

Encefalopatías espongiiformes transmisibles

En 1986 se inició una epidemia de encefalopatía espongiiforme en el ganado vacuno (EEB) del Reino Unido que ha provocado un creciente interés por estas enfermedades neurodegenerativas transmisibles que afectan al hombre y a los animales. El mecanismo de transmisión por vía digestiva se conocía en una de estas enfermedades, el kuru, una enfermedad que se daba en los nativos de Nueva Guinea, asociada a prácticas rituales de canibalismo que incluían el cerebro y que desapareció al erradicarse estas prácticas. Otras encefalopatía espongiiforme conocida, que afecta a la especie humana, es la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) con una frecuencia de unos 1-2 casos por cada millón de habitantes.

La magnitud de la epidemia actual de EEB en el Reino Unido se debe a la alimentación del ganado vacuno con piensos fabricados con cadáveres de óvidos y bóvidos, algunos de los cuales estaban afectados de encefalopatías espongiiformes. Esta aberración ecológica de convertir el ganado vacuno tradicionalmente herbívoro en carnívoro se ha producido por consideraciones económicas derivadas de hallar unas condiciones altamente rentables a los residuos de animales sacrificados para el consumo de carne y evitar un costoso sistema de eliminación de residuos procedentes de animales, tanto sanos como muertos por diversas afecciones, entre ellas la encefalopatía espongiiforme.

La posibilidad de transmisión de esta afección al ser humano ha provocado una respuesta comercial y política espectacular y ha sembrado una profunda alarma en la población, al conocerse que realmente hay casos demostrados de una variante de la enfermedad ECJ que ha afectado a la población humana por consumo de carne de vacuno contaminada. Con anterioridad a este riesgo se conocían casos de transmisión de persona a persona por trasplante de córnea o injertos de duramadre de personas infectadas, mal esterilización de instrumentos neuroquirúrgicos y electrodos estereotáxicos y, sobre todo, empleo de hormona de crecimiento procedente de cadáveres.

También eran conocidas diversas encefalopatías espongiiformes que afectan a animales tanto domésticos como salvajes, siendo de gran interés la enfermedad conocida como prurito lumbar o temblor de las ovejas (en inglés

scrapie) que afecta a las ovejas y las cabras. La EEB, o enfermedad de las vacas locas, es el resultado de un salto de la barrera de especies, del carnero a las vacas. En efecto, el *scrapie* ha sido el origen de la EEB puesto que el agente causal se vehiculó con harinas y carne y huesos preparados con restos de mataderos. El problema surgió cuando se modificaron los procesos industriales de reciclado de este material, eliminando los disolventes orgánicos utilizados hasta entonces y modificando la temperatura del proceso.

El hecho de que esta enfermedad haya atravesado la barrera de las especies ha sembrado la alarma sanitaria y ha obligado a una vigilancia epidemiológica de la posible transmisión por ingestión de carne contaminada al ser humano, posibilidad que se acentúa al demostrarse la transmisión a primates no humanos.

Por ello, en 1990, se reforzó el programa de vigilancia epidemiológica de la ECJ, para evaluar posibles cambios en el patrón de la enfermedad que pudieran atribuirse a la EEB. En marzo de 1996 se describió una variante distinta de la ECJ que afectaba a personas jóvenes, clínicamente diferenciada, con una duración más prolongada (unos 23 meses) y una anatomía patológica distinta a la ECJ clásica. Diversos estudios posteriores, entre ellos el análisis molecular de las proteínas priónicas de la EEB y la nueva variante de la ECJ, han revelado que son indistinguibles una de otra y diferentes de los casos esporádicos de la ECJ. Estos estudios han confirmado el vínculo entre la EEB y la ECJ, demostrando que la alarma está justificada y habrá que esperar varios años para conocer las consecuencias de la EEB sobre la especie humana.

La etiología de estas enfermedades espongiiformes era desconocida pero en la actualidad se atribuyen a un nuevo agente, que es el prión. Efectivamente, en 1997 se concedió el Premio Nobel de medicina al Dr. Prusiner por el descubrimiento de un nuevo género de agentes causantes de enfermedades y de un nuevo principio biológico de infección que se añade a la conocida lista de agentes infecciosos. Hasta los años cincuenta, se creía que los agentes infecciosos más sencillos eran los virus. Posteriormente, se ha conocido la existencia de virus satélites o virus defectivos, que son aquellos que precisan para multiplicarse genes de otros virus que in-

fectan simultáneamente a las mismas células; es el caso de la hepatitis D o virus delta, que requiere la asociación del virus de la hepatitis B. Otros agentes infecciosos lo constituyen los viroides, que son simples moléculas de ARN, que no contienen genes que codifiquen proteínas, por lo que el viroide es totalmente dependiente de las funciones de las células que infecta, en cuyo núcleo se multiplica. Finalmente, se han descubierto los priones que tras descartar la etiología viral y agentes similares se han considerado como los verdaderos agentes de las encefalopatías enpongiformes.

Los priones son proteínas que se encuentran siempre en las células normales, en especial en las neuronas y que al adquirir una nueva conformación les confiere características patológicas. Se trata de una glucoproteína (PrP^c) que se transforma en la isoforma por modificación conformacional, de manera que esta nueva conformación determina un cambio en las propiedades físicas y químicas de la molécula (PrP^{sc}). Ello conduce a la formación de agregados intracelulares insolubles y resistentes a las proteasas que se traducen en una alteración del metabolismo de la proteína y provoca su acumulación y destrucción progresiva del tejido nervioso. El prión (proteína) está constituido por 154 aminoácidos y se encuentra fundamentalmente en la superficie de las neuronas de animales no infectados. Esta proteína es sensible a las proteasas que le degradan completamente. La isoforma PrP^{sc} se encuentra en los tejidos infectados y es parcialmente resistente a la proteinasa K, liberando un resto de 141 aminoácidos que no se degradan y se acumulan en las células infectadas. La secuencia de aminoácidos de la PrP^{sc} es la misma que la de la proteína normal, por lo que las diferencias funcionales son el resultado de cambios posteriores a la síntesis a través de una modificación conformacional.

Una vez formado el conformero patológico actúa como núcleo propagando el cambio conformacional mediante una acción directa sobre la proteína normal, cuya síntesis esta codificada por un único exón de un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 20. Este gen es polimorfo, es decir, puede expresarse en proteínas ligeramente diferentes en cuanto a su estructura pero funcionalmente similares. Este polimorfismo condiciona el riesgo de desarrollar la enfermedad en las personas expuestas a la EEB. Esto se comprobó en el caso de ECJ

adquirida por tratamiento con hormona de crecimiento contaminada; al estudiar el genotipo de los enfermos se demostró una prevalencia elevada de homocigotos de metionina o valina en el codón 129 del gen que codifica la PrP^c. O sea, ocurre en tantos procesos infecciosos en los que la aparición de la enfermedad depende no sólo del agente sino también de ciertas características del huésped.

Este mismo polimorfismo puede modular la expresión fenotípica de las enfermedades priónicas heredadas y determinar distintas conformaciones a una misma estructura primaria en función del inóculo patológico del que depende la distribución de las lesiones.

En los comienzos de la investigación sobre la etiología de estas encefalopatías era difícil entender que una partícula carente de ácidos nucleicos pudiese producir una enfermedad transmisible en los animales y afectar al hombre. La idea de un agente proteínico como causante de las enfermedades espongiformes cerebrales transmisibles fue sugerida por Alper, al demostrar que las radiaciones ultravioletas que destruyen los ácidos nucleicos no lo hacían con la infectividad de la degeneración espongiforme de las ovejas y ya se pensó en la alteración de una proteína. Prusiner desarrolló estas ideas mediante análisis bioquímicos, defendiendo sus resultados con elocuencia y perseverancia, en un ambiente crítico y hostil hacia sus teorías.

Otro hecho difícil de entender inicialmente es la falta de respuesta inmunológica frente a un agente infeccioso, lo que dificulta las posibilidades de diagnóstico serológico. Este hecho se debe a que la proteína prión, por su propia estructura, no es reconocida como extraña por el huésped a que es transmitida.

A pesar de que globalmente la nueva modalidad de ECJ es, desde el punto de vista de incidencia en humanos, inferior a otras enfermedades neurodegenerativas, el hecho de proceder de una aberración en la alimentación del ganado en el que ha generado una grave epidemia y estar asociada a la ingestión de carne, ha supuesto una honda repercusión social y un grave quebranto económico. Las consecuencias directas sobre la salud humana son objeto de valoraciones muy dispares.

J. Oromí Durich

Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Barcelona.