

## I PRIONI

Con il termine **prione** si definiscono agenti responsabili di una serie di **encefalopatie degenerative** dell'uomo e di alcuni animali. Le diverse **encefalopatie** sono caratterizzate, dal punto di vista istopatologico, dalla presenza di lesioni degenerative che si manifestano con la costante comparsa di vacuoli che originano nei dendriti neuronali e nella zona perinucleare dei neuroni e conferiscono al tessuto nervoso un aspetto spongioso (**encefalopatia spongiforme**). A queste lesioni si accompagnano atrofia e la perdita di cellule neuronali, un'intensa proliferazione delle cellule gliali e la frequente deposizione di fibrille di natura glicoproteina.

### Le encefalopatie spongiformi: malattie genetiche o da infezione?

I **prioni** sono isoforme patologiche di proteine normali che hanno la loro origine nella presenza di mutazioni nel gene codificatore e che si accumulano nelle cellule danneggiandole irreversibilmente. Quello che rende peculiare una situazione patologica è il fatto che l'inoculazione di sospensioni di tessuti contenenti **prioni** è in grado di indurre la comparsa della patologia in soggetti normali. In altre parole, pur essendo il risultato di una mutazione in un gene normalmente presente nell'organismo, le **proteine prioniche** sono dotate della capacità, se introdotte in un organismo sano, di moltiplicarsi e si induce la comparsa della patologia.

### Tutte le encefalopatie spongiformi sono trasmissibile (infettive)

Le prime encefalopatie spongiformi, **Scrapie**, che si manifestano spontaneamente nelle greggi di pecore. La **scrapie** si manifestano clinicamente con atassia, tremori, cachessia e, nella maggior parte dei casi, con un intenso prurito che induce l'animale a grattarsi furiosamente i fianchi contro qualsiasi oggetto verticale. Le encefalopatie spongiformi umane rappresentate dalla malattia di **Creutzfeldt-Jacob** e dalla malattia di **Gerstmann-straussler-scheinker** e dalla **insonnia familiare fatale**. La **CJ** è una rara forma di demenza pre-senile caratterizzata da segni di declino delle capacità motorie e cognitive e da una rapida evoluzione letale della patologia. La **GSS** può essere considerata una varietà **della CJ**, con una molto più intensa presenza nel tessuto nervoso centrale di placche formate dalla deposizione di fibrille di natura glicoproteina, mentre **la FFI** è caratterizzata da lesioni talamiche. A parte le scrapie, le altre forme di encefalopatia spongiforme animali sono : **FSE** in felini domestici, **BSE** per i bovini. C'è la trasmissibilità animale-uomo della patologia attraverso l'impiego alimentare di carni bovine. Una nuova forma di encefalopatia è stata denominata **nuova variante di CJ**. La malattia dal punto di vista istopatologico è caratterizzata dalla presenza di placche amilodotiche floride (formate da un denso core di depositi amiloidotici circondato da numerosi vacuoli), è stata osservata insorgere spontaneamente in soggetti di giovane età. **La nuova CJ** è considerata una infezione esogena contratta per via alimentare, a seguito della assunzione di cibi confezionati con materiali provenienti da bovini affetti da **BSE**.

### Eziologia e patogenesi delle patologie da prioni

Il potere infettante è resistente a trattamenti in grado di inattivare i virus convenzionali, resistente a qualsiasi trattamento in grado di inattivare gli acidi nucleici, mentre si dimostra, sensibile a trattamenti in grado di denaturare le proteine, per cui l'agente infettante va considerata come proteina. La trasmissibilità sperimentale della patologia, coincide con una proteina parzialmente glicosilate denominate **PrP (proteina prionica)**. Le cellule dei mammiferi contengono un gene che codifica una proteina molto simile, che è stata quindi denominata proteina prionica cellulare. La **proteina prionica normale (PrPc)**, codificata dal gene Prnp localizzato sul braccio corto del cromosoma 20. Durante la traduzione, **PrPc** viene addizionata di un gruppo di **glicosil-fosfatidil-inositolo** con il quale essa si ancora alla membrana delle cellule. **La PrPc** è presente soprattutto

sulla membrana cellulare dei neuroni, ma livelli minori, sono anche nei polmoni, cuore, reni, pancreas, testicoli, leucociti e piastrine. Il suo ruolo fisiologico è ancora da definire, ma probabilmente è possibile un suo intervento nella funzione sinaptica e nel legame del rame, e anche un'attività enzimatica **superossido-dismutase**, quindi la protezione della cellula dallo stress ossidativi. Le 2 isoforme, **normale e patologica, di PrP** non presentano sostanziali differenze biochimiche a parte una massa minore del **PrP patologico**, per la perdita di alcune sequenze agli **estremi C ed N terminali**. Esse differiscono però nella conformazione molecolare e cioè, mentre la **PrPc** presenta una notevole presenza di siti molecolari nella conformazione **alfa-helix**, LA **PrPsc** (patologica) presenta una prevalenza di siti molecolari nella conformazione **beta-sheet** e queste differenze conformazionali, sono accompagnate dalla presenza, di una notevole resistenza alla digestione con enzimi proteolitici, le proteine prioniche patologiche, si ritrovano aggregate in formazione fibrillare (placche) che sovente sono contenuti all'interno di vacuoli citoplasmatica. Nella trasmissione sperimentale di **prioni** da una specie ad un'altra, la prima inoculazione provoca la comparsa di sintomi morbosi solo dopo un periodo di incubazione molto lungo, o può anche non portare alla comparsa di sintomi morbosi. Nel caso di una trasmissione del materiale (tessuto nervoso centrale) infetto in altri animali della specie ricevente, si accompagnano ad una progressiva riduzione del periodo di incubazione che finisce con lo stabilizzarsi intorno ad preciso periodo di tempo. Se, a questo punto, si prova a ritrasmettere l'infezione alla specie di origine, si osserva ancora il ripetersi dello stesso andamento del periodo di incubazione nella serie di inoculazioni successive, questo risultato, che indica l'esistenza di una sorta di barriera di specie alla trasmissione dei prioni. La trasmissibilità dei prioni è un fenomeno che richiede la cooperazione della PrP normale codificata dall'organismo ospite, con la PrP patologica esogena. Esperimenti condotti in animali con totale delezione del gene codificante la PrP, non solo non presentano la comparsa spontanea di un'encefalopatia spongiforme, ma risultano assolutamente resistenti alla inoculazione di prioni in grado di indurre la comparsa della patologia. La barriera di specie può essere superata se in un animale sono presenti geni eterologhi in grado di codificare la PrPc della stessa specie all'animale da cui proviene l'inoculo, indicando così che le probabilità di trasmissione dei prioni sono tanto più elevate quanto più è elevata la affinità tra PrP patologica inoculata e la PrP normale prodotta dall'organismo ricevente. I prioni sono, in realtà, il risultato di una modificazione conformazionale (post-traduzionale) delle molecole di PrPc, prodotte normalmente dall'organismo ricevente, per azione di prioni esogeni presenti nel materiale inoculato e che tale modificazione è tanto più efficiente e rapida quanto maggiore è l'affinità tra le 2 PrP, normale e patologica. La PrPc viene ciclicamente sintetizzata e degradata durante lo svolgimento del normale metabolismo cellulare, modificazioni post-traduzionali della struttura di PrPc, potrebbero portare alla formazione di rare molecole monometriche, parzialmente srotolata PrP\* che rappresenterebbero una fase intermedia instabile. La molecola di PrP\*, di norma, ritornerebbero alla conformazione molecolare normale o sarebbero degradate nel catabolismo cellulare. Nelle encefalopatie spongiformi, i prioni esogeni avrebbero la capacità, di favorire la transizione della PrP\* verso la forma PrPsc definitiva, con il progressivo accumulo citoplasmatica di aggregati ed il danneggiamento irreversibile della cellula. All'accumulo delle quantità di PrPsc necessarie ad indurre danni cellulari irreversibili, nell'organismo ospite compaiono i sintomi morbosi. Nelle encefalopatie spongiformi umane a carattere familiare, in cui è accertata la trasmissione ereditaria, autosomica e dominante il processo patogenetico è costantemente legato alla presenza di specifiche mutazioni nel gene Prnp e si svolgerebbe nei soggetti portatori di mutazioni nel gene che codifica la PrP, la PrPc che si produce presenta modificazioni della sequenza aminoacidica che diminuiscono la probabilità che PrPc nella forma PrP\* e della sua definitiva conversione nella conformazione prionica patologica, è possibile che, anche in questi casi, le proteine prioniche neoformate intervengono, nel catalizzare la definitiva conversione al altre molecole di PrP\* in PrPsc, con l'innescare di un perverso circuito che, sia pure lentamente conduce all'accumulo di proteine prioniche, soprattutto a livello del tessuto nervoso centrale, a alla comparsa di danni cellulari. Nelle forme sporadiche o idiomatiche non sono invece

riscontrabili mutazioni del **gene Prnp**, ma il risultato di mutazione somatiche o incrementi nel ritmo di **conversione spontanea di PrP\* in PrPsc**.

I prioni non causano risposte infiammatoria non inducono la produzione di interferone e una risposta anticorpale. Per la diagnosi in pazienti in vita si riscontra attraverso la sintomatologia clinica. La diagnosi post-mortem si attua mediante analisi istopatologiche del tessuto celebrale. Nel caso di **vCDJ** si testa la presenza di PrPsc nel tessuto linfoide periferico.