

2. LA ENFERMEDAD

2.1 Consideraciones generales

El scrapie es una enfermedad implacable, progresiva, neurodegenerativa y afebril de los ovinos adultos, que se caracteriza por síntomas claros - aunque no inequívocos - en el comportamiento, la postura y el movimiento, los sentidos, y la condición mental y general del animal. Habitualmente, la aparición clínica es insidiosa y los síntomas no se manifiestan durante mucho tiempo (sólo días o semanas) porque generalmente el productor interviene y faena al animal por motivos de bienestar o porque dificulta el manejo del plantel. Algunos casos se informan después de encontrar a los animales muertos, sin que hayan presentado síntomas premonitorios (Clark, Moar y Nicolson, 1994). En algunos países, los criadores de animales de pura raza buscan ocultar la enfermedad porque su conocimiento puede afectar la venta de reproductores. Incluso, en países en los que la denuncia de la enfermedad es obligatoria, muchas veces no se realiza porque los beneficios (*por ej.* la compensación) no superan el daño. Después que un productor ha tenido experiencia con la enfermedad, rápidamente elimina al animal afectado en la etapa temprana de la enfermedad, porque sabe que no tiene cura. Además, si la oveja estuviera preñada, la placenta y otros fluidos que pueden transmitir el agente del scrapie pueden representar un riesgo potencial para otros animales (Pattison y col., 1972, 1974). Para obtener más información, ver Kimberlin (1981) y Detwiler (1992).

2.2 La enfermedad clínica

Los síntomas clínicos incluyen prurito (sin la formación de las costras típicas de la sarna), pero ésta, al igual que otras características, no siempre está presente. Otros síntomas son: ataxia en el andar, temblores (razón por la cual se llama *la tremblante* en francés), pasos cortos y rápidos (característica que le da el nombre a la enfermedad en alemán, *traberkrankheit*), pérdida de condición corporal, crujido de dientes, aprensión, y un reflejo de mordisqueo al rascar la espalda del animal.

2.3 Patología y diagnóstico

Los resultados patológicos son microscópicos y se limitan al cerebro y a la médula espinal. Incluyen una modificación esponjiforme en el neuropilo de la materia gris, vacuolas en puntos específicos de los cuerpos celulares neuronales, astrogliosis y pérdida de células neuronales. En algunos casos se detectan depósitos de amiloides que presentan una tinción positiva con tinciones convencionales para amiloides y PrP (ver Párrafo 2.12). La tinción de la PrP puede también estar asociada al cambio esponjiforme. La PrP, sin cambios morfológicos, también se encuentra en otros tejidos, particularmente en los del sistema linforeticular de los ovinos y caprinos afectados (*por ej.* nodos linfáticos, bazo, tonsilas y tejido linfoideo del intestino y tercer párpado), inclusive durante el período de incubación. La PrP también puede ser detectada en tejidos no fijados por el método Western blot. El cambio morfológico que se observa en el cerebro de los ovinos afectados, difiere de un brote a otro y según la raza, probablemente como consecuencia de las diferentes cepas del agente y del genotipo del huésped (Wood y col., 1997). Las fibrilas asociadas al scrapie (SAF) consisten en una forma agregada de PrP o molécula más corta. Pueden ser detectadas por microscopía electrónica en extractos de detergente del SNC tratado con Proteinasa K y también por tinción electrónica (Hope y col., 1988; Scott y col., 1990). La confirmación del diagnóstico clínico se realiza entonces, mediante alguno de los siguientes métodos:

- Con muestras fijadas del SNC, por examen microscópico mediante histopatología convencional y/o inmunocitoquímica.
- Con muestras no fijadas del SNC, por Western blot o métodos similares, o mediante la detección de fibrilas asociadas al scrapie (SAF).

Se hallan en proceso de desarrollo nuevos métodos de diagnóstico, aunque la mayoría son variaciones de los métodos existentes en base a otros tejidos. A continuación se incluyen algunos ejemplos.

Recientemente se ha informado la detección de PrP^{Sc} por inmunocitoquímica en biopsias de tonsilas de corderos sanos nacidos de madres afectadas por scrapie (van Keulen y col., 1996). Si este método es validado, podría ser útil para usarlo en animales vivos clínicamente sospechosos, ovejas sanas más vulnerables (*por ej.* ovinos importados), y en las plantas faenadoras.

O'Rourke y col. (1998) informaron de otro método potencialmente útil que detecta la presencia de PrP^{Sc} (por inmunocitoquímica) en los folículos linfoides de la membrana nictitante (tercer párpado) de ovinos con scrapie clínico y en otros animales clínicamente sanos de plantales afectados por la enfermedad. El ensayo incluyó 11 plantales

afectados por scrapie, histológicamente comprobado. Nueve casos clínicos y 16 animales clínicamente sanos presentaron resultados positivos a la tinción de PrP. De estos 16 ovinos, seis desarrollaron scrapie, entre dos y siete meses más tarde. El resto continuaba en observación al momento de este informe. La ventaja del método radica en la facilidad de obtener tejido para la biopsia, que se puede realizar con anestesia local, en contraposición a la biopsia de tonsilas que requiere una anestesia general. Un programa de screening podría utilizar ambos métodos para analizar el material recolectado en las plantas faenadoras. Aún faltan más estudios para estandarizar el método y determinar su sensibilidad y especificidad en diversas razas e individuos con distintos genotipos de *PrP*, que están afectados por diferentes cepas del agente. Los estudios también deberán incluir el estudio de tejidos extraídos de casos experimentales de BSE en ovinos.

Una de las dificultades de la detección de la PrP por inmunocitoquímica, es distinguir la forma normal de PrP^C de la forma específica que desarrolla la enfermedad, la PrP^{Sc}. La validación del anticuerpo monoclonal recientemente desarrollado que específicamente detecta PrP^{Sc} y no PrP^C (Korth y col., 1997) ayudará mucho a este proceso.

Race, Jenny y Sutton (1998) identificaron PrP^{Sc} en cotiledones placentarios de ovejas preñadas o de reciente parición, y sugirieron que este tejido podría servir como método no invasivo para un programa de vigilancia de scrapie.

Stack y col., 1993, han informado importantes hallazgos que indican que pueden encontrarse SAF en un cerebro autolizado después de una incubación a 37°C durante siete días. Esto permite realizar el diagnóstico en un tejido cerebral que no es apto para ser examinado bajo el microscopio o con inmunoblotting (R.E. Race, comunicación personal). Para demostrar la presencia de las SAF, Stack y col. (1995, 1996) realizaron un estudio comparando los distintos métodos que utilizan la microscopía electrónica con los métodos de extracción bioquímica. Llegaron a la conclusión de que la incorporación de una etapa de doble homogeneización y un paso de desintegración ultrasónica, son beneficiosos. Cooley, Clark y Stack (1998) compararon el inmunoblotting para PrP con la detección de las SAF, para diagnosticar scrapie natural en ovinos. Determinaron que el primero era más sensible. Stack y col. (1998), han informado haber detectado SAF en la glándula pituitaria, en los nodos linfáticos, en el intestino y en el bazo de ovejas afectadas por scrapie, aumentando así el número de tejidos en los que se puede utilizar este método.

Chaplin, Aldrich y Stack, 1998, desarrollaron un método para detectar las fibrilas asociadas al scrapie en tejidos fijados. Los avances en los métodos de diagnóstico, son importantes. Argentina los evaluará para llegar a diagnósticos efectivos y eficientes en las distintas condiciones prácticas. También los aplicará e incorporará al sistema formal de vigilancia y monitoreo continuo, después que hayan sido validados y aceptados internacionalmente.

2.4 Causas

No se conoce exactamente cuáles son los agentes causales de las TSE. Las principales hipótesis son tres. El agente puede ser:

- un prión; una proteína infecciosa (PrP);
- un virino (una asociación híbrida entre una PrP y el genoma del agente que, aunque aún no ha sido descubierto, puede ser un pequeño ácido nucleico);
- un virus no convencional, resistente al calor y a las sustancias químicas.

Cada hipótesis deberá explicar la aparición de mutantes y la existencia de distintas cepas, igual que en el caso de los agentes convencionales. La hipótesis del prión tiene mucho respaldo y se ha modificado con los nuevos descubrimientos, pero no explica claramente la existencia de las cepas, tal como lo hacen las otras dos teorías. Éstas, sin embargo, no demuestran formalmente la existencia de un genoma convencional.

2.5 Cepas del agente

En el Reino Unido existen aproximadamente 20 agentes de scrapie biológicamente definidos. La identificación se basa en un análisis del período de incubación y los datos del perfil de lesiones en las cepas de ratones cruzados con un híbrido F₁.

Parecería que sólo se ha aislado una cepa importante del agente de la BSE en bovinos afectados, aunque los animales estaban en distintos lugares geográficos. El agente que se aisló de gatos domésticos afectados por Encefalopatía Espongiforme Felina (FSE) (Pearson y col., 1993), de kudúes y nialas afectados por encefalopatía espongiforme, y de ovinos y caprinos infectados experimentalmente con BSE, parece ser biológicamente

indistinguible del agente causal de la BSE, a pesar de las significativas diferencias en las secuencias del gen *PrP* en estas especies (Bruce y col., 1994). Estos resultados apoyan la suposición de que el agente del scrapie tiene un genoma que es independiente de la PrP. La cepa del agente de la BSE es diferente de todas las que se aislaron en ovejas y cabras en el Reino Unido hasta la fecha, y de los seis casos históricos o contemporáneos de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica en humanos, incluyendo las que se aislaron en dos establecimientos que tuvieron rodeos afectados por BSE. En cambio, la cepa del agente aislado en tres pacientes afectados por v-CJD, parece ser biológicamente idéntica a la aislada de los casos de BSE (Bruce y col., 1997).

2.6 Tipificación molecular de la cepa

Collinge y col. (1996) estudiaron los distintos tamaños de fragmentos resultantes de la partición con proteinasa K y de la glicosilación de PrP en las TSE de humanos con el test de Western blot. Hasta que apareció la variante de CJD, el análisis de la PrP de distintos casos de CJD en humanos había identificado tres tipos de glicosilación (I-III). El cerebro de todos los pacientes afectados por v-CJD corresponde a una nueva categoría - la cuarta - (tipo IV). El análisis de la glicosilación de PrP del cerebro de un gato afectado por FSE en forma natural, del cerebro de ratones y del de un mono macaco que habían sido inoculados con el agente de la BSE, y del de una vaca afectada por BSE en forma natural, mostró un patrón muy similar al del tipo IV.

Somerville y col. (1997) demostraron que un espectro de los patrones obtenidos no se encuadra exactamente en las categorías definidas. También comprobaron que el patrón de glicosilación no necesariamente se perpetuaba en el pasaje mientras que el tipo biológico de la cepa sí lo hacía, y que los patrones de los aislados de scrapie histórico conocidos, no eran muy diferentes a los del tipo IV, aunque por tipificación convencional de cepas (de ratones) los mismos eran bastante diferentes.

Otros científicos (Parchi y col., 1997) han expresado una opinión diferente sobre los resultados obtenidos pero, sin duda, el método es valioso para diagnosticar CJD en humanos y distinguir clara y rápidamente la forma de la PrP que corresponde a la v-CJD y la que corresponde a otras formas de la enfermedad.

Trabajos más recientes informados por Kuczius, Haist y Groschup (1998) en Alemania, y por Hill y col. (1998) en Inglaterra, sugieren que es posible hacer un screening a gran escala para detectar BSE en ovinos. Ninguno de los estudios encontraron el perfil molecular característico de la PrP en bovinos afectados por BSE, en las muestras extraídas de ovinos afectados por scrapie natural. Existen algunas reservas con respecto al método dado que diversos laboratorios obtuvieron distintos resultados con las mismas muestras, pero estas diferencias pueden ser consecuencia de los diferentes métodos utilizados, y la cuestión se está analizando. Hope y col. (1999) también informaron los resultados del análisis molecular de PrP de cinco ovejas de control y 23 casos contemporáneos e históricos de scrapie natural y scrapie experimental en ovinos y de BSE experimental en ovinos. El estudio de la PrP de animales muertos reveló evidencia bioquímica de una variación en la cepa. También hallaron por lo menos un aislado de scrapie natural, denominado CH 1641 (Foster y Dickinson, 1988) que tenía un perfil de PrP muy similar, pero no idéntico al de la BSE. La tipificación biológica de la cepa muestra claramente la diferencia entre el aislado CH 1641 y el de la BSE porque el primero es muy difícil de transmitir a ratones, a diferencia de lo que ocurre con el agente de la BSE. Los autores manifiestan sus reservas sobre la capacidad de estos métodos para distinguir fácilmente la BSE en ovinos de la cepa CH 1641 en ovinos, cuyo índice de ocurrencia en el plantel nacional, es desconocido. La cepa CH 1641 fue aislada en 1970 en ovinos de la raza Cheviot, y por lo tanto fue aproximadamente 15 años antes de la aparición de BSE.

Actualmente no existe ningún método armonizado para realizar la tipificación molecular de cepas y caracterizar los aislados de los agentes de las TSE de los animales. Sin embargo, el método parece ofrecer posibilidades y si se desarrollara, podría utilizarse internacionalmente para estudiar la epidemiología de las distintas TSE y eventualmente incorporarse como parte del procedimiento de evaluación de riesgo. El mérito del método consiste en el poco tiempo que requiere para obtener resultados, dado que la tipificación biológica de las cepas puede llevar años y, en humanos afectados por v-CJD, puede servir para estudiar tejidos periféricos, como las tonsilas (Hill y col., 1997). El método entonces, merece mucha atención.

2.7 Patogénesis

La patogénesis del scrapie en ovinos no se conoce con certeza, pero hipotéticamente podría ser similar a la del scrapie experimental en ratones (Kimberlin y Walker, 1988, 1989) donde, después de una infección por vía periférica -incluyendo la vía oral- la infectividad y la replicación se detectan primeramente en los tejidos del sistema linforeticular, particularmente en el bazo, los nodos linfáticos y en los intestinos (nódulos intestinales de Peyer). La infectividad luego pasa a la médula espinal torácica a través del nervio esplácnico para luego dirigirse rostralmente al cerebro y caudalmente a la médula espinal sacro lumbar.

Esta secuencia de la enfermedad fue estudiada posteriormente por Beekes, Baldauf y Diringer (1996) y por Baldauf, Beekes y Diringer (1997) en hámsters infectados oralmente con scrapie mediante un nuevo método

densitométrico para detectar la PrP. Los resultados fueron concluyentes y virtualmente idénticos a los informados anteriormente por Kimberlin y Walker en ratones (1988, 1989). También proporcionaron evidencia adicional de que el nervio vago era otra vía para llegar al SNC. En una publicación posterior, Beekes, McBride y Baldauf (1998) demostraron en forma concluyente que en el modelo de scrapie inducido oralmente en hámsters, la infección inicial en el cerebro se produjo precisamente a través del nervio vago.

La descripción que se detalla a continuación sobre la patogénesis del scrapie natural en ovinos se basa en los resultados de los estudios seminales de Hadlow y colegas, que estudiaron la infectividad en distintos tejidos tomados durante el período de incubación de ovejas Suffolk afectadas por scrapie natural y de ovejas Suffolk y cabras que estaban en la fase clínica de la enfermedad (Hadlow y col., 1980, 1982). Después de una exposición natural efectiva de las ovejas, supuestamente por vía oral y, en casos naturales por transmisión materna a través de una vía no confirmada, existe una fase cero que posiblemente continúa durante varios meses (*por ej.* ocho). Durante este período, no es posible detectar la infección en ningún tejido. La replicación se produce a los diez meses de edad, y aparece primero en los tejidos del sistema linforeticular (SLR), en el intestino, en los nódulos linfáticos y en el bazo. A los dos años, se detecta infectividad en el SNC. A continuación, se produce una replicación en el cerebro donde se desarrollan altos títulos de infectividad a medida que aparecen y se desarrollan los síntomas clínicos. La infectividad no se detecta en otros tejidos (músculo, corazón y leche) aunque la médula ósea, el páncreas, y el timo pueden presentar una infección mínima o excepcional. La secuencia descrita no ha sido demostrada en ovinos pero se encuadra dentro de los datos presentados por Hadlow y col. (1980, 1982) y los estudios clásicos de patogénesis de Kimberlin y Walker (1988, 1989) en ratones. Estos estudios permiten clasificar a los tejidos según el riesgo que presentan (alto, mediano y bajo), para distinguirlos de aquellos en los que no se halló infección. Según los títulos de infectividad, los tejidos de alto riesgo son los del SNC, y los de mediano riesgo incluyen a la mayoría de los tejidos del sistema linforeticular. En los ovinos con BSE experimental -a diferencia de los bovinos afectados- el cerebro y el bazo presentan infectividad durante la etapa clínica de la enfermedad (Foster y col., 1996). Esto indicaría que la patogénesis de la BSE en ovinos es similar a la del scrapie y no a la de la BSE en bovinos. Actualmente no existe evidencia de que la BSE aparezca naturalmente en ovinos. En caso de que se presentara, sería casi prácticamente imposible distinguirla de la del scrapie, tanto clínica como patológicamente.

2.8 Transmisión

El scrapie natural ha sido diagnosticado en ovinos, caprinos y musmones (*Ovis musimon*) (Wood y Done, 1992). En forma experimental, ha sido transmitido a muchas especies de mamíferos, principalmente ratones y hámsters que ofrecen modelos útiles para estudiar al agente y a la enfermedad. El scrapie ha sido transmitido a primates pero los chimpancés no sucumbieron a la enfermedad, aun después de muchos años de haberse realizado una inoculación intracerebral (C.J. Gibbs, Jr., comunicación personal). No se ha registrado la transmisión en forma natural a otras especies, a excepción de cabras y musmones, pero se ha sostenido que el scrapie de ovinos ha sido el origen de la BSE a través de la harina de carne y hueso (Wilesmith y col., 1988 y Wilesmith, Ryan y Atkinson, 1991). La enfermedad no se ha desarrollado en bovinos y visones infectados experimentalmente por vía oral con cepas de scrapie ovino o caprino originarias de los Estados Unidos, pero los visones que recibieron una inoculación intracerebral desarrollaron la encefalopatía transmisible de visones (TME) después de un período de incubación más prolongado. Una enfermedad neurológica diferente a la BSE europea fue producida por la inoculación del agente causal de scrapie tomado de ovejas y cabras de los Estados Unidos, en el cerebro de bovinos (Gibbs y col., 1990; Cutlip y col., 1990; Robinson, 1996). En esta enfermedad experimental, las lesiones microscópicas eran mínimas o estaban ausentes, aunque se detectó PrP en el cerebro.

La transmisión entre ovinos por contagio, es bien conocida. La vía más efectiva probablemente sea la placenta infectada con scrapie, la transmisión materna (supuestamente), y la vía oral de transmisión horizontal entre animales vinculados y no vinculados (Pattison y col. 1972, 1974). Es por este motivo que, una vez establecido, el scrapie es difícil de erradicar y frecuentemente se transforma en una enfermedad endémica, a menos que se adopten métodos drásticos para controlarla. No se conoce con certeza si la transmisión entre caprinos se produce de manera similar. Se ha demostrado que la BSE experimental en caprinos, no se transmite a través del embrión (Foster y col. 1998, 1999). La transmisión del scrapie experimental a través del embrión ovino, no ha sido demostrada, y los científicos han llegado a distintos resultados con los diferentes métodos para lavado de embriones (Wrathall, 1997).

2.9 Variaciones en la respuesta del huésped ante la presencia de Scrapie

En general es mucho más difícil transmitir enfermedades similares al scrapie entre especies diferentes que dentro de una misma especie por el fenómeno conocido como "la barrera de la especie" que tiene dos componentes: la cepa del agente y las distintas secuencias del gen *PrP* del donante y de la especie receptora.

La enfermedad se produce por la interacción del genoma del agente (cepa del agente) con el genotipo del huésped. El gen *PrP* de ovinos tiene, como mínimo, cuatro puntos polimórficos, dos de los cuales (codón 136 y 171) son los más importantes porque influyen los resultados de la exposición al agente. El conocimiento de las distintas combinaciones que pueden presentar los alelos y las respuestas a las infecciones producidas por scrapie en forma

experimental o natural, permite evaluar la resistencia o susceptibilidad relativa (probablemente expresada mediante la determinación del período de incubación) a determinados tipos de cepas de scrapie. El análisis del genotipo de la *PrP* en casos de scrapie natural en ovinos muestra una clara relación con las diferentes combinaciones de alelos, que también pueden variar según la raza (Hunter, 1997). Esto ha permitido utilizar la genotipificación de la *PrP* para seleccionar machos de un genotipo "resistente" y así aumentar la distribución de estos alelos beneficiosos en la cría y, por lo tanto reducir la incidencia de scrapie en varias generaciones (Dawson, 1997). Dawson y col. (1998) presentaron un documento conciso describiendo la variación en los genes *PrP* en ovinos y los usos prácticos de la genotipificación para el control del scrapie. Algunos autores han señalado el peligro que presentan estos métodos, dado que estos animales posiblemente sean más susceptibles a determinadas cepas de agentes, *por ej.* las de la BSE. Sin embargo, hasta ahora no han aparecido problemas en la práctica. La dosis (cantidad y título) y la vía de infección, también pueden afectar la respuesta del huésped a la exposición.

Los caprinos también presentan distintas estructuras en el gen *PrP*. Una variación se encuentra en el alelo más corto que se conoce, que sólo tiene 3 repeticiones de octapéptidos, pero que no es patogénico (Goldmann y col., 1998). En cabras experimentalmente inoculadas con dos cepas de scrapie y de BSE (Goldmann y col., 1996), se encontró un dimorfismo en el codón 142, asociado a los diferentes períodos de incubación.

2.10 El Scrapie ¿es una enfermedad infecciosa o genética?

Existen evidencias claras que indican que el scrapie es una enfermedad infecciosa aunque otros datos sostienen que puede ser genética. Al examinar los ovinos de algunos planteles en países afectados por la enfermedad, se observó que todos los animales que tenían la combinación de alelos característica de una alta susceptibilidad, habían sucumbido a la enfermedad. Esto sugiere que las ovejas estaban predestinadas a desarrollar scrapie. Sin embargo, estudios recientes con ovinos de Australia y Nueva Zelanda, donde se cree que no existe la presencia de scrapie, han demostrado que los animales susceptibles estaban libres de la enfermedad, aún a edad avanzada (Hunter y col., 1997). Esto respalda la opinión de que el scrapie es una enfermedad infecciosa, particularmente porque otros informes indican que los ovinos neocelandeses pueden sucumbir a una infección experimental con scrapie (Nueva Zelanda 1997, citando a Hourrigan).

2.11 Clasificación de enfermedades similares al Scrapie

Hasta 1985, se conocían seis enfermedades del grupo de las TSE, similares al scrapie: la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker y Kuru en humanos, Scrapie en ovejas y cabras, Encefalopatía Transmisible del Visón y la Enfermedad Crónica Debilitante (CWD) en algunas especies de ciervos y alces.

En humanos, se conocían tres formas de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: a) la forma esporádica (aproximadamente el 85% de los casos) de causa desconocida, b) una forma familiar menos frecuente (aproximadamente 10 - 15% de los casos) producida por mutaciones en el gen *PrP*, y c) una forma iatrogénica, mucho menos frecuente, producida por accidentes médicos históricos y transmisión a través de tejidos humanos (*por ej.* la glándula pituitaria, la córnea o la dura). La incidencia de CJD esporádico, es similar en todo el mundo (aproximadamente un caso por año cada 1 - 2 millones de habitantes), aún en países no afectados por BSE. Este sugiere que los casos históricos de TSE en animales y en humanos no están vinculados epidemiológicamente.

A fines de la década de 1930, se presentó una forma iatrogénica de scrapie en el Reino Unido como consecuencia de una vacuna contra encefalomiелitis ovina fabricada con cerebro formolizado de oveja que se contaminó accidentalmente con tejido cerebral de ovinos afectados por scrapie. Cientos de ovinos que fueron inoculados, luego sucumbieron a la enfermedad (Gordon, 1946; Greig, 1950). Otros incidentes recientes de scrapie iatrogénico en pequeños rumiantes se produjeron en cabras italianas y fueron informados por Cappuchio y col. (1998). Agrimi y col. (1999) informaron casos similares en ovinos y caprinos del mismo origen. El vehículo común puede haber sido la inoculación subcutánea de una vacuna contra *Myocoplasma agalactiae* que contenía tejido cerebral y mamario de ovejas que aparentemente estaban clínicamente sanas. No se encontraron otros incidentes publicados de TSE iatrogénica en animales, de manera que se presume que es un evento poco frecuente. Sin embargo, no existe razón por la cual cualquier especie animal no pueda sucumbir en forma muy ocasional a una forma esporádica o familiar de TSE (< 1 caso en 1 millón por año). En sí misma, esta incidencia no tiene importancia siempre que no exista forma de reciclar la enfermedad dentro de la misma especie o entre especies diferentes, y el agente responsable no sea un patógeno humano.

2.12 PrP

PrP es la Proteína Prión o Proteína (parcialmente) resistente a la Proteasa, que está asociada a la enfermedad. PrP^{Sc} es la forma específica de la enfermedad, derivada de la forma celular normal PrP^C, como evento translacional, a través de un mecanismo desconocido. La modificación se produce en la estructura secundaria,

particularmente en los cuatro dominios que se transforman de una hélice α en un pliegue β (Gabizon y Taraboulos, 1997). Se cree que una segunda proteína, la proteína X, participa en el proceso de conversión. Las dos formas de proteína son fácilmente distinguibles dado que la PrP^C se desnaturaliza ante las proteasas, tales como la Proteinasa K, mientras que la PrP^{Sc} es parcialmente resistente. Después de la digestión con las proteasas, se genera un fragmento resistente (27-30 kD, PrP₂₇₋₃₀). La PrP^{Sc} y la PrP₂₇₋₃₀ se unen para formar las SAF (fibrilas asociadas al scrapie). Varios tests de diagnóstico se basan en la detección por métodos inmunológicos de la isoforma específica de la enfermedad.