

Vacas locas, ciencia básica y divulgación

ANTONIO SARMENTO GAÑAN



Hace poco tiempo, quienes tenemos acceso a los medios informativos nos enteramos de algo que, en un principio, parecía increíble: la aparición de las llamadas *vacas locas* en el Reino Unido. La causa es una enfermedad del sistema nervioso central que procura en estos animales la pérdida de la coordinación, y que se conoce genéricamente con el nombre de encefalopatías espongiiformes (EE). Hace poco esta noticia cobró su dimensión real y el impacto que causó fue muy distinto: la enfermedad aparentemente se había transmitido al ser humano. Ante tal situación, los británicos se volvieron hacia su comunidad científica en busca de información y consejo sobre el problema y sobre las medidas necesarias para evitar el contagio (en caso de que éste fuese realmente posible).

Como respuesta a esta demanda de la sociedad, la Royal Society¹ llevó a cabo una serie de medidas que, en mi opinión, fueron la respuesta de una comunidad científica que ha sabido ganarse el respeto y la estima de la sociedad en su conjunto, una sociedad donde el desarrollo se entiende en forma integral y no en términos económicos exclusivamente, donde la ciencia es considerada como una actividad humana en la que es necesario invertir de manera constante, sobre todo y especialmente si se quiere mantener una perspectiva integral de desarrollo.

Entre lo realizado por la Royal Society se encuentra la emisión de un comunicado de prensa, de manera conjunta con la Asociación de Escritores de Ciencia Británicos, acerca de los aspectos de la investigación científica de las EEs en 1990 y la realización de un congreso en 1993 con los expertos de todo el mundo sobre las enfermedades causadas por *priones*,² entre las que se encuentran las EEs (los trabajos presentados en este congreso fueron publicados

en 1994 por la misma Royal Society).

Finalmente, ante la posibilidad de que esta enfermedad sea transmitida al ser humano, la Royal Society emitió el 2 de abril y el 23 de julio de este año un par de comunicados sobre la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) en los que presenta su opinión sobre lo que actualmente se sabe acerca del desarrollo del brote reciente de EEB y su posible relación con la llamada enfermedad de Creutzfeldt - Jakob (ECJ) la forma humana de la encefalopatía espongiforme. En este comunicado se concluye que es de toda posibilidad que la EEB pueda infectar al ser humano, pero que dado el estado actual del conocimiento científico sobre las EE, no es posible estimar con confianza el riesgo que dicho brote representa para la salud humana. El comunicado también hace énfasis en la importancia de garantizar a largo plazo el apoyo a la investigación básica —aquella que no está ligada a objetivos prácticos alcanzables a corto plazo— y sin la cual se sabría muy poco en la actualidad sobre este tipo de enfermedades. La investigación sobre las EE en el Reino Unido se ha llevado a cabo durante varias décadas por grupos de reconocido prestigio internacional en diversos centros, entre los que destacan la Unidad de Neuropatogénesis del Instituto de Salud Animal en Edimburgo (bajo los auspicios de los Consejos de Investigación en Ciencias Biológicas y Biotecnología y de Investigación Médica) y la Unidad de Enfermedades Causadas por Priones en el Hospital de St. Mary en Londres.

La forma ovina de la encefalopatía espongiforme se conoce en el idioma inglés con el nombre de *scrapie*, una enfermedad antigua y bien conocida entre los criadores de ganado lanar británicos y de la cual se sabe que el agente causante del mal no infecta al ser hu-

mano. Los agentes infecciosos de las EE son los priones y son poco comunes debido a varios aspectos. A diferencia de todos los otros agentes infecciosos conocidos en los que se encuentra ácido nucléico, en el caso de los priones sólo se conoce un componente: la proteína. Los priones son además muy resistentes a ser desactivados por químicos, radiación o calor (medios que normalmente desactivan las proteínas). Además, no se les puede criar en laboratorio, lo que significa que sólo pueden ser estudiados mediante experimentos en animales que duran varios meses; por tanto, la investigación sobre las EE se vuelve difícil y lenta. Sin embargo, se han logrado avances considerables gracias a los esfuerzos realizados por los grupos de investigación en Europa y Norteamérica, principalmente en la definición de la naturaleza molecular de los agentes causantes de las EE, en la identificación de los factores genéticos que influyen en la susceptibilidad a las EE y en la epidemiología de las enfermedades.

La EEB se observó por vez primera en el ganado durante 1986, su aparición parece deberse a los cambios realizados a principios y mediados de la década de los ochenta en la preparación de los suplementos proteínicos para la alimentación del ganado a partir de ovejas procesadas y esqueletos de ganado (incluyendo ovejas con *scrapie*) y en el procesamiento mismo. Antiguamente, los esqueletos se procesaban para obtener sebo, harina y alimento para animales mediante el uso de solventes que removían el sebo y la aplicación de altas temperaturas que removían los solventes orgánicos; se piensa ahora que estos procedimientos destruían al agente infeccioso, el prion de la *scrapie*. Sin embargo, obligados por factores económicos (la caída en el precio del sebo y los aumentos en los sol-

ventes y la energía) y por factores de seguridad (exposición de los trabajadores a los solventes), el proceso se cambió para evitar el uso de solventes y la aplicación de las altas temperaturas. El prion de la *scrapie* sobrevivió a este nuevo proceso e infectó al ganado vacuno, creando aparentemente una nueva enfermedad en el ganado —la encefalopatía espongiforme bovina.

Esta forma de la enfermedad ha alcanzado a otras especies que han sido alimentadas con material infectado, a pesar de las barreras en contra de que los priones de una especie infecten a otra; debe por lo tanto, ser posible que la EEB infecte al hombre. A partir de 1994, se ha confirmado la existencia de once casos en el Reino Unido y uno en Francia de una forma inusual de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en sujetos cuyo factor de riesgo es desconocido, y ello ha motivado la consecuente preocupación de que estos casos se puedan atribuir a que la EEB ha cruzado la barrera de las especies. Esta variante de la ECJ es claramente distinguible de la enfermedad esporádica, las diferencias son las siguientes: *i*) clínicamente, la variante de la enfermedad se presenta con frecuencia acompañada de síntomas psiquiátricos con bastante anticipación al desarrollo de la ataxia y de la demencia, existe un daño neuropatológico característico en el cerebro que es poco usual; *ii*) el ataque ha ocurrido a una edad promedio de 27 años, lo que contrasta fuertemente con la enfermedad esporádica que se presenta en personas mayores, en todos estos nuevos casos se ha eliminado la posibilidad de que se debiesen a la única otra causa posible de la ECJ en jóvenes (la administración a los niños en el pasado, de una hormona para el crecimiento que estaba contaminada con priones); *iii*) el curso promedio de la enfermedad es considerablemente



más largo que el curso típico de la enfermedad esporádica, los casos con la variante de la ECJ han permanecido enfermos durante un año en promedio antes de morir, mientras que la muerte en los casos de la ECJ esporádica se presenta entre los 3 y los 6 meses.

En cuanto a los estudios genéticos, se sabe ahora que en la posición 129 del gen de la proteína relacionada con el prion (PrP) en el humano, existen dos alelos donde el aminoácido es me-

tionina o valina; en todos los casos confirmados de la enfermedad variante, el gen de la PrP tiene dos copias del alelo metionina en esta posición. Esta forma genética de la proteína relacionada con el prion se encuentra también con mayor frecuencia entre los casos de la enfermedad esporádica (90% de los pacientes) que en la población normal (40% de los individuos). Aproximadamente 50% de la población posee una copia del gen con metionina y otra con

valina en la posición 129, de manera que el riesgo de que contraigan la enfermedad esporádica o la variante es sustancialmente menor. Diez por ciento de los individuos que poseen dos copias de valina en la misma posición están sujetos a la misma incidencia de la ECJ esporádica, pero hasta el momento no se puede decir cuál es su susceptibilidad a la enfermedad variante. El trabajo más reciente en esta área demuestra que no existe otra mutación en el gen de la PrP en los casos de la enfermedad variante que pudiese causar dicha enfermedad.³

El único estudio que involucra especies cercanas a la humana es el realizado con macacos cinomolgos. Dentro de un periodo de tres años a partir de la inoculación intracerebral de dos simios adultos y uno recién nacido, los tres animales desarrollaron una encefalopatía espongiiforme cuya neuropatología era sorprendentemente similar a la variante de la ECJ observada en humanos.⁴

Esta observación de la transmisión a un primate ha reforzado la posibilidad de que la variante de la enfermedad de Creutzfeldt - Jakob sea una forma humana de la encefalopatía espongiiforme bovina; sin embargo, aún debe establecerse experimentalmente la infectabilidad de la EEB en simios por la vía alimentaria. También se reportó recientemente⁵ que una colonia de monos Tití fue alimentada durante muchos años y hasta abril del presente, a base de una dieta que incluye rosquetas de marca registrada que garantiza un contenido de 20% de proteína cárnica derivada de rumiantes (*ruminant-derived meat meal protein*), y no se ha observado ningún caso espontáneo de EE en más de cien de estos animales nacidos entre 1980 y 1990, y en todos los animales que perecieron se realizó la debida autopsia. Aunque se desco-

noce la cantidad de harina de hueso infectada con priones que se suministró a estos animales y aun cuando no parece haberse usado este tipo de rosquetas en la alimentación de ratones o de otros animales susceptibles a la EEB como un control sobre su infectabilidad, este resultado proporciona pruebas que sugieren que la infección por medio de la barrera de las especies por la vía alimenticia no es algo fácil de lograr.

De lo anteriormente señalado se deduce la necesidad de llevar a cabo los estudios de dosis apropiadamente controladas con alimentos que contengan priones de la EEB en simios con genotipo conocido de la PrP.

Se cree que el riesgo de exposición de humanos a la EEB alcanzó su máximo a finales de la década de los ochenta, antes de que se reconociese el problema y que se introdujeran nuevos reglamentos en 1988 y 1989 para expulsar el material infeccioso de las cadenas alimentarias humana y animal. Se piensa que el riesgo de la aparición de material infeccioso en la cadena alimentaria humana es ahora mucho menor y que debería reducirse aún más mediante la implementación rigurosa de reglamentos adicionales que erradiquen el material infectado de ambas cadenas alimentarias. En la década de los cincuenta ocurrió una epidemia de kuru en humanos, el kuru es una encefalopatía espongiiforme asociada con el consumo y el untado de los sesos de los familiares muertos que se practicaba en Papua Nueva Guinea y su propagación fue detenida al abolirse tal práctica.

Existe también la posibilidad de que la EEB se haya podido transmitir al ganado ovino por el uso de carne o harina de hueso infectada con EEB en la alimentación de las ovejas antes de que se implantasen en 1988 los primeros de los nuevos reglamentos que prohíben su introducción en la cadena alimen-

taria. Como nunca se han detectado priones en los músculos, el riesgo de adquirir la nueva variante de la ECJ por la ingestión de carne de oveja puede considerarse como inexistente; sin embargo, persiste la incógnita de si sería prudente excluir de la cadena alimentaria humana a ciertas menudencias de las ovejas. Un artículo reciente⁶ describe la infección experimental de ovejas mediante el estímulo intracerebral u oral mediante sesos bovinos contaminados con priones; las ovejas infectadas de esta manera provienen de una cepa que es genéticamente resistente a la *scrapie* natural. Al realizar el ensayo biológico en ratones, se detectó la presencia de los priones en los sesos y el bazo de las ovejas infectadas. El perfil neuropatológico que este material infectado generó en un panel de cepas de ratones presenta características más similares a la EEB que a la *scrapie* ovina convencional. Este resultado difiere de la forma pura de la hipótesis del "prion exclusivamente", pues muestra que la proteína relacionada con el prion puede ser transformada en un agente con características más similares a las de la EEB que a las de la *scrapie* ovina. Sin embargo, estas ovejas al igual que las ovejas con *scrapie* convencional, mostraron infectabilidad en el bazo; lo que no se presenta en el ganado vacuno con EEB. Las ovejas con *scrapie* convencional muestran también priones infecciosos en sus nodos linfáticos y en partes de sus intestinos.

Aunque se han realizado algunos intentos para detectar la EEB (con la certeza de que no se trata de *scrapie*) en un número limitado de ovejas que provienen de hatos que se sabe han sido alimentados con carne y harina de hueso, no se la ha podido detectar hasta la fecha; esto proporciona, aunque en forma limitada, cierta seguridad de que no existe la EEB en los rebaños. Más

tranquilizante es el hecho de que la gran mayoría de las ovejas que se sacrifican para consumo humano son muy jóvenes y por lo tanto, debería haber muy pocas ovejas sobrevivientes nacidas antes de que su introducción en la cadena alimentaria fuese prohibida.

Debe decidirse ahora si sería prudente excluir de la cadena alimentaria ciertas menudencias ovinas: sesos, espina dorsal, bazo, amígdalas, nodos linfáticos, timo e intestinos; los sesos ovinos se consumen muy poco en el Reino Unido pero muy frecuentemente en Francia. En junio de este año se prohibió en Francia la introducción de las menudencias ovinas en la cadena alimentaria humana, y se ha reportado recientemente que tal prohibición se hará extensiva a todos los Estados miembros de la comunidad europea. También parece oportuno considerar en este momento si la *scrapie* debería eliminarse por completo en el Reino Unido. Aun cuando esta enfermedad ha resultado —hasta donde se sabe— inofensiva para el ser humano, es ahora claro que las EE pueden cruzar la barrera de las especies y no es posible asegurar la imposibilidad de que una variante de la *scrapie* capaz de infectar a los humanos surja en el futuro.

Se considera un asunto de suma urgencia realizar la investigación sobre la forma en la que operan éstos agentes causantes de las EE y la forma en la que pasan del ganado a los humanos; una necesidad particular es desarrollar un examen para detectar la presencia de priones que sea tan sensible como el ensayo biológico pero que no requiera realizar experimentos en animales para los que se necesitan ocho meses al menos; por ejemplo, el examen para establecer la diferencia entre la encefalopatía espongiiforme bovina y la *scrapie*, en caso de que la primera haya logrado cruzar la barrera e infectado a las



Doré

ovejas, requiere ser inyectada en grupos de ratones y esperar varios meses para poder observar los resultados. Otros objetivos prioritarios, son establecer las vías para tratar la enfermedad o para prevenir su desarrollo en aquellos individuos que se crea hayan sido expuestos a la EEB. Ya se tienen identificadas varias posibilidades al respecto, que incluyen el reducir la extensión de la expresión de la proteína relacionada con el prion en el anfitrión (altos niveles de expresión aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad) y la creación de agentes que prevengan la agregación de la misma proteína. Es posible que surjan nuevas posibilidades a partir de la investigación básica continua en el área de enfermedades causadas por priones; por ello, es también prioritario que se apoye económicamente a esta investigación básica en forma total y urgente.

El estado actual del conocimiento científico sobre las EE no le permitió a la Royal Society el estimar con algún grado de confianza el riesgo que la epidemia de EE representa para la salud humana; se espera, sin embargo, que durante el transcurso del siguiente año los científicos se encuentren en una posición más adecuada para dar consejos precisos. Mientras ello ocurre, es importante que el conocimiento científico que ya se tiene de esta compleja enfermedad y de su epi-

demiología, continúe apuntalando las políticas de salud pública.

En vista de la importancia que, en este problema y en cualquier otro, tiene la interacción de la comprensión científica y la percepción pública del riesgo en la definición de la política a seguir, la Royal Society inició una serie de consultas con algunos consejos, entre ellos el Consejo de Investigación en Sociología y Economía, con el objetivo de incrementar su trabajo en el área de percepción y administración de riesgos en beneficio del público.

Este brote de encefalopatía esponjiforme ilustra a la perfección la necesidad de mantener la investigación científica en áreas que aparentemente carecen de relevancia inmediata y muestra los beneficios mutuos e irrenunciables que se generan a partir de la relación de una sociedad informa-

da y demandante que sabe reconocer el valor real de la actividad científica.

Al final, la Royal Society expresa una duda grave que deberá ser considerada por todos los miembros de la sociedad británica, científicos o no. Tras reconocer que mucho del conocimiento sobre enfermedades causadas por priones ha surgido del trabajo que tenazmente se ha realizado en la Unidad de Neuropatogénesis del Instituto de Salud Animal desde los años en que la ECJ se presentaba en tan solo un puñado de individuos y las ovejas infectadas con scrapie eran inofensivas para los humanos, se menciona el hecho de que el gobierno está considerando privatizar esta institución de investigación y otras similares del sector público. La duda que abiertamente expresa la Royal Society es que el sector privado hubiera apoyado en algún momento el trabajo de investigación básica para el que no veía una necesidad inmediata o la obtención de resultados a corto plazo.

Bibliografía

1. La agrupación científica más antigua de Europa, con sede en la ciudad de Londres, Inglaterra.
2. *Prion* es una palabra técnica en la medicina que proviene del arreglo de las primeras letras de los vocablos ingleses *proteinaceous infectious particle*, que significa partícula proteínica infecciosa.
3. J. Collinge, J. Beck, T. Campbell, K. Estibeiro y R. G. Will, *Lancet*, 348, p. 56, julio 6, 1996.
4. C. Y. Lasmézas, J-P. Deslys, R. Delaimay, K. T. Adjou, F. Lamoury y D. Dormont, *Nature*, 381, p. 743, junio 27, 1996.
5. R. M. Ridley, H. F. Baker y C. P. Windle, *Lancet*, 348, p. 56, julio 6, 1996.
6. J. D. Foster, M. Bruce, Y. McConnell, A. Chree y H. Fraser, *Veterinary Record*, 138, p. 546, junio 1, 1996.

Antonio Sarmiento Galán: Instituto de Astronomía, UNAM.