infetti si rileva la presenza di una particolare proteina, chiamata PrP, in una forma alterata che origina da mutazioni del gene che le codifica. Questa proteina

patologica è in grado di moltiplicarsi all'interno dell'ospite che l'ha ingerita o in cui è stata inoculata e quindi provocare malattia.

Le proteine prioniche sono normalmente espresse (nella forma non alterata) sulla superficie delle cellule nervose, ma quando si alterano diventano una minaccia, perché si comportano come agenti infettivi.

L'infezione è provocata da un cambiamento della proteina PrP, della quale una catena si ripiega in maniera non corretta aggregandosi in fibrille molto compatte e impossibili da degradare per gli enzimi proteolitici cellulari. Anche le proteine adiacenti a quella mutata assumono un'errata conformazione avviando un contagio a catena.

La proteina prionica PrP normale, con conformazione prevalentemente ad alfa elica, possiede una certa flessibilità. Quando compare in una forma ripiegata in maniera errata, ovvero in una struttura a foglietto beta resistente alle proteasi, la struttura della proteina acquisisce una particolare proprietà di cui quella normale invece è priva: diventa appiccicosa. Questa proprietà porta alla formazione di aggregati proteici anomali, in cui le proteine si trovano impilate a formare lunghe fibrille, dette **amiloidi** a causa dell'aspetto che è possibile osservare al microscopio, che ricorda i grumi di amido dei tessuti vegetali.

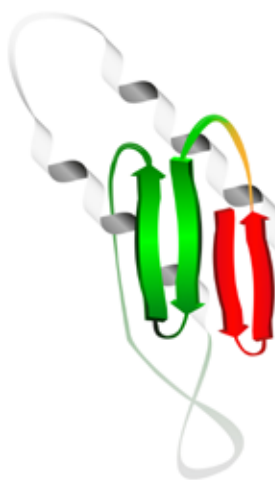
L'amiloidi si accumula prima nell'ambiente intracellulare e poi in quello extracellulare causando infine la malattia.

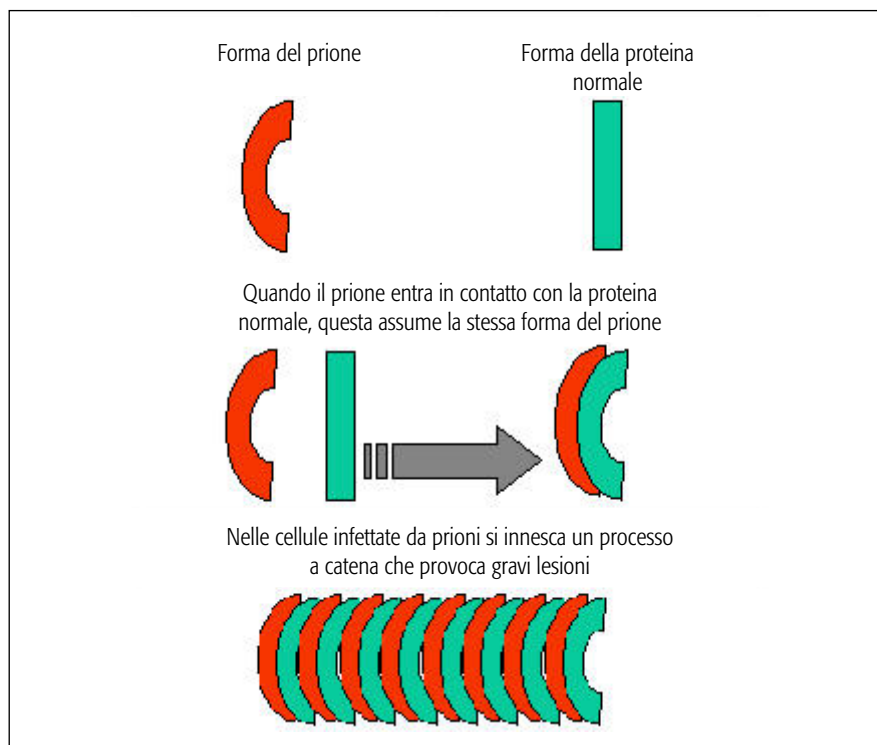
Le patologie indotte dai prioni sono caratterizzate da precise alterazioni dei tessuti cerebrali. Esse determinano una degenerazione spongiforme della sostanza grigia della corteccia cerebrale, ciò significa che è possibile osservare la comparsa di vacuoli a livello dei dendriti e dei neuroni che fanno somigliare il tessuto cerebrale a una spugna.

PrP^c è una proteina normale



PrP^{sc} è una forma patologica della proteina prionica





A queste lesioni si aggiungono atrofia, proliferazione di cellule gliali, perdita di cellule neuronali e formazione di placche (costituite dalle fibrille di natura glicoproteica che si depositano nel tessuto nervoso).

È interessante notare un'altra caratteristica tipica delle malattie prioniche che è l'assenza di qualsiasi risposta infiammatoria nei tessuti che vengono colpiti (sono perciò malattie degenerative ma non su base infiammatoria).

Le malattie causate da prioni possono essere classificate in:

- ereditarie;
- sporadiche;
- infettive.

Questa classificazione si basa sul fatto che a determinare il cambiamento conformazionale della proteina PrP possono essere mutazioni:

- ereditarie (nelle forme familiari: insonnia familiare fatale; malattia di Creutzfeldt-Jakob familiare);
- spontanee (per le forme sporadiche: malattia di Creutzfeldt-Jakob);

- legate a un meccanismo a cascata innescato dall'ingresso nell'organismo di una proteina alterata che forma aggregati (nelle forme infettive: Kuru; malattia di Creutzfeldt-Jakob iatrogena).

Il decorso clinico di queste malattie, sia nell'animale sia nell'uomo, è progressivo e letale.

La modalità della trasmissione delle malattie prioniche da una specie all'altra è da collegarsi al grado di omologia tra la proteina PrP dell'ospite e quella prionica. Se vi è un elevato grado di omologia tra queste due proteine, allora la forma prionica è in grado di indurre cambiamenti nella struttura di quella nativa e causare malattia.

L'incubazione normalmente dura parecchi anni e in questo periodo è difficile individuare anomalie, mentre dalla comparsa dei primi sintomi clinici l'evoluzione è abbastanza rapida e nel corso di qualche settimana o mese si arriva a un grave deterioramento cognitivo.

Per approfondimenti su queste patologie (negli animali e nell'uomo) si cerchi su internet:

negli animali:

- encefalopatia bovina spongiforme (morbo della mucca pazza)
- scrapie (negli ovini: il nome deriva dal verbo inglese *to scrape*, grattare, sintomo tipico della malattia nelle pecore)

per le patologie umane:

- Kuru (patologia scoperta intorno al 1955 in alcune tribù cannibali della Nuova Guinea)
- Malattia di Creutzfeldt-Jacob (una malattia neurodegenerativa umana che porta a demenza e morte).