

## La transmisión a humanos del mal de las vacas locas

### Nuevas evidencias científicas sugieren una predisposición genética a la adquisición de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob

1 de diciembre de 2004 |

JOSÉ JUAN RODRÍGUEZ JEREZ

Desde la aparición de los primeros casos humanos de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, varios han sido los estudios puestos en marcha para conocer el número de personas realmente afectadas, así como la prevalencia entre los consumidores. La influencia genética parece ser uno de los principales factores determinantes.

La constatación de que el factor genético podría ser determinante en el desarrollo de la enfermedad podría permitir, según se desprende de las distintas investigaciones, conocer cuál es el tamaño de la población potencialmente sensible. Los expertos apuntan, sin embargo, que esta determinación no sería suficiente, puesto que además debería conocerse el nivel de infección estimable en las personas.

Hasta el momento, el número de casos humanos en el Reino Unido ha sido bajo (141), en comparación con el número de casos animales en este mismo país (37.001), aunque se desconoce con precisión la evolución que va a seguir en el futuro.

Algunos estudios recientes, desarrollados en el Reino Unido, han proporcionado nueva evidencias, lo que quizás permitirá considerar la evolución futura de esta infección en humanos.

#### ■ Formas de la proteína modificada

Cuatro son las principales formas de la proteína priónica (PrPSc), con capacidad infecciosa, descritas en el tejido cerebral de personas con la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob. En lo que se denomina «enfermedad clásica» (CJD), los afectados poseen los tipos 1 a 3 de la proteína priónica. En lo que se ha convenido en llamar «nueva variante» (vCJD), se trata del tipo 4 de la proteína modificada.

Estas formas están codificadas genéticamente, lo que implica que según las personas afectadas, el tipo de enfermedad, o variante fenotípica, puede ser diferente. De la misma forma, una persona puede ser sensible o resistente a la infección priónica, dependiendo, fundamentalmente, de su sensibilidad genética.

Estudios epidemiológicos y clínico-patológicos, junto con los análisis de la proteína priónica patológica, indican que la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacobs (vCJD) está íntimamente relacionada con la responsable de la encefalopatía espongiforme bovina.

No obstante, como se ha indicado, no sólo existe un tipo de proteína anómala, pudiendo ser clasificadas en función de sus propiedades biológicas en la transmisión a animales de laboratorio y mediante análisis de tipo físico y químico.

#### ■ Exposición a los priones de origen animal

Entre 1980 y 1996, se colocaron en el mercado de carne del Reino Unido, aproximadamente, 750.000 animales sacrificados para consumo humano. Esto significa, según la Unión Europea, que más de 500.000 británicos tuvieron un contacto evidente y continuado con los priones modificados de origen animal.

Es obvio que se ha producido una importante especulación sobre el número de casos humanos que van a aparecer en nuestro futuro próximo, llegando a aventurar que millones de personas pudieron tener contactos esporádicos con las proteínas infecciosas.

Los datos existentes sobre la vCJD están indicando el nivel de afectación esperable en humanos. Hasta el momento, se han descrito unos 140 casos humanos, pero sólo pueden ser diagnosticados casos humanos después de la muerte de las personas afectadas, y tras una toma de muestra de tejido nervioso.

Recientemente se han presentado los resultados de un estudio realizado sobre 13.000 muestras de anginas y apéndices extirpados a diferentes pacientes hospitalizados. En estas muestras se han encontrado 3 con trazas de priones infecciosos. Estas cifras son sorprendentemente altas, puesto que supondría un caso por cada 4.000 personas. No obstante, estas cifras no pueden ser aplicadas a la totalidad de la población, puesto que el estudio está realizado sobre pacientes que manifestaban una patología previa, lo que puede distorsionar el resultado, sobre todo si se quiere comparar con el total de la población.

Por este motivo, los resultados más esclarecedores se podrán evaluar a partir del año 2006, cuando la agencia de protección de la salud presente los resultados definitivos de un estudio realizado sobre 100.000 muestras de tonsilas (anginas). Estas muestras han sido tomadas de enfermos y de individuos con enfermedades aparentes, lo que sí podrá dar una idea de si la frecuencia de presentación esperada es real.

### ■ Sensibilidad genética

Los genes humanos que determinan la sensibilidad a los priones modificados, procedentes de animales enfermos, son los que codifican la síntesis de la proteína PrP normal. En el codón 129 del gen humano PrP es donde se encuentra la información que finalmente determinará si esa proteína posee en una posición específica, tanto en el caso de la metionina como de la valina. Éste es el codón fundamental en la sensibilidad de los humanos a sufrir la vCJD, ya que todos los pacientes analizados hasta la fecha son homocigotos para la metionina en este codón.

Sin embargo, las nuevas evidencias científicas están mostrando que aquellos individuos homocigotos para la valina en el codón 129 responden de forma muy diferente. Sólo el 50% parece que pueden verse afectados por la infección, dando lugar a un nuevo tipo, el número 5.

Utilizando ratones transgénicos, se ha podido poner de manifiesto que inoculando directamente los animales con extracto de cerebro de animales enfermos, homocigotos para la valina, a otros también homocigotos para el mismo aminoácido, no se reproducía la enfermedad en la mayoría de los animales afectados. Sin embargo, cuando se inoculan ratones homocigotos para la metionina, a partir de cerebros de ratones homocigotos para la valina, se obtenía un 77% de animales afectados por una forma subclínica correspondiente al tipo 4 y un 23% de afectados por el tipo 2.

Estos resultados indican que el polimorfismo en el codón 129 determina los diferentes tipos de fenotipos de la enfermedad, y de esta forma, la infección humana con priones de origen bovino no se reducirá a una única enfermedad, sino a diferentes tipos similares a la vCJD dependiendo del genotipo de las personas afectadas.

### **INFLUENCIA DE LA EDAD Y EL PERÍODO DE INCUBACIÓN**

Hasta el día de hoy, la mayor parte de los casos han sido obtenidos de grupos de población comprendidos entre los 15 y los 34 años. A partir de esta edad, la proporción de casos disminuye de forma significativa, hasta los 50. En personas mayores no se han detectado casos.

Por otra parte, los datos actuales apuntan a que además de la edad, la presentación de los casos dependerá del período de incubación de las encefalopatías espongiformes transmisibles. En este sentido, no existe consenso sobre el tiempo necesario para que una persona comience a manifestar síntomas clínicos, aunque los nuevos datos pueden empezar arrojar un poco de luz a este confuso panorama.

Las evidencias científicas, en relación a otras encefalopatías transmisibles humanas, indican que el período de incubación puede prolongarse hasta los 60 años en total. Según estos datos, los casos actuales podrían estar asociados a los individuos jóvenes más sensibles, mientras que a medida que los períodos de incubación vayan aumentando, lo hará también la edad de las personas afectadas. Por tanto, sería esperable que el mayor número de casos acumulados humanos se diese hacia el año 2.040. Evidentemente, para poder determinar si ésto es cierto, necesitaremos algo más de tiempo, aunque cada vez los datos podrán permitir precisar mejor la evolución futura.

### **Bibliografía**

Giles, J. 2004. Tissue survey raises spectre of 'second wave' of vCJD. *Nature*. 429:331

Hill A.F., Desbruslais M., Joiner S., Sidle K.C.L., Gowland I, Collinge J. 2004. The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature*. 389(2):448-450.

Wadsworth JD, Asante EA, Desbruslais M, Linehan JM, Joiner S, Gowland I, et al. 2004. Human Prion Protein with Valine 129 Prevents Expression of Variant CJD Phenotype. *Science*. 11:10.1126-1103932.