

Encefalopatías espongiformes transmisibles: un reto científico para el nuevo siglo

Ignacio López-Goñi

Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina.
Universidad de Navarra

E

El 22 de noviembre del año 2000 se confirmó el primer caso de encefalopatía espongiforme bovina (EEB) en España. Hasta la fecha ya son 45 los casos confirmados en nuestro país y 185.902 en toda la UE. De estos, 184.213 han sido casos confirmados en el Reino Unido. Aunque los primeros casos en el Reino Unido se conocen desde 1986, no ha sido hasta el pasado año en el que la UE ha dictaminado unas estrictas medidas de control. No cabe duda que nos encontramos ante una epidemia con consecuencias desastrosas para el sector ganadero europeo. Pero no es esto lo peor. En los últimos cinco años se han diagnosticado oficialmente en el Reino Unido 97 casos de una nueva variante de la enfermedad humana de Creutzfeldt-Jakob (nvCJD) que se caracteriza por unas manifestaciones clínicas diferentes a la enfermedad clásica de CJD, y sobre todo por afectar a pacientes mucho más jóvenes. También en Irlanda se ha diagnosticado un caso y otros tres en Francia. Todos estos datos, difundidos por los medios de comunicación no siempre de la manera más correcta y objetiva, han ayudado a crear un clima de alarma social generalizada. Efectivamente, aunque nuestro conocimiento sobre este tipo de enfermedades es mayor de lo que se piensa, todavía hay muchas preguntas sin responder.

¿Qué son las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET)? Son enfermedades neurodegenerativas siempre fatales que afectan al hombre y otros mamíferos. Las alteraciones en el hombre son el kuru, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), el

síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) y el síndrome del Insomnio Familiar Fatal (IFF). Las EET en otros mamíferos incluye el *scrapie* en ovejas y cabras, la encefalopatía transmisible del visón y la EEB. Además, los rumiantes parecen ser especialmente sensibles a esta enfermedad y se ha descrito también en venados, camellos, ciervos y otros ungulados exóticos. La incidencia de este tipo de enfermedades es muy baja: en los últimos 18 años en España se han diagnosticado alrededor de 313 casos de CJD, y menos frecuente aún son los síndromes de GSS o IFF. Todas estas EET son experimentalmente transmisibles y su infectividad parece estar asociada a un patógeno no convencional: una isoforma anormal de la proteína prion (PrP^{sc}). La isoforma normal, la glicoproteína PrP^c codificada por el huésped, se acumula principalmente en el sistema nervioso central. Aunque se ha relacionado a esta proteína con la sinapsis neuronal, su función es desconocida y ratones transgénicos con el gen PrP deletado se desarrollan normalmente y permanecen sanos por más de siete meses. Las EET están asociadas a la acumulación de la isoforma PrP^{sc} en el cerebro. Esta hipótesis del prion propone que después de la infección con el prion, la isoforma patológica PrP^{sc} se genera a partir de la isoforma normal PrP^c por un mecanismo post-transcripcional que incluye una modificación de la conformación de la proteína. La PrP^{sc} se distingue de la PrP^c por su insolubilidad y su resistencia a las proteasas, aunque la estructura primaria de la PrP^{sc} y

EDITORIAL

de la PrP^c puedan ser idénticas. El hecho de que la PrP^{sc} sea capaz de cambiar la conformación de la PrP^c a la forma PrP^{sc} y que ésta sea resistente a las proteasas celulares, explicaría la acumulación de fibras proteicas que se observa en las células neuronales de pacientes afectados. El acúmulo de PrP^{sc} originaría además un defecto en la formación de la membrana plasmática de neuronas, astrocitos y oligodendrocitos lo que causaría la vacuolización y degeneración de la materia gris (de ahí el término, espongiforme).

¿Cómo se transmiten las EET?. Se ha demostrado que la mayoría de los casos de CJD son debidos a transmisión iatrogénica, alrededor del 15% tienen una causa genética (CJD familiar) y el resto de los casos son esporádicos. Los síndromes GSS e IFF también tienen una causa genética y son debidos a una mutación en el gen que codifica la proteína PrP^c. En este sentido, se ha descrito una relación entre mutaciones y polimorfismos en los genes que codifican la PrP^c y la incidencia y periodo de incubación de la GSS, la CJD familiar y el *scrapie* de las ovejas. Dentro de una misma especie animal, por tanto, existen diferentes versiones de los genes PrP^c que afectan a la susceptibilidad a la enfermedad. En el caso del kuru se ha sugerido que comenzó como un caso de CJD esporádico y se propagó por rituales caníbales en algunas tribus de Papua Nueva Guinea. Se ha sugerido también que en condiciones naturales existe una cierta barrera entre especies: la susceptibilidad a las EET depende de una predisposición genética, de la presencia de una forma PrP^c sensible a la PrP^{sc}.

¿Cuál es el origen de la EEB?. Hay dos hipótesis, y ambas perfectamente posibles. Podría haber ocurrido que el prion que produce el *scrapie* en las ovejas sufriera una mutación y se "adaptara" al ganado bovino, de manera que el PrP^c bovino fuera sensible a la nueva variante mutada del PrP^{sc} ovino. La otra posibilidad mantiene que la enfermedad no haya pasado de una especie animal a otra, sino que se originara

en el ganado bovino mediante una mutación espontánea en un animal en el gen PrP^c. En ambos casos, el consumo de piensos fabricados con despojos tanto de ovejas como de vacas habría favorecido la extensión de la enfermedad. En realidad, esta manera de transmitir la enfermedad recuerda las prácticas caníbales de las tribus de Papua Nueva Guinea y el kuru.

¿Cuál es el origen de la enfermedad humana nvCJD?. Además, de las diferentes versiones del gen PrP^c, existen distintas "cepas" de priones que pueden infectar a una misma especie animal. Estas "cepas" se diferencian unas de otras por los tiempos de incubación necesarios para que se manifieste la enfermedad y el tipo de lesiones que originan en ratones transgénicos. Según este tipo de ensayos, las características de las "cepas" causante de la enfermedad nvCJD son indistinguibles de las "cepas" causantes de la EEB y diferentes de las de la clásica CJD. Esto sugiere que el agente causante de la nvCJD es el mismo que el que causa la EEB, aunque todavía no existe una evidencia firme que explique el modo en que los humanos se hayan infectado.

A pesar de todos estos datos, hay que recordar que en la peor de las situaciones conocidas (el Reino Unido con una población superior a 60 millones de habitantes y una epidemia de EEB con más de 184.000 animales sacrificados) se han diagnosticado oficialmente 90 casos de la enfermedad nvCJD. Es verdad que el periodo de incubación de la enfermedad es muy largo, y que incluso se habla de cerca de 100.000 afectados en las próximas décadas, pero hoy en día son miles las personas que mueren diariamente por el tabaco, por ejemplo. La alarma generalizada solo genera caos. Las EET son un nuevo reto para la comunidad científica en este milenio que ahora comienza. Nuevo reto que requerirá una colaboración estrecha e interdisciplinaria entre neurólogos, patólogos, biólogos celulares y moleculares, bioquímicos, epidemiólogos, especialistas en genética, veterinarios,...