

¿PUEDE SER LA LECHE UNA VÍA DE TRANSMISIÓN DE PRIONES?

Ana María Soto Carrión

Tutor: Esperanza Gómez-Lucía

Departamento de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria, U.C.M. 28040 Madrid.

¿Qué son las EETs?

Las encefalopatías espongiformes transmisibles (EETs) son un grupo de enfermedades que causan degeneración del sistema nervioso central (SNC) de los individuos, dando lugar a cuadros de tipo nervioso. La etiología de este grupo de enfermedades es controvertida, aunque muchos autores consideran que están producidas por una proteína infecciosa, idéntica en estructura primaria o secuencia aminoacídica a otra celular (PrP^C), pero diferente en su estructura terciaria o espacial. La transmisión puede ser tanto horizontal como vertical y, en algunos casos, existen factores genéticos implicados. Afectan a un amplio abanico de especies animales. Las principales EETs se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Principales EETs

Nombre de la enfermedad	Hospedador natural	Proteína prion	Abreviatura
Scrapie	Oveja y cabra	scrapie	PrP ^{Sc}
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	Ser humano	Prion CJ	PrP ^{CJD}
Encefalopatía espongiforme bovina	Bóvidos	Prion BSE	BovPrP ^{Sc} o PrP ^{BSE}
Encefalopatía espongiforme felina	Felinos	Prion FSE	FePrP ^{Sc}

Las EETs se caracterizan por un período de incubación muy largo, de meses o años. Los mamíferos poseen la proteína prion normal pero tras la ingestión de alimentos contaminados con PrP^{Sc}, el prion patógeno transforma la proteína normal, modificando su estructura terciaria y volviéndola patógena, causando así una degeneración amiloide.

¿Qué es la enfermedad de las vacas locas?

Es el nombre común de la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB, BSE en su abreviatura inglesa). Esta enfermedad afecta al ganado bovino, causando una degeneración

del sistema nervioso del animal, con un período de incubación muy prolongado, próximo a los 5 años.

Esta EET surgió en Inglaterra en la década de los ochenta, pero actualmente está distribuida por todo el mundo. Debido a la elevada incidencia que alcanzó la EEB, fue necesario establecer una serie de medidas drásticas con el objeto de erradicarla. Según la hipótesis más en boga, la enfermedad surgió en la década de los 80, tras una crisis energética por la que se rebajó la temperatura de tratamiento para obtener harinas de origen animal, impidiendo alcanzar la temperatura adecuada, permitiendo la persistencia de las proteínas priones en los productos alimenticios. Sin embargo, hoy en día se piensa que aunque no se hubiera rebajado la temperatura, los priones hubieran resistido el antiguo tratamiento y persistido en las harinas de origen animal. Al ser ingeridos por vacas habría dado comienzo a la hasta entonces desconocida enfermedad (Capobianco et al., 2007). Para restringir la difusión de las EETs se tomaron una serie de medidas que siguen manteniéndose en la actualidad. Se basan en los siguientes aspectos:

- sacrificio y destrucción de animales enfermos
- comunicación de la enfermedad a las autoridades sanitarias
- prohibición de las harinas de rumiantes en alimentos animales.

¿Qué es la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob?

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una encefalopatía espongiiforme que afecta a los seres humanos. Se ha demostrado que las personas que han ingerido alimentos de origen vacuno infectados por proteína prión patógena desarrollan una ECJ atípica con un curso algo más lento que la ECJ, y que afecta a personas mucho más jóvenes (media de 30 años en vez de 65 años), por lo que se ha dado en denominar “nueva variante de la ECJ” (nvECJ). La sintomatología que acompaña a esta enfermedad neurodegenerativa se muestra en la Tabla 2. Además de por ingestión de productos cárnicos contaminados, otras EET en el hombre son el kuru, antiguamente presente en la tribu Foré de Nueva Guinea, adquirido por prácticas de canibalismo ritual, así como la ECJ adquirida por prácticas iatrogénicas (transplante de material a partir de personas enfermas o por uso de material quirúrgico contaminado), o de forma esporádica, por una mutación somática de tipo familiar.

Las encefalopatías espongiformes transmisibles no se transmiten fácilmente a otras especies gracias a la barrera natural existente, que exige que las proteínas patógenas tengan que adaptarse al nuevo hospedador. La incidencia de la nvECJ ha sido inferior a lo que se esperaba en un principio, puesto que incluso en el año 2001, pico de la enfermedad, ni siquiera hubo 30 personas diagnosticadas (Figura 1). El pico correspondiente a la EEB tuvo lugar en el año 1992, de lo que se deduce que la incubación en el hombre es de alrededor de 8-10 años. Parece que nos encontramos en la fase descendente de tanto en la EEB como en la nvECJ, por lo que se debe moderar la alarma que se transmite (Figura 1).

Tabla 2. Sintomatología de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

demencia
ataxia
rigidez muscular
dolor de cabeza
cansancio, sueño e inapetencia
cambios de conducta
falta de coordinación muscular e insensibilidad táctil

Las lesiones se aprecian en el SNC y su diagnóstico presuntivo se puede realizar a través de un encefalograma, análisis de líquido cefalorraquídeo y resonancia magnética. El diagnóstico definitivo es post-mortem.

MERs

Los materiales especificados de riesgo o MERs son aquellos donde se ha detectado proteína prión en vacas y ovejas infectadas, y por tanto, tienen más probabilidad de que la PrP patógena alcance mayores concentraciones aunque no se realice un diagnóstico de EET. Las distintas normativas exigen que se retire del mercado los MERs para proteger a los consumidores.

Por las graves repercusiones de la enfermedad, la UE dictó varias Decisiones por las que se propone una lista de MER para ser considerada por los distintos países (2000/418/CE), se prohíbe la exportación del Reino Unido de vacas vivas o carne de vacuno (96/239), y se enuncia la definición de MER, incluyendo, como materiales especificados de riesgo, el

cráneo, los ojos, encéfalos, amígdalas y médula espinal en bovino mayor de 12 meses. En caprino y ovino, además de los descritos anteriormente, también lo es el bazo (97/534).

Todos estos MER se deben destruir utilizando un tratamiento térmico que conlleve la incineración de los mismos. A efectos prácticos, en algunos países europeos los intestinos procedentes de bovinos de más de 24 meses se tiñen de azul para poder identificarlos fácilmente y que no se mezclen con los de otros animales.

En España, la actual legislación incluye los siguientes MER (Administración General del Estado, 2001):

- En bovino mayor de 12 meses: cráneo con ojos y encéfalo, amígdalas, médula espinal
- Bovino de cualquier edad: intestino del duodeno al recto.
- Ovino y caprino mayor de 12 meses: cráneo (ojos y encéfalo), amígdalas y médula espinal
- Ovino y caprino de cualquier edad: bazo

Proteína Prión en la leche

Existen numerosos estudios que muestran que la transmisión de los priones se realiza a través de la ingestión de productos contaminados con la proteína patógena, que como se mencionó anteriormente, alcanza una mayor concentración en los productos considerados MER. Dentro de la lista de dichos alimentos no se encuentra la leche ni el músculo. Sin embargo, en revistas de divulgación científica poco contrastadas se ha publicado que existen en los comercios tetra bricks de leche homogeneizada y pasteurizada que contienen la proteína prión patógena.

En controversia con respecto a lo anterior, se han publicado distintos estudios científicos indicando que la EEB no se transmite a través de la leche de vaca, aunque ésta proceda de vacas enfermas con encefalopatía espongiforme. No obstante, como medida cautelar, tras la aparición de casos de personas con nvECJ, se prohibió la venta de los productos o materias primas procedentes de animales infectados con dicho agente. A pesar de la inquietud general sobre la posible infecciosidad de la leche, hay pocos estudios sobre la relevancia de la leche en la transmisión de las EETs. Casi todos ellos concluyen que la leche en general presenta un nivel de riesgo despreciable en este sentido. A continuación se detallan algunos de los trabajos realizados.

a) Presencia de proteína prión en la leche.

Dado que la leche es un fluido orgánico rico en leucocitos, células que se ha visto que vehiculan PrP, podría ser una fuente de contagio. Sin embargo, el número de leucocitos, aun asumiendo que estuvieran infectados, se eleva principalmente en dos circunstancias:

- El calostro: debido a su papel en la defensa, el calostro de los animales domésticos, es una mezcla súper concentrada de linfocitos y de anticuerpos, destinados a proteger al recién nacido de las infecciones externas y sería éste, más que la leche, la que transmitiera los priones.
- En mamitis: la leche mamítica presenta un número más elevado de leucocitos y células somáticas en general, y su ingestión podría suponer un peligro. Se ha visto que la presencia de PrP^C es muy superior en un animal con mastitis que en uno sano, y existe la hipótesis que en un animal con EET y con mamitis pueda transmitir a través de la leche la PrP^{Sc} (von Bubnoff, 2005). Se ha demostrado que el tejido mamario inflamado en ovejas enfermas con scrapie contiene priones infecciosos. Incluso parece haber una asociación entre la mamitis producida por el virus de Maedi-Visna y la presencia de PrP^{Sc} (Ligios et al., 2005). En cualquier caso, la leche mamítica nunca debería ser destinada al consumo, puesto que puede vehicular otros agentes patógenos, posiblemente de mayor trascendencia que los priones.

En ganado bovino se han realizado experimentos administrando por vía oral cerebro infectado con EEB a terneras de 4-6 meses de edad. Cuando parieron a los dos años de comenzar el experimento se analizó su calostro y leche, separando la fracción láctea rica en células somáticas. En ninguna de las lactaciones analizadas se pudo detectar proteína prión patógena (Everest et al., 2006).

Sin embargo, recientemente un laboratorio suizo dedicado al desarrollo de técnicas de detección de priones ha constatado la presencia de prión en leche procedente de las estanterías de los supermercados. Sin embargo, se trata de la proteína fisiológica, no de la mutada. Aún así y todo, el equipo investigador sugiere que su mera existencia podría significar que la leche de las vacas infectadas con el mal de las vacas locas podría contener priones de la variedad que causa la enfermedad (Franscini et al., 2006). Otro laboratorio independiente ha llegado a conclusiones similares (Maddison et al., 2006) y se plantea la pregunta alarmista de si esta PrP^C podría transformarse en PrP^{Sc}. Sus resultados no apoyan esta posibilidad, entre otras cosas, porque la proteína prión que han hallado no es exactamente

idéntica a la que se detecta en otras partes del organismo. Se ha observado en estudios recientes que la concentración de PrP^C que existe en leche, por ejemplo, de ovejas se expresa como microgramos/litro, frente a los nanogramos/litro en la leche de mujeres. En cualquier caso, es una concentración miles de veces inferior a la que se encuentra en el cerebro.

En base a todo esto, la UE y la Agencia Americana de Seguridad Alimentaria (Food and Drug Administration) concluyen que la leche bovina de vacas sanas y los productos derivados de la misma que no contengan ningún tipo de aditivo animal pueden ser consumidos sin riesgo alguno por cualquier especie animal. Esta confianza se ha revalidado recientemente (Tyshenko, 2007), y además se extiende a otras especies como las cabras (European Food Safety Agency, 2006).

b) Transmisión dentro de la misma especie.

Los estudios sobre la seguridad de la leche de vaca en lo que respecta a la transmisión de priones se han cuestionado porque estos experimentos se han realizado con ratones, en los que la proteína prión ha de saltar la barrera inter-especie de la vaca al ratón. Sin embargo, dentro de individuos de la misma especie tampoco se ha podido confirmar de forma inequívoca la posible transmisión de prión por esta ruta. Los estudios epidemiológicos realizados en la especie bovina han demostrado que los terneros nacidos de madres infectadas por EEB no presentan una incidencia significativamente superior de la enfermedad que los nacidos de madres no infectadas. El porcentaje del 5-15% superior en terneros de vacas infectadas se considera que pudieron adquirir la infección por rutas de contagio diferentes a la leche. Hasta la fecha no se ha podido demostrar a) experimentalmente la transmisión madre-hijo en ninguna especie estudiada (incluyendo los primates) (Unión Europea, 2001), ni b) por vía natural, puesto que en la epidemia de kuru tampoco parecía probable que se produjera transmisión vertical. De hecho, hay varios casos de mujeres con ECJ que dieron a luz (posiblemente por cesárea) niños que permanecen sanos, alguno de ellos incluso a los 30 años de haber nacido (Unión Europea, 2001).

c) Transmisión a otras especies: ratones.

En 1992 se publicó el caso de una mujer japonesa embarazada y afectada por ECJ esporádica. Cuando se inoculó su calostro intracerebralmente a ratones BALB/c se observó una adaptación paulatina del prión a los ratones, aunque tan sólo en el primer pase la transmisión fue por el calostro (Figura 2) (Tamai et al., 1992). Sin embargo, esta parece ser la

única evidencia sobre la infectividad del calostro, porque la Unión Europea señala la dificultad en demostrar la presencia de prión patógeno mediante el bioensayo en ratones, a los que se les inocula intracerebralmente leche o calostro de personas con kuru o ECJ o bóvidos u óvidos con EETs.

En experimentos con ratones transgénicos que expresan la proteína PrP bovina experimentalmente infectados por administración intracerebral de priones EEB no se pudo detectar prión patógeno en la leche, aunque sí que ocurrió transmisión a recién nacidos por otras vías (Castilla et al., 2005).

EEB en otras especies

El manejo intensivo de cerdos y pollos entraña muchos riesgos y tras el surgir del scrapie y la EEB se temió que pudieran padecer una EET. Afortunadamente no se ha constatado la presencia de prión patógeno en estas especies. Otra área de preocupación es la transmisión a perros y gatos por la ingestión de material contaminado con PrP^{EEB}, ya que muchos de los alimentos para las mascotas se preparan con despojos de carne y tejido nervioso de bóvidos. A pesar de esto, los perros parecen ser resistentes a las encefalopatías transmisibles, ya que aunque se han observado lesiones de necropsia que podrían estar asociadas con una encefalopatía espongiiforme, ni se ha confirmado el diagnóstico ni los datos epidemiológicos apoyan que se dé el proceso en los canes.

Sin embargo, los gatos sí que parecen ser susceptibles a los priones. La EET en gatos recibe el nombre de “encefalopatía espongiiforme felina” y fue diagnosticada por primera vez en la década de los 90. Parece tener una incidencia esporádica. El período de incubación que presenta es muy largo, al igual que el resto de enfermedades del mismo grupo, y por ello el cuadro clínico, fundamentalmente cambios de comportamiento que se agravan progresivamente y acaban con la muerte del animal, se observa en gatos adultos. No existen estudios laboratoriales lo que limita el diagnóstico precoz de esta enfermedad en los animales que la padecen, y el único diagnóstico hoy en día es relacionando la edad del animal enfermo con los signos clínicos que manifiesta. Los datos epidemiológicos sugieren que la transmisión es horizontal a partir de la comida para mascota, ya que la incidencia disminuyó a partir de los controles sobre este tipo de alimentos.

CONCLUSIÓN

Como medida cautelar se debe despreciar la leche de vacas y ovejas infectadas con EET, aunque, según la UE, la leche no se ha demostrado que sea infectiva. En cualquier caso, a la vista de los resultados epidemiológicos y de las curvas de incidencia de la EEB y de la nvECJ, se puede decir que ambas enfermedades están en fase descendente. La nvECJ no ha alcanzado las proporciones que los pronósticos parecían presagiar, por lo que la transmisión a partir del consumo de vacas locas debe ser más difícil de lo esperado. Por este motivo, aunque se haya detectado proteína prión en la leche, aunque hubiera la variedad patógena, su concentración debe ser mínima y no suficiente para producir enfermedad en el hombre.

BIBLIOGRAFÍA

- Administración General del Estado (2001) Disposiciones del Ministerio de Sanidad y Consumo relativas a la EEB (2001) Administración General del Estado. <http://www.eeb.es/pags/dispmsc.pdf>
- Capobianco C, Suardi S, Mangieri M, Miccolo C, Limido L, Catania M Rossi G, Di Fed G, Giaccone G, Bruzzone MG, Minati L, Corona C, Acutis P, Gelmetti D, Lombarda G, Groschup MH, Buschmann A, Zanusso G, Monaco S, Caramelli M, Tagliavini F (2007) Conversión of the BASE prion strain into the BSE strain: the origin of BSE? PLoS Pathogens Vol. 3, No. 3, e31 doi:10.1371/journal.ppat.003003.
- Castilla J, Brun A, Díaz-San Segundo F, Salguero FJ, Gutiérrez-Adan A, Pintado B, Ramírez MA, del Riego L, Torres JM (2005) Vertical transmisión of bovine spongiform encephalopathy prions evaluated in a transgenic mouse model. J Virol, 79:8665-8668.
- European Food Safety Agency (2006) Statement of the EFSA Scientific Expert Working Group on BSE/TSE of the BIOHAZ Panel on the health risks of the consumption of milk and milk derived products from goats. http://www.efsa.eu.int/science/biohaz/biohaz_documents/709_en.html:
- Everest SJ, Thorne LT, Hawthorn JA, Jenkns R, Hammersley C, Ramsey AM, Hawkins SA, Venables L, Flinyy L, Sayers R, Kilpatrick J, Sach A, Hope J, Jackman R (2006) No abnormal prion protein detected in the milk of cattle infected with the bovine spongiform encephalopathy agent. J Gen Virol, 87:2433-2441.
- Franscini N, Gedaily AE, Matthey U, Franitza S, Sy M-S, Bürkle A, Groschup M, Braun U, Zahn R (2006) Prion protein in milk. PLoS One 1(1):e71. doi:10.1371/journal.pone.

- Ligos C, Sigurdson CJ, Santucci C, Carcassola G, Manco G, Basagni M, Maestrale C, Cancedda MG, Madau L, Aguzzi A (2005) PrPSc in mammary glands of sheep affected by scrapie and mastitis. *Nature Medicine* 11: 1137-1138.
- Maddison BC, Whitlam GC, Gough KC (2007) Cellular prion protein in ovine milk. *Biochem Biophys Res Commun*, 353: 195-199.
- Tamai Y, Kojima H, Kitajima R, Taguchi F, Ahtani Y, Kawaguchi T, Miura S, Sato M (1992) Demonstration of the transmissible agent in tissue from a pregnant woman with Creutzfeldt-Jakob disease. *The N England J Med*, 327: 649.
- Tyshenko MG (2007) Bovine spongiform encephalopathy and the safety of milk from Canadian dairy cattle. *Vet Rec*, 160:215-218.
- Unión Europea (2001) Safety of milk with regard to TSE: State of affairs. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/ssc/out175_en.html:
- von Bubnoff A (2005) Prions suspected in milk. Sheep mammaryes shown to contain agents of fatal brain disease. *Nature Online*. Doi: 10.1038/news051031-7.

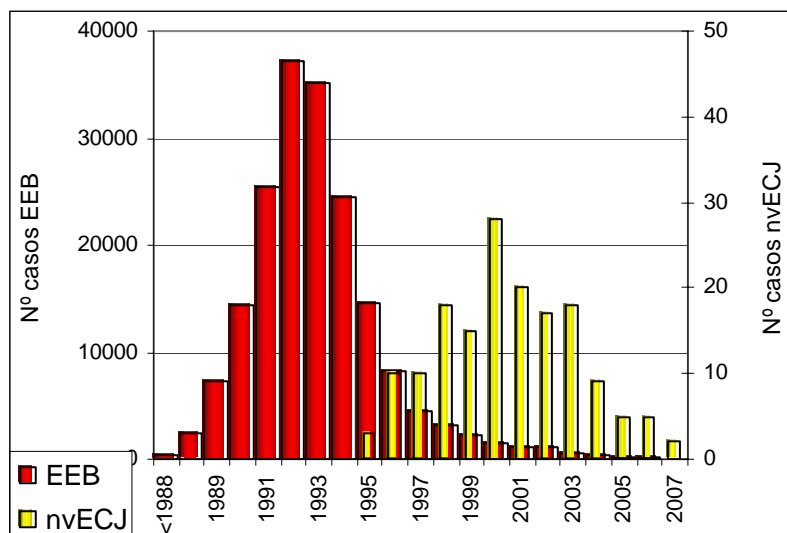


Figura 1: Evolución de los casos de encefalopatía espongiforme bovina (EEB) en el Reino Unido, y de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob en el mundo (nvECJ). Obsérvese que el máximo número de casos en un año ha sido de 37280 para la EEB (1992), y de 28 para la nvECJ (2000), así como el perfil similar de ambas curvas.

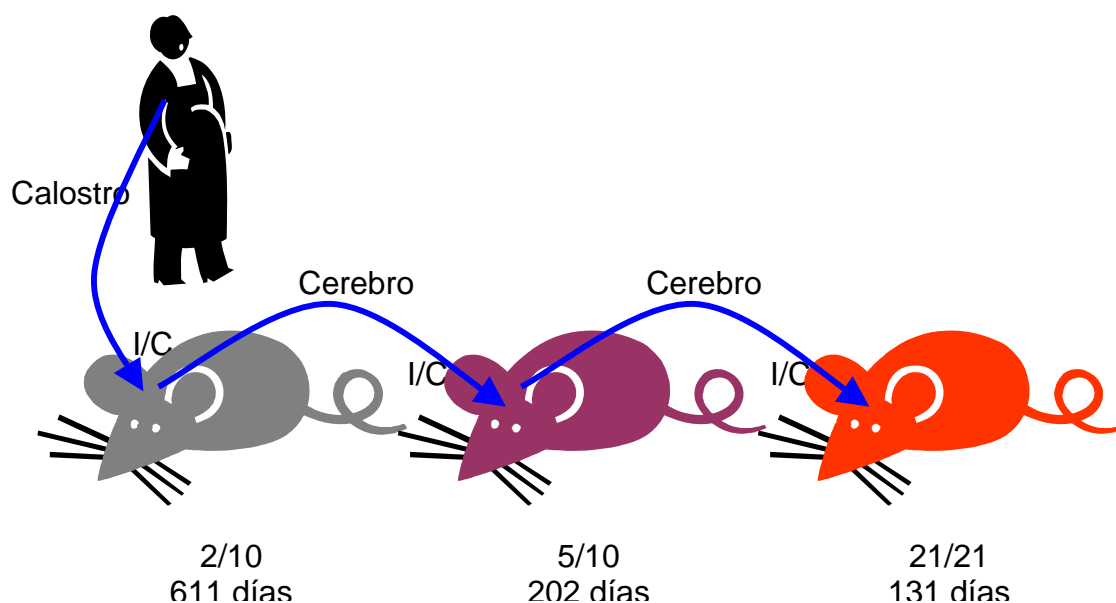


Figura 2: Experimento para comprobar la infecciosidad del calostro de una mujer con nvECJ. El calostro fue administrado intracerebralmente (I/C) a ratones BALB/c (primer pase), y de los que estaban enfermos y presentaron lesiones espongiformes se inoculó su cerebro a otros ratones (segundo pase), repitiendo el proceso hasta un tercer pase. Debajo de cada experimento se indica el número de animales que mostraron sintomatología del total que había sido inoculado, y el número de días que tardaron los síntomas en desarrollarse (adaptado de Tamai et al., 1992).