

## CIENCIA &gt;

## La geografía del prión

## La epidemia bovina destapa un nuevo fenómeno biológico

( 07/02/2001 )

Resultados:

*La alarma provocada por la epidemia de las "vacas locas" se ha convertido en el paradigma de la improvisación y las decisiones precipitadas. Las autoridades buscan soluciones, los técnicos se disputan la hegemonía del sector, los ganaderos sufren la ruina de sus economías y los ciudadanos claman por una información sensata y veraz. El doctor Ramón Cabelos, director del Centro de Investigación Biomédica EuroEspes, explica con rigor las características de la enfermedad, las soluciones y sus riesgos a medio plazo en un momento histórico para reflexionar sobre nuestros regímenes nutricionales.*

Jacob caracterizó en 1921 una nueva enfermedad, denominada enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). Entre 1924 y 1930 Kirschbaum, Meggendorfer y Stender describieron múltiples casos de esta forma de demencia en varias familias, que presentaban deterioro de la memoria, trastornos de conducta y del movimiento, ataxia, epilepsia, mioclonías y muerte en un periodo de meses de evolución. En 1954 Jones y Nevin describieron el curso clínico de la enfermedad, el patrón electroencefalográfico característico de la ECJ y los cambios neuropatológicos típicos en diferentes zonas del cerebro y del cerebelo. Durante el mismo año, Hadlow estableció la hipótesis de que el scrapie de las ovejas estaba causado por un "virus lento". Esta enfermedad típica del ganado ovino y caprino se parecía a la ECJ, y su existencia se conocía desde 1732 en Inglaterra y 1759 en Alemania.

Por la misma época, entre los años 50 y 60, Gajdusek y Zigas, investigando en las Islas Papua de Nueva Guinea, descubrieron que el kuru, una enfermedad atáxica fatal, adquirida a través de las técnicas del ritual canibalístico de la zona, era similar a la ECJ, produciéndose preferentemente en mujeres y niños que comían el cerebro y las vísceras de sus congéneres. En los 60 murieron 3.000 personas de una población de 30.000 indígenas. En 1966-68 Gajdusek y Gibbs lograron transmitir el kuru a animales de laboratorio, reforzándose la hipótesis de que el kuru estaba causado por un virus lento que colonizaba el cerebro de las víctimas. Muchos años antes, Dimitz presentó el caso de la familia H, con una enfermedad que se transmitía de generación en generación. Esta enfermedad, conocida como síndrome de Gertsmann-Sträussler-Scheinker (GSS), presentaba una base genética y era similar en su capacidad destructiva cerebral a la ECJ. Por los años 60 un grupo de biólogos que trabajaba con animales cautivos en la reserva del Colorado descubrieron una enfermedad endémica en cérvidos de las especies *Odocoileus hemionus*, *Odocoileus virginianus* y *Cervus elaphus nelson*, con pérdida de masa muscular, marcha atáxica y alteraciones de conducta. Una encefalopatía transmisible similar había sido descubierta en 1947 en los bisontes de Wisconsin y Minnesota, cuya aparición fue atribuida por Hartsough y Burger en 1965 al consumo de restos de ovejas y vacas contaminadas.

En 1986 irrumpe en Gran Bretaña una epidemia de encefalopatía espongiiforme bovina (EEB), caracterizada en 1987 por el grupo de Wells y atribuida al consumo por parte del ganado de harinas enriquecidas con restos de ovejas potencialmente afectadas de scrapie. El pico máximo de la epidemia se detecta en 1993 con una incidencia de 3.500 nuevas vacas enfermas por mes. Hasta 1996, de los 12 millones de cabezas de vacuno existentes en el Reino Unido se habían detectado 160.000 casos de EEB. Por la misma época, sólo 2.250 ovejas inglesas, en una colonia ovina de 29 millones, padecían scrapie. A partir de mediados de los 80, la epidemia bovina se fue extendiendo progresivamente por Inglaterra, saltando a otros países europeos en donde se habían consumido productos derivados de unas 700.000 vacas enfermas. Coincidiendo con la epidemia bovina empezaron a aparecer casos de una nueva forma de ECJ, bautizada como "nueva variante" (nvECJ), en seres humanos, caracterizada por síntomas clínicos diferentes a la ECJ clásica (predominio de síntomas psiquiátricos sobre síntomas neurológicos), ausencia de patrón electroencefalográfico típico, y presente en personas jóvenes (promedio de 27-28 años) consumidores habituales de productos cárnicos, cuyos cerebros mostraban una encefalopatía espongiiforme similar a la ECJ. Finalmente, a lo largo de los 90, el grupo de Pierluigi Gambetti del Instituto de Patología de la Case Western Reserve University, en Cleveland, Ohio, identificó una nueva entidad de base genética, conocida como insomnio familiar fatal, que compartía características neuropatológicas con la ECJ y con el GSS. A comienzos de los 80, Stanley Prusiner, un brillante investigador de la Universidad de California, desafió a la comunidad científica internacional postulando que el scrapie, ECJ y GSS eran enfermedades de origen común causadas por un nuevo agente patógeno que denominó prión. Este concepto echaba por tierra las viejas hipótesis de los virus lentos de Hadlow y Sigurdsson, los virus no convencionales de Gajdusek, los virinos, los viroides y otras modalidades especulativas de potenciales agentes infecciosos desconocidos. Tras 20 años de pugna científica, a Prusiner se le reconoció con el Premio Nobel de Medicina en 1997, y desde hace más de una década a todas las enfermedades asociadas a los priones se las conoce como enfermedades priónicas. Prusiner demostró que los priones no eran virus, tanto por sus características infectivas como por su estructura o por su resistencia a enzimas destructoras, agentes químicos y radiación ultravioleta. Lo más importante es haber podido demostrar que los priones son constituyentes naturales de muchas especies, evolucionando desde hongos y levaduras hasta la especie humana, como proteínas normales en nuestra dotación hereditaria de especie. En los seres humanos, la estructura proteica del prión se codifica en el gen PRNP del cromosoma 20. El mismo gen homólogo se ha identificado en ratones, ovejas y vacas. A esta estructura priónica normal se la conoce como PrPC. Esta pequeña proteína puede alterarse por diversos mecanismos: por mutaciones genéticas en células germinales, dando lugar a formas genéticas heredables de enfermedad priónica; por mutaciones espontáneas en células somáticas, ocasionando casos esporádicos de enfermedad priónica, y por infección externa del prión patógeno PrPSc.

Una vez que penetra en el organismo de la víctima, el prión patógeno es capaz de actuar sobre el aparato genético del animal contagiado y mediante el concurso de la proteína X transforma el sistema de producción de priones sanos (PrPC) en una fábrica inagotable de priones patógenos (PrPSc). éstos colonizan el sistema nervioso provocando una



Imagen de un cerebro sano cortado sagitalmente

- ¿Quién es Stephenie Meyer?
- ¿Cuántos escritores españoles viven de la Literatura?
- El Festival de Otoño se traslada a la primavera
- Elegidos los 12 finalistas que competirán por el Premio Valle Inclán
- Mario Catelli gana el IV Premio Brugera de Novela, elegido por Caballero Bonald

Fundación **Telefónica** Patrocinado por Telefónica

- Comienzo de *El accidente*
- Ramón Masats: "La sobriedad me sale de dentro, soy así"
- *La Valquiria*, con Plácido Domingo, se transmitirá este miércoles desde la Plaza de la Virgen
- Comienzo de *La reina del palacio de las corrientes de aire*
- Directora habemus

Fundación **Telefónica** Patrocinado por Telefónica

enfermedad letal para las neuronas. El cerebro responde a la invasión con una reacción astrogliótica, pero por falta de respuesta inmune adecuada las neuronas mueren y el cerebro se cavita apareciendo la espongiosis cerebral que tipifica neuropatológicamente a las enfermedades priónicas de animales y humanos.

En la actualidad se conocen varias enfermedades priónicas humanas. En los animales, las enfermedades priónicas se han visto en ovejas y cabras, vacas, bisontes, ciervos y venados, alces, gatos, cerdos, ratas, tigres, pumas y ungulados exóticos. Las enfermedades priónicas humanas de carácter infeccioso representan menos de un 1% de los casos de ECJ, con una frecuencia de un caso por millón en la población general o un caso de ECJ por cada 1.000 casos de demencia en la edad adulta. Se estima que la epidemia bovina europea provoque unos 60.000 a 80.000 casos de nvECJ en los próximos años, en personas más jóvenes, asumiendo que el periodo de incubación de la enfermedad oscile entre 10 y 20 años. En la mayoría de los casos de enfermedad priónica, para que ésta se exprese parece necesaria la permisividad genómica del huésped.

En aquellas circunstancias en que se produce una infección, el que la enfermedad se exprese o no depende de las características genéticas del individuo, de la cantidad de priones ingeridos que hayan colonizado el sistema nervioso y del factor tiempo (15-18 años de incubación promedio). La infección priónica también presenta una barrera de especie, mediante la cual la infectividad es más fácil entre individuos de la misma especie; por eso se cree que el prión del scrapie raramente se ha mostrado infeccioso en seres humanos.

Sin embargo, cuando la infección supera la barrera de especie, el tiempo de incubación se acorta notablemente en el siguiente pasaje infeccioso; es por ello que el prión ovino que potencialmente contaminó las harinas de las vacas rebasando la barrera de especie, podría ser ahora más infeccioso para la especie humana. Aún así, para que el prión bovino infecte a humanos parece necesario el concurso de un genoma permisivo. De hecho, gran parte de los casos de nvECJ compartían unas características genéticas comunes en el gen PRNP.

El 100% de los casos con nvECJ estudiados hasta 1999 presentaban un polimorfismo M/M en el codón 129, mientras que en la población sana un 47% es M/V, un 41% M/M y un 12% V/V, lo cual hace sospechar que las personas PRNP-129-M/M son más vulnerables a la infección priónica bovina. Estos hallazgos han permitido establecer los genotipos más frecuentes de las enfermedades priónicas. Estamos ante la emergencia de un nuevo fenómeno biológico.

Por error humano los priones bovinos han traspasado la barrera de especie procedentes de ovinos; pero nuestro genoma puede defendernos o condenarnos ante una invasión fortuita. Ahora le toca a la inteligencia humana saber diseñar estrategias de prevención, regular el acceso de productos salubres a la cadena alimentaria animal y humana, garantizar calidad en la manipulación de los alimentos, identificar riesgos, diagnosticar con precisión y tratar lo que la naturaleza nos permita. A otros les toca legislar con sensatez. Quizá estemos ante un momento histórico para reflexionar sobre nuestra política alimentaria y nuestros regímenes nutricionales.

**Ramón CACABELOS**

---