

NOTICIAS

Priones y enfermedades espongiformes transmisibles

La encefalopatía espongiforme bovina (EEB) o enfermedad de las vacas locas es una afección fatal de su sistema nervioso, que se observó por primera vez en el Reino Unido en 1985 y a la fecha ha afectado unas 200 000 cabezas. Aunque no se conoce el origen de la EEB, hay tres explicaciones tentativas: la primera y más generalizada es que se inició a través de los suplementos alimenticios que contenían restos de ovejas infectadas con escrapie. El escrapie es también una enfermedad neurodegenerativa que sufren los ovinos y que se conoce desde el siglo XIX.¹ Una segunda explicación alternativa del origen es que la enfermedad haya existido desde siempre con una bajísima incidencia. El aumento de tal incidencia podría deberse a que haya emergido una variante termolabile del agente patógeno, capaz de mantenerse activa durante el procesamiento de los restos de rumiantes para la alimentación animal. Por último, la EEB podría ser una enfermedad realmente nueva,² cuya causa original fuera la generación del prión *de novo*.³

La cuestión sobre el origen de la EEB no es sólo retórica, sino que conocerlo proporcionaría la clave para su erradicación.

El uso de los desechos animales como fuente de proteína en los

piensos data de muchos años, suficientes para que el problema se hubiera desarrollado antes. Sin embargo, alrededor de 1980 se modificaron los procesos industriales que se daban a tales componentes, y así pudo haber sobrevivido el agente del escrapie y saltar la barrera interespecie. Una vez cruzada ésta, la forma adaptada a los bovinos se propagó entre el ganado a través de los piensos que contenían proteína animal. Tomando como válida esta hipótesis, para erradicar la EEB se prohibió en Europa el uso de proteína derivada de rumiantes en la alimentación de los mismos en 1988-1990. Con esto se esperaba la desaparición de la enfermedad, de muy largo periodo de incubación, para 2001-2002.²

En el 2001 ha habido un rebrote de EEB en el Reino Unido, aunque no de las dimensiones de la epidemia en los noventa. Esto no significa el rechazo de la hipótesis antes descrita, sino que el problema es más grave porque fue allí donde se dio la mutación del agente patógeno. Esta singularidad pudo originarse de la proporción de desechos de ovejas utilizadas en la preparación de piensos, y de éstas, la frecuencia de infectadas con el patógeno pudo haber sido también mayor.¹

Más importante todavía que el problema económico generado por la EEB es el de salud pública. El agente causal de la enfermedad es un prión llamado PrP^{Sc}. La palabra

prión significa proteína infecciosa y se empezó a usar en relación con las encefalopatías espongiformes transmisibles.³ El prión PrP^{Sc} no sólo es el agente de la EEB y el escrapie de ovinos, sino de una variante en humanos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). Estas enfermedades comparten características comunes, como un tiempo de incubación largo y la neurodegeneración progresiva, que termina en la muerte. La patología incluye cambios espongiformes característicos asociados con la deposición del PrP^{Sc}.²

El prión PrP^{Sc} se deriva de la isoforma celular benigna PrP^C mediante un proceso postranslacional que involucra un cambio profundo en la conformación.⁴ Aunque algunos casos de ECJ se deben a mutaciones en el gen que codifica la PrP, es decir, son hereditarios, otros (con muy baja frecuencia) se deben a la transmisión de EEB a humanos por medio del alimento.^{2,5} Sin embargo, se piensa que la mayoría de los casos son causa de la generación del prión *de novo*.³

Las proteínas PrP existen normalmente en el organismo humano y animal, son solubles y funcionales. La pregunta es: ¿cómo y por qué medios se reestructuran haciéndose ricas en hojas beta más rígidas y fibrilares, menos solubles, que se depositan en los tejidos? La conformación espacial de una proteína depende principalmente de su secuencia de aminoácidos, aunque

también el ambiente en que se encuentra (pH, temperatura, fuerza iónica y agentes caotrópicos) influye en su estructura espacial.⁵ Las condiciones ambientales para que la PrP pueda modificarse no se dan *in vivo*. Aunque *in vitro* la PrP puede convertirse en formas ricas en estructura de hoja beta, dichas estructuras no son capaces de iniciar el proceso infeccioso.³ Por ello, se presume que el paso de PrP^C a PrP^{Sc} se da por replegamiento dirigido.⁴ Es decir, puede haber otra u otras moléculas involucradas en el fenómeno.

La PrP^{Sc} está compuesta de 250 residuos de aminoácidos, tiene un enlace disulfuro y una cubierta de 142 residuos resistente a la proteólisis, suficiente para su infectividad.⁵ En rumiantes, esta estructura polipeptídica se introduce a través de la vía de permeabilidad paracelular de solutos en el colon descendente.⁶ Aunque en humanos esta vía no es tan accesible, la entrada podría facilitarse en medio de un proceso inflamatorio de cualquier otro origen que temporalmente modifique la permeabilidad intestinal.⁷ La inoculación intraperitoneal de ratones con el agente del escrapie resulta primero en la propagación del prión en el bazo y subsecuentemente en el cerebro. Los linfocitos B (del bazo, pero no los de circulación) son esenciales para facilitar la neuroinvasión que se da después de la infección periférica. Sin embargo, hay pruebas de que estos linfocitos tienen sólo una función indirecta en el proceso. Las células dendríticas del folículo son

esenciales para la propagación de priones en el bazo. Debido a que los linfocitos se asocian estrechamente con las células dendríticas, adquieren de ellas los priones.⁸

La isoforma PrP^{Sc} se deposita en humanos o animales, facilitando la neurodegeneración, y puede transmitirse a través de las barreras interespecie.⁵ Es por ello que la regulación europea exige que se analice el tejido cerebral de los animales mayores de 30 meses, antes de que sus canales puedan comercializarse como carne.⁹ Actualmente, se regula estrictamente el mercado internacional de productos que contienen proteína animal. También se regula el uso de fuentes de proteína animal en los piensos para rumiantes.¹⁰ Asimismo, se toman precauciones para que los tejidos espinales y paraespinales no contaminen la carne para consumo humano.¹ Finalmente, aunque no se tienen evidencias de que la enfermedad se pueda transmitir por medio de la sangre en humanos, hay un control riguroso en los bancos de sangre.

Más importante todavía, para evitar que estas enfermedades se dispersen, es el desarrollo de pruebas de laboratorio para detectar la forma patogénica del prión en los animales vivos. Diversas organizaciones y compañías particulares están trabajando en ese sentido.

Ana María Calderón de la Barca.
Centro de Investigación en Alimentación
y Desarrollo, AC. Hermosillo, Sonora.
Correo electrónico: amc@cascabel.ciad.mx

REFERENCIAS

1. Brown P, Will RG, Bradley R, Asher DM, Detwiler L. Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: Background, evolution and current concerns. *Emerg Infect Dis* 2001;7: 6-16.
2. Rogers M, Doyle D, Geise M. Prions: Strategies for control of BSE and scrapie. *Irish J Agric Food Res* 2000;39:229-234.
3. Edsles HK, Wickner RB. A protein required for prion generation: URE3 induction requires the Ras-regulated Mks1 protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:6625-6629.
4. Mo H, Moore RC, Cohen FE, Westaway D, Prusiner SB, Wright PE *et al*. Two different neurodegenerative diseases caused by proteins with similar structures. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:2352-2357.
5. Kelly JW. The environmental dependency of protein folding best explains prion and amyloid diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:930-932.
6. McKie AT, Zammit PS, Naftalin RJ. Comparison of cattle and sheep colonic permeabilities to horseradish peroxidase and hamster scrapie prion protein *in vitro*. *Gut* 1999;45:879-888.
7. Cordain L, Toohey L, Smith MJ, Hickey MS. Modulation of immune function by dietary lectins in rheumatoid arthritis. *Br J Nutr* 2000; 83:207-217.
8. Montrasio F, Cozzio A, Flechsig E, Rossi D, Klein MA, Rüllicke T *et al*. B lymphocyte-restricted expression of prion protein does not enable prion replication in prion protein knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:4034-4037.
9. Boneta LB. More sensitive tests for BSE needed. *Nature Med* 2001;7(3):261.
10. McChesney DG. Concerns when feeding food waste to livestock. En: Westendorf MI, ed. *Food waste to animal feed*. Ames (Iowa): Iowa State University Press, 2000:227-239.