

ENFERMEDAD DE LA VACA LOCA EN BOVINOS Y LA NUEVA VARIANTE DE CREUZFELDT - JAKOB EN HUMANOS

Aspectos particulares de dos encefalopatías transmitidas por alimentos

José Mario Céspedes*

RESUMEN: La Encefalopatía Espongiforme Bovina y la nueva variante de la Enfermedad de Creutzfeldt Jacob, son Encefalopatías Espongiformes Transmisibles mortales, contraídas en ambos casos, a través de la ingesta de productos cárnicos o derivados contaminados con el agente causal de estas encefalopatías. En toda Enfermedad Transmitida por Alimentos, es fundamental conocer el agente patógeno específico (bacteria, parásito, virus), su comportamiento y ciclo vital, a fin de determinar con la mayor precisión posible, cuales son los puntos donde poder operar sobre ellos para evitar que las mismas se produzcan. En el caso particular de estas dos encefalopatías, a pesar de los esfuerzos que se vienen realizando desde hace mucho tiempo y de la tecnología disponible, es probable, que al día de la fecha, sean mayores las incertidumbres que las certezas. La falta de un conocimiento preciso e integral de estas enfermedades, provoca el temor de la gente e impide que los Gobiernos puedan tomar el problema con un criterio preventivo y efectivo, dentro de un contexto real, que evite graves consecuencias futuras en la población.

ABSTRACT: *The Crazy Cow disease in bovines and the new variant of Creutzfeldt-Jacob in humans. Particular features of two food-transmitted encephalopathies*

Both the Bovine spongiform encephalopathy and the new variant of the Creutzfeldt Jacob disease are fatal illnesses. Such transmissible spongiform encephalopathies are contracted through the intake of beef and beef products contaminated with the causal agent of these encephalopathies. In any food-transmitted disease, it is critical to characterize the specific pathogenic agent involved (bacterium, parasite, virus), its behavior and vital cycle in order to determine, as precisely as possible, the specific points to operate upon in an attempt to prevent their manifestation. In connection with these two encephalopathies and despite long-standing efforts and state-of-the-art technology, uncertainties rather than certainties seem to be the rule. Owing to lack of precise and comprehensive knowledge about these illnesses, people and governments alike seem to be unable to tackle the problem in a preventive and effective manner and, within a real context, to prevent future serious consequences among the population.

Tanto la enfermedad de la vaca loca o encefalopatía espongiforme bovina (EEB), como la demencia transmisible o nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt - Jakob (nvECJ), son **enfermedades infecciosas neurodegenerativas fatales**, consecuencia de un cambio conformacional producido en una proteína (PrP^c) que normalmente integra la estructura de las membranas celulares

de la mayoría de los mamíferos y roedores, y en mayor porcentaje en las neuronas cerebrales.

Estas encefalopatías, son dos ejemplos de las muchas ya descritas en variadas especies animales y en humanos. Si bien poseen características particulares diferenciales, no obstante ello, todas transcurren básicamente de manera semejante. Han sido clasificadas

* José Mario Céspedes es Bioquímico, Coordinador de la Carrera Licenciatura en Nutrición y profesor titular en Microbiología de los Alimentos (Facultad de Química - UCEL).

desde hace tiempo como *encefalopatías espongiiformes transmisibles* (EET) y más recientemente, llamadas *enfermedades priónicas*, a partir de las investigaciones de Stanley Prusiner, Profesor de Neurología y Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad de California (San Francisco), quién en 1997 recibió por dichos estudios el *Premio Nobel de fisiología y medicina*.

Se trata muy especialmente de encefalopatías, porque afectan particularmente al cerebro, que presenta un cuadro neurodegenerativo característico compuesto por :

- Vacuolización o espongiosis, en el citoplasma de neuronas y células gliales.
- Crecimiento exagerado de las células gliales (gliosis), sin infiltración inflamatoria.
- Pérdida de neuronas.
- Depósitos amiloides insolubles (placas amiloides), presentes sobretudo a nivel del cerebelo y, en menor medida, a nivel del tálamo, ganglios basales y corteza cerebral.

Son además, enfermedades probadamente *transmisibles*, ya que cumplen el requisito decisivo del método experimental diseñado por Louis Pasteur, esto es la reproducción de la enfermedad en animales de prueba de laboratorio, mediante su inoculación con lisados celulares provenientes de tejidos cerebrales dañados por estas encefalopatías.

Ahora bien ¿cómo aparece esta encefalopatía en el ganado bovino?

En 1986, en un zoológico de Gran Bretaña, muere un niala (herbívoro ungalo africano), luego de un período importante de llamativos y particulares trastornos neurológicos. El Departamento de Patología del Laboratorio Veterinario Central, después del examen histopatológico realizado en prepa-

rados de tejido cerebral del animal muerto, determina que se trata de una alteración degenerativa semejante a la observada en el Scrapie, encefalopatía que afecta a los ovinos y que los británicos conocen muy bien desde principios del siglo XVIII.

Por esa misma época, y luego de inconfundibles e inocultables síntomas neurológicos, se producen un número muy importante de decesos en bovinos, que culminó con una epidemia masiva, y cuya investigación demostró el mismo patrón histopatológico que el correspondiente al niala muerto en el zoológico y al de las ovejas muertas por Scrapie. A esta enfermedad se la denominó Encefalopatía Espongiiforme Bovina (EEB) y vulgarmente, debido a las llamativas manifestaciones neurológicas que el animal presenta antes de su muerte, se la conoció como Enfermedad de la Vaca Loca.

La pregunta que surgió entonces fue ¿Cómo se infectó el niala y se enfermó gran parte del ganado bovino británico?

Todos los estudios realizados, llevaron directamente a una conclusión : En los años 80, a raíz de un cambio tecnológico en la fabricación de los piensos (alimentos balanceados), elaborados, desde ya hacía mucho tiempo, con harinas de carne, menudencias y huesos provenientes de ovinos, muchas veces enfermos con Scrapie, llega el material infectivo a las vacas, es decir, a través de su alimento: toda una enfermedad alimentaria para estos animales, y de consecuencias catastróficas, no sólo por la pérdida de cabezas de ganado (sacrificado preventivamente o muerto por la enfermedad), sino que, así como el agente infectivo llegó de la oveja a las vacas, de igual modo podría llegar a través de los productos cárnicos provenientes de animales enfermos, en especial de las vacas, a los seres humanos.

Desde 1986 a la fecha, han sido recono-

cidos cerca de 200.000 casos de Encefalopatía Espongiforme Bovina, la mayoría en Gran Bretaña. Relativamente pocos casos aparecieron en el ganado de Francia, Irlanda, Noruega, Portugal y Suiza. Pocos en Canadá, Dinamarca, Islas Malvinas, Alemania, Italia y Omán, pero solamente en animales importados de Inglaterra.

El Gobierno del Reino Unido notificó oficialmente la enfermedad de su ganado en junio de 1988 y a partir de allí se dictaron una serie de reglamentos sobre los derivados proteicos provenientes de rumiantes como alimento para el ganado (vacas, ovejas y cabras). En 1989, el uso en la cadena alimentaria de carnes provenientes de estos bovinos, fue considerada como un riesgo potencial para el ser humano en Inglaterra y en otros países de Europa donde se identificó la EEB.

Fue así como a casi 10 años del comienzo de la epidemia de Encefalopatía Espongiforme Bovina, a raíz de la muerte en Inglaterra de 12 personas jóvenes por un tipo de Demencia Transmisible, en el año 1996 se identificó una nueva variante de la Enfermedad de Creutzfeldt - Jakob, con un patrón histopatológico característico, semejante al de la Encefalopatía Espongiforme Bovina, que podía reproducirse casi exactamente en el *Macacus rhesus* por inoculación de material infectivo proveniente tanto de tejidos correspondientes a EEB como a los de nvECJ.

Queda claro entonces que, tanto la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) como esta nueva variante de la Enfermedad de Creutzfeldt - Jakob, se contraen en cada caso como otras Enfermedades Transmitidas por los Alimentos (ETA). No obstante ello, el origen de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles **no siempre es la infección**, ya que en muchos casos se trata de mutaciones

espontáneas en el GEN que codifica la proteína (PrP^c) normalmente presente en la estructura de la membrana celular de neuronas y otras células del organismo, y que en otras ocasiones tiene que ver con la herencia del GEN alterado. De todas maneras, sea por infección, por mutación espontánea o por herencia del GEN alterado, si se extrae la proteína ahora modificada en su conformación (PrP^{sc}), aislada de tejidos cerebrales de animales muertos por cualquiera de estas Encefalopatías y se la inyecta en un animal sano, éste desarrolla también la patología.

Con el fin de ubicar a la nvECJ con mayor precisión, conviene recordar cuales son las *encefalopatías espongiformes transmisibles* reconocidas como tales, hasta el momento, en los seres humanos:

1.- Insomnio Fatal Familiar (IFF)

Enfermedad familiar hereditaria, de muy baja incidencia que ocurre en individuos que presentan un cambio o mutación en el codon 178 del Gen que codifica la proteína normal de membrana celular (PrP^c) y que determina el cambio del aminoácido ácido aspártico (Asp) por asparagina (Asn), necesario para producir un cambio conformacional en esta proteína normal de membrana y su transformación en la proteína anormal (PrP^{sc}), con todo lo que ello implica y que veremos más adelante.

2.- Síndrome de Gerstmann - Straussler - Scheinker (GSS)

Enfermedad familiar hereditaria, también de muy baja incidencia, que se produce en individuos que poseen un cambio en el codon 102 del GEN codificante de la PrP^c, que determina la presencia de prolina (Pro) en lugar de leucina (Leu) y el consecuente cambio conformacional que lleva a la aparición de la proteína anómala (PrP^{sc}). También se han detectado pacientes con esta enfermedad

que tenían una mutación en el codon 117 (cambio de la Ala por Val).

3.- Kuru

Enfermedad producida hasta alrededor de los años 60, entre los pobladores aborígenes de la isla Papua de Nueva Guinea, que practicaban el canibalismo como parte de ciertos rituales funerarios, y que desde luego comían el cerebro de sus muertos (sobre todo las mujeres y los niños), adquiriendo así una enfermedad neurológica llamativa, de consecuencias mortales. Desde luego, aunque nos resulte totalmente desagradable, otro caso de Enfermedad Transmitida por Alimentos (ETA).

4.- Enfermedad de Creutzfeldt - Jakob

Con cuatro variantes.

a) Esporádica: De aparición espontánea y por causas no determinadas. Es la de mayor incidencia en todos los casos descriptos de Creutzfeldt - Jakob (80 a 85 %), afecta a individuos mayores a 50 años y se caracteriza por una rápida y progresiva demencia.

b) Familiar: Ocurre en individuos provenientes de familias que presentan una mutación en el Gen determinante de la proteína normal de membrana (PrP^c), y que involucra el cambio conformacional correspondiente. Representa entre el 10 - 15 % de todas las enfermedades de Creutzfeldt - Jakob clásicas.

c) Iatrogénica: Producida accidentalmente mediante tratamientos médicos. Esta vía de transmisión de persona a persona, debida a trasplantes de córnea, introducción de electrodos, inoculación de hormonas del crecimiento y gonadotrofinas obtenidas de cadáveres de individuos infectados, fue identificada recién en 1994, y tiene una incidencia menor al 5 %.

d) Nueva variante de Enfermedad de

Creutzfeldt - Jakob (nvECJ): Causada por infección con el agente productor de la EEB a partir de la ingesta de productos cárnicos provenientes de animales enfermos: vísceras, tejido nervioso, derivados de huesos, alimentos especiales que contienen lizados de cerebro, médula ósea, hígado, timo, bazo, amígdalas, placenta y pulmón entre otros.

Esta variante afecta a adolescentes y adultos jóvenes con una edad promedio de 27 años. A la fecha hay más de 90 casos detectados en la Unión Europea, casi todos en Gran Bretaña.

Posee un perfil clínico y una progresión, que la diferencia de las demás variantes de Creutzfeldt - Jakob. Desde la aparición de los primeros síntomas neurológicos o psiquiátricos, progresivos e inexplicables, hasta el deceso del individuo, transcurre por lo general poco tiempo (4 - 6 meses). Los signos más frecuentes, están representados por un cuadro depresivo o psicosis parecida a la esquizofrenia, ataxia (inseguridad) y movimientos involuntarios que evolucionan como una enfermedad progresiva y corta hasta la muerte del paciente.

Una característica particular es que en todos los casos estudiados, los individuos afectados eran homocigotas para la metionina (Met) en el codon 129 del Gen que codifica la proteína normal de membrana celular (PrP^c), variación que favorecería la expresión de la enfermedad.

Si bien hasta aquí tenemos perfectamente caracterizadas estas dos enfermedades como Encefalopatías Espongiformes Transmisibles en general y particularmente, como Enfermedades Transmitidas por Alimentos, no obstante ello, lo que aún queda por dilucidar, además de ser medular, podría llegar a ser determinante en cuanto a la prevención y tratamiento de las mismas. Esto es, establecer definitivamente cuál es el agente patógeno

causal, cuál es la vía de diseminación seguida por el mismo una vez que ingresa al organismo y supera las barreras digestivas, hasta llegar a las células nerviosas del cerebro donde se produce básicamente el daño histológico, y conocer con mayor precisión los mecanismos moleculares involucrados.

En lo que respecta a la naturaleza del agente etiológico, existen varias hipótesis. Hasta 1980, se consideraba que todas las EETs eran causadas por la acción de virus lentos, debido a los largos períodos de incubación encontrados en la transmisión experimental de humanos a primates y de ovejas a ratones. En 1980, Stanley Prusiner, propuso la hipótesis de que el agente patógeno de todas las EETs era una Proteína, con una secuencia de aminoácidos muy semejante genóticamente a la proteína normal de membrana (PrP^c), pero diferente conformación espacial (PrP^{sc}), es decir, **un agente infeccioso sin ADN**. Aunque esta teoría, hoy por hoy es la que aparece con mayor fuerza debido al gran trabajo efectuado por Prusiner, y que le valiera la obtención del premio Nobel, quedan aún muchos puntos por resolver y el vocablo PRION, es tomado por la mayoría de los investigadores como un término operacional para designar al agente transmisible, pero sin implicancias estructurales. Existen argumentos tanto a favor como en contra de la hipótesis de que la PrP^{sc} en sí misma, constituya el agente transmisible, pero en ambos extremos de esta controversia todavía no hay ningún argumento totalmente convincente.

C. Weisman por su parte, propone un agente transmisible compuesto (holoprion), formado por la PrP^{sc} (apoprion), capaz de causar la enfermedad aún en ausencia de ADN, y un ácido nucleico (coprion), con muchas variantes, que determina las propiedades fenotípicas del agente infeccioso.

Laura Manuelidis, de la Universidad de

Yale (EEUU), afirma que existen virus que disponen de un sistema de reparación del material genético que explicaría su resistencia a las radiaciones de igual modo que la PrP^{sc}, y virus lentos que escapan al sistema inmunológico instalándose en el interior de las células.

No obstante todas estas diferencias de opinión entre los científicos, lo que está plenamente aceptado por todos ellos es la presencia en todos los casos, de determinadas estructuras proteicas que siempre están involucradas en el daño histológico producido y que son las siguientes :

PrP^c: Es la proteína normal presente en la estructura de la membrana celular de distintas células del organismo, como linfocitos, células del tejido nervioso y particularmente en mayor proporción en las neuronas cerebrales. El Gen que codifica la isoforma normal de esta proteína se encuentra ubicado en el brazo corto del cromosoma 20 en los seres humanos. Se trata siempre de una pequeña proteína constituida por aproximadamente 200-250 aminoácidos (PM 27 a 33 KDa), globular, cuyo plegado produce en principio una conformación estable. Cuando las proteínas globulares poseen uno o más cambios en la secuencia de aminoácidos que constituyen su estructura primaria como consecuencia de mutaciones, modificaciones químicas, cambio en su ambiente u otros factores tal vez aún desconocidos, se produce un cambio conformacional de las estructuras secundaria y terciaria, que les modifica sus propiedades, de esta forma pueden cambiar su sensibilidad a la acción de las proteasas, tornarse más resistentes a distintos tratamientos físicos, aumentar su tendencia a agregarse entre sí y depositarse como placas amiloides, y fundamentalmente ya no cumplen su función biológica.

En realidad, la PrP^c, es una sialoglicopro-

teína unida a la membrana celular, por medio de una molécula de anclaje, que es el Glicofosfatidil Inositol (GPI).

Los análisis de Espectroscopia Infrarroja y Dicroísmo circular, indican que esta proteína normal es altamente helicoidal (3 zonas alfa hélice - 42 % de la molécula), casi no presenta estructura en hoja plegada (apenas una zona de dos hebras - 3 %). Todos los estudios coinciden en que el núcleo de la molécula está integrado por 3 zonas alfa hélice y 1 corta de hoja plegada, y el resto de la molécula es desordenado y muy variable.

Muchos estudios sugieren además, que esta proteína tendría como función fijar Cu y participaría en su transporte al interior celular y metabolismo. Esta hipótesis es fascinante, ya que las proteínas fijadoras del Cu, Superóxido dismutasa, Monoamino oxidasa y la proteína precursora amiloidea han sido implicadas en la patogénesis de la esclerosis lateral amiotrófica familiar, el mal de Parkinson y el mal de Alzheimer.

Las cadenas de oligosacáridos unidas al N del grupo amino terminal, actuarían como bloqueando o protegiendo el cambio conformacional, y agregarían otro nivel de complejidad aumentando la diversidad de PrP^{sc}, ya que se estima que existen más de 400 glicoforamas diferentes de PrP^c. DeArmond y su equipo de investigadores, demostraron que las regiones diferentes del cerebro sintetizan sus propios conjuntos singulares de glicoforamas de PrP^c, y que por ejemplo las regiones homólogas entre hamsters y ratones manifiestan glicoforamas específicas de la especie animal. Por lo tanto, los grupos de carbohidratos influirían en las interacciones PrP^c y PrP^{sc} y también en la replicación de la PrP^{sc}, ya sea por interacción directa en el reconocimiento de proteínas o mediante la modulación de la estructura, la dinámica y la estabi-

lización de las mismas.

La presencia del Glicofosfatidil Inositol (GFI) como molécula de anclaje a la membrana, es esencial para que se produzca el cambio conformacional y el daño histológico correspondiente. La PrP^c, como cualquier proteína normal, biológicamente activa, posee una vida media, al final de la cual es degradada por las proteasas en los lisosomas. Se dice por lo tanto, que la PrP^c normal es sensible a las proteasas. La ausencia de PrP^c normal en la membrana neuronal evita la producción de la enfermedad nvECJ, como se prueba en animales de laboratorio.

PrP^{sc}: Es una isoforma de la proteína normal de membrana que, debido al cambio en alguno de los aminoácidos de la secuencia primaria correspondiente a la proteína normal PrP^c, presenta una conformación distinta, es decir, cambios en su estructura secundaria y terciaria, que implican un aumento en la estructura de hoja plegada (30 % alfa hélice y 43 % hoja plegada), que a su vez se traduce en un aumento de la tendencia a la agregación con otras moléculas, un incremento de la resistencia a determinados tratamientos físicos (temperaturas elevadas y radiaciones), y parcialmente resistente a la degradación por acción de las proteasas naturales.

Esta es considerada por S. Prusiner, como el verdadero agente infeccioso PRION.

La formación de PrP^{sc}, por cambio conformacional de la proteína normal de membrana PrP^c, ocurre después que la PrP^{sc} infectante alcanza la membrana plasmática. Kaneko y su equipo han demostrado que la producción eficiente de PrP^{sc} está asociada con la unión de la proteína infectiva PrP^{sc} al Glicofosfatidil Inositol (GFI). Está probado además, que la ausencia de GPI de anclaje impide la multiplicación de PrP^{sc} por conversión de la PrP^c normal presente en la membrana.

PrP²⁷⁻³⁰: Núcleo proteico resistente a las proteasas: Es el corazón de la proteína PrP^{sc}, la estructura que queda luego de la acción de las proteasas. Es decir, que presenta algunos aminoácidos menos (PM muy parecido a las dos moléculas proteicas anteriores 27 - 30 KDa), lo cual determina otra modificación de la conformación, que ahora se traduce en un incremento aún mayor de estructura secundaria en hoja plegada (21 % alfa hélice y 54 % hoja plegada) y esto implica una alta tendencia a la agregación con formación de depósitos amiloides. Estas estructuras, son más resistentes aún a los distintos tratamientos físicos, no pueden ser degradadas por ninguna proteasa natural y por lo tanto se acumulan y dañan el tejido cerebral.

Factores auxiliares para la conversión de PrP^c en PrP^{sc}: La conversión de proteína normal PrP^c a proteína anormal infecciosa PrP^{sc}, implica un cambio conformacional, que hasta puede producirse en un tubo en ausencia de células, sólo por contacto entre la proteína infecciosa y proteínas normales de membrana celular de neuronas de distintos animales de laboratorio, pero la eficacia de esta conversión es relativamente baja. Debido a esto, se ha propuesto que a nivel celular, posiblemente intervengan cofactores o chaperones que podrían facilitar el proceso.

Se postula la existencia de una Proteína X, que no ha sido aislada todavía, como la encargada de modular las interacciones entre PrP^c y PrP^{sc}, posiblemente cerca del grupo amino terminal, por unión a un determinante antigénico discontinuo de la PrP^c y a otro determinante antigénico contiguo de la PrP^{sc}. Para algunos investigadores esta conversión ocurre no solo en el retículo endoplásmico sino fuera de él, como ocurriría en el caso de ciertas enfermedades priónicas hereditarias,

en las que la neurodegeneración tiene lugar en ausencia de acumulación de PrP^{sc}.

Debemos agregar ahora, al armado de este especie de rompecabezas, el camino probable seguido por el agente infeccioso, en el caso particular de la nvECJ y que aún no ha sido probado.

La ingesta de productos cárnicos, provenientes de animales enfermos de EEB, implica la probabilidad de que nos contagiemos con el agente infeccioso. Esa probabilidad está determinada por varios factores: la cantidad de agente infeccioso que incorporamos por vía digestiva y cierta predisposición genética, relacionada con la semejanza encontrada entre las secuencias de aminoácidos que determinan la estructura primaria, tanto de la proteína infecciosa productora de la EEB, como de la PrP^c presente en el individuo que ingiere el producto cárnico de un animal enfermo con EEB. Cuanto más se parezcan las secuencias primarias de PrP^{sc} infecciosa y la de PrP^c del huésped, más probable será que adquiera la nvECJ. Se ha comprobado, además, que las semejanzas entre las regiones centrales de ambas moléculas es más determinante que la de otros segmentos.

Todas las proteínas de nuestra dieta son descompuestas en sus aminoácidos constitutivos a través de la digestión, para incorporarse luego a la nueva síntesis proteica u otras rutas metabólicas. Con el agente infeccioso de la EEB ocurre lo mismo, pero siempre es probable, como ocurre con otros agentes infecciosos (bacterias, parásitos y virus), que algunas moléculas escapen a esta barrera inicial y lleguen al intestino. En el intestino, el agente productor de la EEB (PrP^{sc} exclusivamente?), podría ser absorbido por las placas de Peyers (parte del tejido linfóide asociado a la mucosa, donde entrarían en contacto con los linfocitos encargados de transportarlos a otros tejidos linfáticos, como ganglios linfá-

ticos, bazo y amígdalas, donde a su vez podría replicarse. A través de la inervación de estos sitios, el agente infeccioso puede acceder a los nervios e iniciar el ascenso retrógrado por el axón hacia la médula espinal y finalmente llegar al cerebro. Para que todo esto sea posible, el Gen de la PrP^c normal debe expresarse no sólo en la membrana celular de las neuronas del Sistema Nervioso Central, sino también en la de las células del Sistema Linfático, neuronas periféricas, astrocitos y otras células gliales.

Ya en tejido cerebral, el agente infeccioso (PrP^{sc} de EEB ?) es captado por la neurona o células de la glia, y transportado a los lisosomas para su degradación. Allí se produciría el contacto directo o mediado por algún chaperón, de las PrP^{sc} correspondientes a la EEB con las PrP^c normales del huésped, y las primeras inducirían un nuevo plegamiento (cambio de conformación) en las segundas. En estas condiciones las proteasas normales sólo las degradarían parcialmente hasta el núcleo PrP²⁷⁻³⁰, que a su vez se irían acumulando en los lisosomas hasta que estos estallan cuando es superada su capacidad y entonces liberan en el citoplasma su contenido. Las proteasas hidrolíticas liberadas en el citoplasma, digieren a su vez las células ner-

viosas, produciendo verdaderos huecos, y los núcleos PrP²⁷⁻³⁰ que quedan libres en el espacio extracelular se irían agregando para depositarse y formar las placas amiloides características. Este proceso volvería a repetirse sucesivamente en las células adyacentes, hasta el compromiso final del tejido cerebral y muerte del paciente enfermo.

Si bien, la aparición de la EEB en el ganado bovino alimentado con productos cárnicos contaminados con Priones, parece bastante lógica debido a la semejanza existente entre partes de las secuencias de aminoácidos correspondientes a las estructuras primarias de las PrP^c normales de ovinos y bovinos, tal semejanza no se observa entre las proteínas de membrana de los bovinos y humanos. Sin embargo, se han descubierto dos pares de sustituciones que son comunes en los bovinos y en el hombre, que explicarían el contagio a partir del ingreso del agente productor de la EEB en el organismo humano. Estas sustituciones de la Tyr por His en la posición 155 del Gen de la PrP^c y la de Asp por Ser en la posición 143, seguramente tendrán su significado biológico, pero además, predisponen a los seres humanos a contraer esta enfermedad de los bovinos.

BIBLIOGRAFÍA

- BROWN, D. R., QIN. K., HERMS J.W., MADLUNG A, et. Al. *The cellular prion protein binds copper in vivo* en *Nature*, 1997, n° 390, p. 684 - 687.
- BROWN, D.R., SCHMIDT, KRETZSCHMAR, H.A. *Effects of copper on survival of prion protein knockout neurons and glia* en *Journal Neurochem*, 1998, n° 70, p. 1686 - 1693.
- CAUGHEY, B, CHESEBRO B. *Prion protein and transmissible spongiform encephalopathies* en *Trends Cell Biol.* 1997, n° 7, p. 53 - 59.
- CHESEBRO Bruce. *BSE and Prions : Uncertainties about the agent* en *Science*, 1998, n° 279, p. 42 - 43.

DAGGETT, Valerie. *Structure-function aspects of prion proteins* en *Current Opinion in Biotechnology*, 1998, n° 9, p. 359 - 365.

FAKITSA, V., SOFRONIADOU, K. *Creutzfeldt - Jakob Disease and blood transfusion. A review* en *The Journal of the Hellenic Society of Haematology*. Haema 1999, 2 (1), p. 12 - 17.

HILL, A.F., DESBRUSLAIS, M., JOINER, S., et Al. *The same prion strain causes vCJD and BSE* en *Nature*, 1997, n° 389, p. 448 - 450.

PRUSINER, Stanley. *Molecular biology of prion disease* en *Science*, 1991, n° 252, p. 1515 - 1522.

PRUSINER, Stanley. *Molecular biology and pathogenesis of prion disease* en *Trends Biochem Sci*, 1996, n° 21, p. 482 - 487.

PRUSINER, Stanley. *Prion Diseases and the BSE Crisis* en *Science*, 1997, n° 278, p. 245 251.

WILL, R.G. - IRONSIDE, J.W. - ZEIDLER, M. et. Al. *A new variant of Creutzfeldt - Jakob disease in the U.K.* en *Lancet* 1996, n° 347, p. 921 - 925.