

Juan Carlos Catalán Nájera

Transmissible spongiform
encephalopathies and prions

Priones y enfermedades espongiformes transmisibles

Fecha de aceptación: septiembre 2008

Resumen

Las encefalopatías espongiformes transmisibles (*TSE*) son enfermedades raras, neurodegenerativas, letales en humanos y otros animales, las cuales se encuentran relacionadas con un agente infeccioso relativamente nuevo y único: el prión. Estas enfermedades son el resultado de la conversión conformativa de la proteína de superficie celular normal PrP^c (*prion protein*) a una forma resistente a las proteasas: la PrP^{Sc}. En humanos, las *TSE* pueden ser subdivididas en tres grupos: infecciosas, esporádicas y familiares o genéticas. En 1996, las autoridades sanitarias del Reino Unido descubrieron la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (*vCJD*, por sus siglas en inglés), considerada como la forma humana de la encefalopatía espongiforme bovina (*BSE*), y que puede ser adquirida por el consumo de productos cárnicos contaminados. En la actualidad no hay un tratamiento adecuado para detener o retrasar los daños que ocasiona, por lo que esto representa un gran desafío para la comunidad científica.

Palabras clave: *encefalopatías espongiformes transmisibles (TSE), priones, proteína PrP, encefalopatía espongiforme bovina, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob*

Abstract

Transmissible spongiform encephalopathies (*TSE*) are a group of lethal neurodegenerative diseases in humans and animals, related to a new infectious agent: the prion. These diseases are the result of a conformational change in the PrP protein into a proteases-resistant protein (PrP^{Sc}). In humans, these diseases can be divided into three groups: infectious *TSE*, sporadic *TSE* and familial or genetic *TSE*. In 1996, authorities in the United Kingdom discovered the variant of Creutzfeldt-Jakob disease, the human form of the bovine spongiform encephalopathy which can be acquired through ingestion of contaminated meat. Nowadays, there is not an effective drug to stop or delay the damages produced by prions, and this represents a big challenge for the scientific community.

Key words: *transmissible spongiform encephalopathies; prions, PrP protein; bovine spongiform encephalopathy; Creutzfeldt-Jakob disease; variant of Creutzfeldt-Jakob disease*

Introducción

Las encefalopatías espongiformes transmisibles (*TSE*) son enfermedades neurodegenerativas raras, letales en humanos y otros animales, las cuales se encuentran relacionadas con un agente infeccioso relativamente nuevo y único, el prón (proteinaceous infectious particle), por lo que también suelen nombrarse enfermedades prón y son el resultado de la conversión con-

formativa de la proteína de superficie celular normal PrP^c (*prion protein*) a una forma resistente a las proteasas, rica en hojas β (PrP^{Sc}), que es infecciosa aun en ausencia de ácidos nucleicos, por lo que los priones son pequeñas partículas infecciosas de naturaleza proteica.¹ A mediados del siglo XX, se consideraba que las *TSE* eran originadas por virus lentos, debido

Programa de maestría en ciencias de la salud con área de concentración en enfermedades infecciosas. Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública.

Avenida Universidad 655, Colonia Santa María Ahuacatitlán, C.P. 62508, Cuernavaca, Morelos, México. Dirección electrónica: 07140501@espm.insp.mx

a la gran duración de los períodos de incubación de la enfermedad, que varían de meses a años. Además, se identificó la ausencia de respuesta inmune en el huésped y se comprobó que el agente causal mantenía su infectividad frente a diversos agentes, como nucleasas, elevadas temperaturas y radiaciones de alta energía. Todos estos factores señalaban que el agente infeccioso responsable carecía de cadenas de ácidos nucleicos (DNA- RNA), con lo que se descartaba, en su momento, el origen bacteriano o viral de la enfermedad.² Las *TSE* son transmisibles por inoculación o ingestión de material contaminado por tejidos infectados. Los períodos de incubación son largos, de meses a años, y los síntomas primarios de las *TSE* en humanos son la demencia y la ataxia. Estas enfermedades se caracterizan usualmente por degeneración espongiforme del cerebro acompañada por la aparición de astrocitos activados. Una característica distintiva es la acumulación en el Sistema Nervioso Central (SNC) de fibrillas asociadas al *scrapie* (SAF) o varillas prión (*prion rods*) consistentes de formas anormales de la PrP proteasa resistente. Normalmente, la PrP es una sialoglicoproteína sensible a proteasa, usualmente anclada a membrana vía glucosilfosfatidilinositol (GPI). En las *TSE*, la PrPres es formada de la PrP normal por un cambio aparente en su conformación y estado de agregación. Estas formas anormales desempeñan un papel crítico en la transmisión y patogénesis de las *TSE*. Las formas anormales han sido denominadas PrPSc, Pr^{PrBSE}, Pr^{CJD} de acuerdo con la *TSE* particular involucrada, o más operacionalmente, PrPres, de PrP proteasa resistente. Los términos PrPc o PrPsen se refieren a la PrP normal sensible a la proteasa.¹

En la actualidad se consideran dos hipótesis acerca de la naturaleza del agente infeccioso de las *TSE*. Estas hipótesis plantean que dichas *TSE* son causadas por una proteína que se replica a sí misma (*protein only hypothesis*), o bien, que son producidas por un virus pequeño o un virino (un virus diminuto asociado a una proteína huésped, en este caso PrP), siendo la hipótesis más aceptada la *protein only hypothesis*, propuesta por el bioquímico estadounidense Stanley Prusiner, galardonado con el premio Nobel de medicina en 1997 por su trabajo.¹¹

Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (*TSE*)

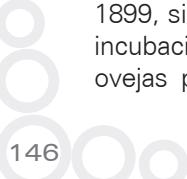
A pesar de que el *scrapie* ha sido reconocido como una enfermedad de ovejas en Europa por más de 200 años, la transmisión experimental fue reportada hasta 1899, sin embargo, el inusualmente corto período de incubación (seis meses) observado sugirió que estas ovejas pudieron haber sido naturalmente infectadas

antes de la inoculación. La transmisión fue posteriormente, confirmada por Cuille y Chelle, quienes tiempo más tarde demostraron la naturaleza filtrable del agente.¹ Cuando las *TSE* humanas, tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) y el síndrome de Gerstmann-Sträusler-Scheinker, fueron descritas, se pensaba que estas enfermedades no eran transmisibles. La descripción del kuru en tribus de Nueva Guinea a finales de los años cincuenta y la observación por Hadlow de las similitudes entre la patología del kuru en humanos y el *scrapie* en ovejas llevaron a la transmisión exitosa del kuru y posteriormente de la CJD de humanos a chimpancés y otros primates por Gadjusek y sus colaboradores.^{2,3}

Por lo tanto, las *TSE* o enfermedades prión, son neurodegenerativas y afectan a los humanos, así como a una amplia variedad de especies animales salvajes y domésticas. La característica bioquímica central de las enfermedades prión es la conversión de la PrP normal (PrPc) a una forma anormal, una isoforma patogénica incorrectamente plegada llamada PrPSc (denominada Sc por *scrapie*, que representa la enfermedad prión protípico). Las enfermedades prión son transmisibles por inoculación o ingestión de tejidos u homogenizados infectados, y su infectividad está presente en altos niveles en cerebro u otros tejidos del sistema nervioso central (SNC), y en niveles ligeramente más bajos en tejidos linfoides incluidos el bazo, ganglios linfáticos, medula ósea y sangre.¹ En humanos, las *TSE* pueden ser subdivididas en tres grupos: infecciosas, esporádicas y familiares. Las enfermedades de estos tres grupos pueden ser transmitidas a primates por ingestión o inoculación de tejido cerebral.³

TSE transmisibles/iatrogénicas

El grupo de las *TSE* transmisibles/iatrogénicas consiste en el kuru, la CJD iatrogénica (*iCJD*) y la variante de CJD (*vCJD*). Para el Kuru y la *iCJD*, es claro que los pacientes han sido expuestos al agente de la *TSE* por contacto con tejido cerebral o extractos contaminados por el agente *TSE*. En el kuru, esto ocurre durante el manejo de tejido cerebral de pacientes (generalmente familiares) quienes murieron de kuru. La *iCJD* generalmente se produce por trasplante de córnea o tejido dural de pacientes con *TSE*, o por neurocirugía usando instrumentos contaminados no esterilizados. La *iCJD* también ha sido diagnosticada después de la inoculación de hormona del crecimiento extraída de pacientes con *CJD*. No se relaciona con mutación en el gen que codifica la proteína PrP.^{1,2}



Variante de la CJD (vCJD)

En 1996, las autoridades sanitarias del Reino Unido descubrieron la *vCJD*, considerada como la forma humana de la encefalopatía espongiforme Bovina (*BSE*). Esta enfermedad no está asociada con mutaciones en el gen PrP. La *vCJD* puede ser distinguida de la *sCJD*, forma usual de *TSE* humana reconocida mundialmente durante décadas por la temprana edad de ataque, ausencia de cambios significativos en el electroencefalograma (*EEG*) (típicamente encontrados en la *CJD*) y por características neuropatológicas distintivas. La presentación clínica predominante incluye síntomas psiquiátricos incluidos cambios en el comportamiento, ansiedad, depresión y aislamiento. Más tarde, en el curso de la enfermedad, aparecen perturbaciones en la memoria, lo cual progres a deterioro de la capacidad cognitiva y finalmente mutismo acinético. La neuropatología muestra cambios espongiformes, pérdida neuronal y astrogliosis con predominio en el ganglio basal y en el tálamo. En suma, se encuentran placas amiloideas que contienen PrPres a través del cerebro y el cerebelo, y estas placas están a menudo rodeadas por vacuolas que incrementan la inusual característica morfológica de "placa florida". El rango de edad inusual de aparición de la enfermedad en pacientes con *vCJD* y su patología distintiva sugirió que representaban una nueva *TSE* clínica, además, la ocurrencia inicial de estos pacientes en el Reino Unido, marcó una asociación con la *BSE* del ganado. Los experimentos de laboratorio subsecuentes indicaron una fuerte similitud entre la *BSE* y la *vCJD*. Basándose en estos datos, muchos investigadores coincidieron que la *vCJD* representa la expansión de la *BSE* del ganado a humanos. Debido a que no hubo asociación de exposición ocupacional de los pacientes con *vCJD* con ganado, es probable que la expansión haya ocurrido a través del consumo de productos cárnicos contaminados. Un punto de preocupación es que algunos individuos expuestos a *BSE* podrían ser portadores asintomáticos de la infección, y estas personas representan un riesgo de transmisión otros, especialmente por vía sanguínea.¹

TSE esporádicas

Esta enfermedad ocurre con una incidencia de uno en dos millones de personas en escala mundial. No hay asociación con un alelo mutante PrP, ni hay evidencia epidemiológica por exposición al agente *TSE* a través del contacto con animales o personas con *TSE*. Sin embargo, la heterocigocidad (Met/Val)

en el codón PrP 129 parece estar asociada con un riesgo bajo de *sCJD*. En el presente, los medios de adquisición del agente de la *TSE* en estos pacientes permanecen como un misterio. Las hipótesis actuales incluyen la exposición a un virus aún no identificado, generación espontánea de un agente no viral a través de una mutación celular somática de PrP en cada enfermedad individual y la iniciación estocástica de formación espontánea de PrPres sin mutación de PrP. La edad de aparición es usualmente entre 50 y 70 años, pero el rango puede ser tan bajo como 16 o tan alto como 80 años. El síntoma clínico primario es usualmente demencia, la cual a menudo se presenta con disturbios cognitivos, tales como confusión, pérdida de memoria y comportamiento anormal. Esto usualmente progres a demencia severa, la cual también puede estar asociada con mioclonus, síntomas cerebelares, tales como ataxia, signos visuales, ataques, y signos piramidales y extrapiramidales. La duración clínica es corta, y termina con la muerte usualmente en un periodo de 12 meses.¹

TSE familiares

Las *TSE* familiares están asociadas con la presencia de una alteración genética autosómica dominante del gen PrP. Estas enfermedades incluyen la *fCJD*, el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (*GSS*) y el insomnio letal familiar (*ILF*). Hay variación en los descubrimientos clínicos y patológicos. La edad de inicio y la duración dependen de la mutación en la PrP involucrada. El descubrimiento clínico puede ser ataxia, demencia o anomalías relacionadas con el sueño. La enfermedad clínica usualmente comienza a una edad temprana y es de larga duración. Los hallazgos son variables e incluyen demencia, ataxia, y otras características típicas de las *TSE*.¹

Barrera de especie

Las *TSE* han sido estudiadas de forma experimental en diversas especies de animales de laboratorio, incluyendo ratones, ratas, hamsters y primates no humanos. En general, las *TSE* muestran preferencia de transmisión a las especies de origen o muy relacionadas. Una aportación de gran relevancia fue la transmisión de la *CJD* y el *kuru* de humanos a chimpancés. La transmisión a especies menos emparentadas es también posible y

parece involucrar una adaptación progresiva durante pasajes seriados en el nuevo hospedero.^{1,2}

Proteína PrP

La isoforma celular normal de la proteína prión, llamada PrP_c, es una glicoproteína de membrana abundantemente expresada en el sistema nervioso central (SNC), particularmente en neuronas. Su contraparte estructural anormalmente plegada, la isoforma amiloidogénica, denominada PrP_{Sc}, se encuentra específicamente presente en los tejidos afectados por las enfermedades prión. La mayoría de las moléculas PrP_c se localizan normalmente en la superficie celular, donde son unidas mediante el C-terminal de anclajes de glucosilfosfatidilinositol (GPI). La PrP_c es sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso (ER), y transita hacia el Golgi en su camino hacia la superficie celular. Durante su biosíntesis en el retículo endoplásmico, la PrP_c es sujeta a diversas modificaciones post-transduccionales, incluido el anclaje de un péptido señal N-terminal, adición de cadenas de oligosacáridos N-unidos en dos sitios (posiciones 180 y 196), formación de un enlace sencillo disulfuro, y unión del ancla GPI seguido del anclaje del péptido hidrofóbico al C-terminal. Estos son subsecuentemente modificados en el Golgi para resultar en cadenas tipo complejo que contienen ácido siálico y son resistentes a la endoglicosidasa H. Ciertamente, ha sido sugerido que la PrP_c puede funcionar como una molécula transductora de señales que es activada por la unión de un ligando extracelular no identificado. A pesar de que el papel de la PrP_{Sc} en el proceso de la enfermedad ha sido extensamente estudiado, la función fisiológica normal de la PrP_c ha permanecido poco clara. La vía de reciclaje endocítica seguida por PrP_c sugiere un papel para la proteína en la ingesta celular o como receptor de un ligando extracelular. Un probable ligando podrían ser los iones cobre. PrP_c une al cobre con baja afinidad micromolar, y en años recientes se ha sugerido una conexión entre PrP_c y el metabolismo del cobre y, por lo tanto, en posibles mecanismos de protección de las uniones sinápticas ante procesos oxidativos. El gen que codifica la proteína PrP se localiza, en el humano, en el brazo corto del cromosoma 20. De hecho, esta proteína se expresa en diferentes órganos del huésped, aunque ocurre una notable acumulación en células neuronales. Además, la PrP se ha encontrado en todas las especies de mamíferos, así como en algunas aves y reptiles. El gen de la proteína consta de 750 nucleótidos, lo que codifica una proteína de 250 aminoácidos. Los primeros 22 aminoácidos (en el ser

humano) constituyen lo que se denomina un “péptido señal”, el encargado de dirigir a la proteína hacia su ubicación funcional. Los 20 últimos aminoácidos de la secuencia se pierden cuando la proteína queda anclada a la membrana celular, por lo que la proteína funcional tiene un tamaño de 200 aminoácidos, tanto en la forma sensible como en la resistente a las proteasas. De la digestión parcial con proteasas de las fibrillas SAF en condiciones desnaturalizantes se ha aislado también una proteína de menor tamaño denominada PrP 27-30. Esta proteína corresponde a la eliminación de los primeros 60-70 aminoácidos de la PrP. El tamaño relativamente pequeño de la PrP ha permitido el análisis de la estructura tridimensional de su forma sensible, soluble en medio acuoso. Los primeros 90-100 aminoácidos no muestran una estructura bien definida, sino que manifiestan una elevada flexibilidad. Por el contrario, la segunda mitad de la proteína muestra una estructura mucho más definida. En ésta se observan tres hélices α y una lámina β . A diferencia de la forma celular normal, la estructura tridimensional de la forma resistente no se conoce con detalle. Su insolubilidad impide el análisis de Resonancia Magnética. Sólo se dispone de información espectroscópica de baja resolución. De acuerdo con ella, la PrP_{Sc} presenta un contenido en hélice α de 30%, y de 43% en lámina β . En comparación, PrP_c presenta 42% de estructura α y sólo 3% de estructura β ; por último, la PrP 27-30 presenta 21% de estructura α y hasta 54% de estructura β . Todos estos datos confirman la hipótesis del cambio conformacional de la PrP en el paso de su forma normal a su forma patógena.^{2, 4, 5, 6, 7, 8, 9}

Desde el surgimiento de las TSE, se han sugerido diversas teorías para explicar su origen, sin embargo, sólo dos de ellas han presentado algunos puntos que aún no han sido aprobados o descartados, por lo que se consideran importantes. Éstas teorías son: la hipótesis viral y la hipótesis de sólo proteína, propuesta por Stanley Prusiner, que es la que actualmente se considera como la más importante de las dos.¹⁰⁻¹⁵

Teoría viral

La hipótesis viral fue la primera de las tres en aparecer. Los primeros estudios realizados con el agente infeccioso obtenido de cerebros de ovejas muertas por scrapie demostraron que el agente infeccioso pasaba a través de filtros de un tamaño parecido al de los virus, pero que impedía el paso de bacterias. Este hecho hizo suponer que los agentes causales de estas

enfermedades eran efectivamente virus, y debido a su largo periodo de incubación, se les denominó virus lentos. Además, éstos presentaban una propiedad que los alejaba de los virus convencionales: la gran resistencia de estos nuevos agentes a ser inactivados por tratamientos físicos, como el calor y la radiación ultravioleta. Sin embargo, la presencia del supuesto virus nunca fue demostrada. Los defensores de esta teoría sostienen que el virus es tan pequeño que es muy difícil de aislar. Además, algunos autores sostienen que la PrP sería un receptor viral o el producto de la replicación vírica. La característica de los priónes de presentar distintas "cepas", cada una de ellas con diferentes propiedades (periodo de incubación, susceptibilidad de uno u otro animal de laboratorio, tropismo por determinada zona del cerebro), podría explicarse mediante la teoría viral, puesto que la aparición de distintas cepas es una característica típica de los virus. Otro punto a favor de esta hipótesis es que el hecho de que aunque no se haya aislado ningún virus, no invalida la hipótesis de su existencia, ya que algunas partículas víricas pueden, en determinadas condiciones, permanecer ocultas dentro de las células y estar protegidas contra el sistema inmune del huésped. Para algunos autores, el argumento de que debe descartarse que el agente infeccioso sea un virus, debido a su resistencia a las radiaciones ionizantes y ultravioleta, no es válido, de hecho, algunos virus conocidos disponen de un sistema de reparación de material genético que les permite resistir niveles de radiación similares.¹¹

Hipótesis del prión (sólo proteína)

Stanley Prusiner, premio Nobel de medicina en 1997, propuso la denominada "*protein only hypothesis*", según la cual el agente infeccioso de las TSE es una proteína que denominó prión derivado de *proteinaceous infectious particles*, resistente a la inactivación por procedimientos que modifican ácidos nucleicos. De acuerdo con la teoría de Prusiner, la proteína prión puede adquirir dos formas diferentes: una de ellas denominada PrPc de celular o PrPsen de sensible, es una proteína normal, susceptible de ser desnaturalizada mediante los procedimientos habituales; pero hay una segunda forma, un plegamiento distinto de la cadena, denominada PrPSc de *scrapie* o PrPres de resistente, que debe este nombre a su elevada estabilidad frente a muchos de los agentes que desnaturalizan habitualmente las proteínas, salvo que se utilicen condiciones extremas. Esta estabilidad se debe a que las moléculas de PrPres se unen a otras, formando

agregados filamentosos conocidos como *SAF (scrapie associated fibrils)*. Esta agregación protege a la que se considera una conformación incorrecta de la proteína del ataque de las proteasas, lo que explica su resistencia parcial a las mismas y a otros agentes desnaturalizantes. Al tratarse de cadenas proteicas, las fibrillas no son degradadas por los agentes que destruyen los ácidos nucleicos. Hasta el momento no se ha detectado ninguna diferencia o modificación química entre la secuencia de aminoácidos de la proteína del prión en sus dos plegamientos. Este hecho se subraya en ocasiones mediante la utilización del término isoforma y se habla de la isoforma normal y de la isoforma anómala o patógena, para referirse a PrPsen y PrPres, respectivamente. De acuerdo con la hipótesis de Prusiner, el contacto entre dos moléculas de proteínas del prión, una de ellas en su forma sensible y otra en su forma resistente, induce un cambio conformacional en la primera, que adquiere también la forma patógena. De esta forma, ocurre en una especie de reacción en cadena que conduce paulatinamente a la desaparición de la PrPSc. La acumulación de estas fibrillas puede originar el daño neuronal característico de las TSE.^{10, 11, 15}

Tratamiento

A pesar del importante progreso en el tratamiento experimental de las enfermedades neurodegenerativas, ninguna estrategia terapéutica ha comprobado su capacidad para curar o incluso estabilizar las TSE humanas. Los experimentos basados en la patogénesis de estas enfermedades han demostrado que los daños al sistema nervioso central son detectables mucho antes de la aparición de los síntomas clínicos. Cuando la enfermedad se manifiesta, la acumulación de PrPSc casi ha alcanzado su más alto nivel, y las lesiones neuropatológicas son tan intensas como lo son al momento de la muerte. Por lo tanto, la neurodegeneración presente al momento de la aparición clínica de la enfermedad va más allá de la terapia, y, en teoría, sólo un diagnóstico preclínico de las TSE permitiría la prevención (o el retraso) de la neurodegeneración. Decenas de fármacos han sido probados en diferentes modelos experimentales, no obstante algunas estrategias terapéuticas racionales necesitan fundamentarse en los datos relacionados con la patogénesis y sobre el conocimiento de la naturaleza del agente causal. Basadas en la información patogenética, diversas estrategias terapéuticas pueden ser propuestas. En teoría, diferentes casos pueden ser descritos: 1. Tratamiento de la enfermedad clínica o tratamiento de la enfermedad preclínica después

de la neuroinvasión: compensación de los daños neuronales/gliales, inhibición de la replicación del agente de la *TSE*. Estos fármacos necesitan cruzar la barrera sanguínea cerebral. 2. Tratamiento de la enfermedad preclínica antes de la neuroinvasión: estos fármacos no necesitan cruzar la barrera sanguínea cerebral. Estas sustancias deberán actuar sobre células inmunes o en la interacción neuroinmune. 3. Profilaxis de las *TSE*: esta estrategia involucra la generación de una respuesta inmune, específica o no, que podría bloquear la replicación del agente de la *TSE* en los tejidos periféricos. Uno de los principales desafíos de estas estrategias es romper la tolerancia inmune a la PrP.^{12,13,14}

Epidemiología

Desde 1996 se reconoce la relación entre la encefalopatía espongiforme bovina (*BSE*) y la *vCJD*. Desde 1995 hasta agosto de 2004, 147 casos humanos de *vCJD* fueron reportados en el Reino Unido, siete en Francia, y uno en Canadá, Irlanda, Italia y en Estados Unidos de América. Los pacientes de Canadá, Irlanda y Estados Unidos de América habían vivido en el Reino Unido durante un periodo de exposición clave de la población británica al agente de la *BSE*. Por año de aparición, la incidencia de *vCJD* en el Reino Unido alcanzó su punto máximo en 1999 y decayó después. Sin embargo, el patrón futuro de esta epidemia, incluida la aparición de una segunda ola de casos, permanece desconocido. Desde 1986 hasta el año 2001, más de 98% de casos de *BSE* reportados mundialmente ocurrieron en el Reino Unido, donde la enfermedad fue descrita por

vez primera. Durante ese mismo periodo, el número de países europeos que reportaron al menos un caso endémico de *BSE* incrementó de cuatro en 1993 a ocho en 1998 y a 18 en 2001. Durante el periodo 2001-2003, tres países fuera de Europa (Canadá, Japón e Israel) reportaron su primer caso de *BSE* en el interior. La proporción del número total anual de casos de *BSE* reportados mundialmente fuera del Reino Unido se incrementó en más de 25% en 2000 y en más de 55% en 2003. Todos estos datos sugieren un aumento en las medidas de control en cuanto a las importaciones de carne que se realizan entre esos países.^{9, 16, 1}

Conclusiones

A pesar de que en México no se han tenido reportes de encefalopatías espongiformes transmisibles, tanto en humanos como en animales, es indispensable estar informados y preparados para poder hacer frente de una manera eficiente a estas patologías que poco a poco se han ido extendiendo alrededor del mundo. Prueba de ello es la aparición de dichas patologías en ganado y en humanos en lugares tan distintos y distantes al Reino Unido, donde se reportaron los primeros casos de dichas enfermedades. El hecho de que se reconozca la posibilidad de infección a través de transfusiones sanguíneas, así como la ausencia de una terapéutica eficaz para detener o retrasar el avance de las *TSE*, representa un fuerte desafío para la comunidad científica y constituye un amplio campo de acción para futuras investigaciones.

Bibliografía

1. Chesebro B. "Introduction to the transmissible spongiform encephalopathies or prion diseases". *British Medical Bulletin* 2003; 66:1-20.
2. Rey-Gayo A, Calbo-Torrecilla F. "Estructura de proteínas: plegamiento y priones". *Enferm Infect Microbiol Clín* 2002; 20(4):161-167.
3. Wadsworth J, Hill A, Beck J, Collinge J. "Molecular and clinical classification of human prion disease". *British Medical Bulletin* 2003; 66:241-254.
4. Sakaguchi S. "Molecular biology of prion protein and its first homologous protein". *The Journal of Medical Investigation* 2007; 54:211-223.
5. Riesner D. "Biochemistry and structure of PrP^c and PrP^{Sc}". *British Medical Bulletin* 2003; 66:21-33.
6. Lasmézas Cl. "Putative functions of PrP^c". *British Medical Bulletin* 2003; 66:61-70.
7. Harris DA. "Trafficking, turnover and membrane topology of PrP". *British Medical Bulletin* 2003; 66:71-85.
8. Caughey B. "Prion protein conversions: insight into mechanisms, *TSE* transmission barriers and strains". *British Medical Bulletin* 2003; 66:109-120.
9. Smith PG, Bradley R. "Bovine spongiform encephalopathy (BSE) and its epidemiology". *British Medical Bulletin* 2003; 66:185-198.
10. Prusiner S. "Prions". *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95:13363-13383.
11. Pidone CL. "La teoría del prión". *Analecta Veterinaria* 2005; 25(2): 62-72.
12. Taylor David. "Preventing accidental transmission of human transmissible spongiform encephalopathies". *British Medical Bulletin* 2003; 66:293-303.
13. Dormont D. "Approaches to prophylaxis and therapy".

British Medical Bulletin 2003; 66:281-292.

14. Kuwata K, Nishida N, Matsumoto T, Kamatari YO, Hosokawa-Muto J, Kodama K *et al*. "Hot spots in prion protein for pathogenic conversion". *PNAS* 2007; 104(29): 11921-11926.

15. Liebman S. "Progress toward an ultimate proof of the prion hypothesis". *PNAS* 2002;99(14): 9098-9100.

16. CDC *Health Information for International Travel 2005-2006. Epidemiology of vCJD and BSE*, disponible en www.cdc.gov/travel/yellowBookCh4-VariantPrions.aspx