

**CMIEET**

**Comité Científico Multidisciplinar para la Investigación en  
Encefalopatías Espongiformes Transmisibles**

**Ministerio de Ciencia y Tecnología**

**OPINIÓN CIENTÍFICA:**

***INFORME SOBRE LAS POSIBLES VÍAS DE TRANSMISIÓN DE LA  
ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME BOVINA***

***(VALORACIÓN DE LOS DATOS QUE SE REFIEREN A LA TRANSMISIÓN  
HORIZONTAL)***

**Adoptada por el CMIEET en su reunión celebrada en Madrid, el 9 de Octubre de  
2001**

**Nota:**

Para la elaboración de este informe emitido por el CMIEET se han analizado y discutido datos publicados en revistas científicas.

En todo caso, se hace notar que las opiniones vertidas por el CMIEET no vinculan necesariamente al Ministerio de Ciencia y Tecnología.

## ÍNDICE

	<b>Página</b>
<b>I.</b> Resumen Ejecutivo	3
<b>II.</b> Formulación de la Pregunta	3
<b>III.</b> Antecedentes	3
<b>IV.</b> Análisis de las Evidencias Científicas	3
<b>V.</b> Conclusiones	5
<b>VI.</b> Referencias	6

## **I. RESUMEN EJECUTIVO**

Sobre las posibles vías de transmisión de la EEB, se puede resumir que hoy en día no hay evidencias de transmisión mediante leche u orina. Por otra parte, experimentos en ratones indican que el agente patógeno podría transportarse a través de algún componente sanguíneo.

## **II. FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA**

**Posibles vías de transmisión de la Encefalopatía Espongiforme Bovina: Valoración de los datos que se refieren a la transmisión horizontal**

## **III. ANTECEDENTES**

Aunque todavía es un punto oscuro de discusión, se sugiere que la EEB (encefalopatía espongiforme bovina) se inició en alguna parte del Suroeste de Inglaterra en 1970 debido al consumo de piensos que contenían harinas de carne y hueso infectadas por el agente causal de la enfermedad (Philips y col., 2000). Para explicar el inicio de la contaminación de dichas harinas se barajan dos hipótesis alternativas. Una hace uso de un primer caso de EEB en huésped bovino (esporádico, genético, etc.) (Philips y col., 2000) y la segunda hace referencia a la selección dentro de los priones ovinos de un prion tipo EEB (Scott y col., 1997).

Con el fin de erradicar la EEB y minimizar los efectos de la misma en Salud Pública se adoptaron medidas de máxima precaución. Éstas se basaron en el sacrificio de la totalidad del rebaño tras la detección y confirmación de un caso de EEB en una explotación. Esta medida de sacrificio se fundamenta en la posibilidad de que todo el rebaño haya estado expuesto al mismo tipo de alimentación (piensos que contenían harinas de carne y hueso infectadas) y, por ello, expuesto al agente patógeno. En esta presunción se deja al margen cualquier tipo de amplificación interna dentro del rebaño, ya que:

- 1) Las harinas de carne y hueso infectadas son los principales vectores del agente patógeno (prion) que posteriormente puede afectar al ser humano (Anderson y co., 1990; Will y col., 1996; Collinge, 1999).
- 2) La transmisión del agente entre individuos necesita de un contacto vehiculado. El prion se transmite por contacto directo con el material que lo contiene. Así, dentro de los vectores podrían englobarse fluidos (sangre, linfa, saliva, orina, etc.), excreciones y materiales metálicos, entre otros. Los fluidos y excreciones no están recogidos dentro de la clasificación actual de material específico de riesgo (MER) (CDC, 1997).

## **IV. ANÁLISIS DE LAS EVIDENCIAS CIENTÍFICAS**

### **IV.1. Definición de MER**

La propia definición de MER se sustenta en dos parámetros formulados con incertidumbre: la homología de EEB con scrapie y los estudios de infectividad realizados tomando como huésped cepas salvajes de ratones de laboratorio. Otros ensayos sobre modelos experimentales más adecuados, como ratones bovinizados, han

demostrado grandes diferencias en la susceptibilidad al agente causal de la enfermedad (Scott y col., 2000). Así, en la actualidad existe bastante incertidumbre sobre la validez de los mismos; la actual explotación de los modelos de alta sensibilidad podría desencadenar un conjunto de sorpresas en un período corto de tiempo.

## **IV.2. Leche**

No se ha podido demostrar infectividad en terneros ó ratones (incluyendo bovinizados) inoculados con leche o calostro procedentes de vacas infectadas (Taylor y col., 1995; Wilesmith y Ryan, 1997; Brewer, 2001).

## **IV.3. Sangre**

Experimentos realizados sobre ratones demuestran que el agente patógeno, prion, puede pasar por vía oral al tracto intestinal, del intestino a la sangre y órganos linfáticos y de éstos al sistema nervioso periférico y finalmente al sistema nervioso central (Maignien y col., 1999). Por ello se ha postulado que, en la infección prionica, la sangre y los órganos linfáticos podrían tener al menos una función portadora (Brandner y col., 1999; Raeber y col., 1999; Houston y col., 2000; Nicotera, 2001). En ganado ovino o en la infección por scrapie, los priones pueden replicar en órganos linfoides (Blattler y col., 1997). Estudios realizados en primates anticipan la ruta intravenosa como viable en la infección con priones tipo EEB (Lasmezas y col., 2001). En el caso del ser humano se han discutido las condiciones para el contagio en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) (Dobson y col., 2000). Así, se ha sugerido que el hecho de que un componente sanguíneo, el plasminógeno, se una preferentemente a la forma patógena del prión PrP<sup>sc</sup>, estabilizándola, puede indicar un cierto riesgo en la transmisión por transfusión sanguínea, por ejemplo, en el caso de la CJD (Murphy, 1999).

## **IV.4. Orina**

En un trabajo reciente, Shaked y colaboradores (del grupo de R. Gabizon, Jerusalén) indican la presencia en la orina de una isoforma de PrP parcialmente resistente a la digestión por proteinasa K y que se ha denominado UPrP<sup>sc</sup> (Shaked y col., 2001). Se ha sugerido que el origen de esta isoforma proviene de no estar digerida por las proteasas presentes en la sangre y que, debido a su pequeño tamaño, no es retenida en el riñón (generalmente se retienen proteínas de peso molecular mayor o igual a 40 kDa), pudiendo pasar a la orina donde puede encontrarse concentrada unas 120 veces sobre la concentración a la que se encuentra en sangre (Berne y Levy, 1998). Sin embargo, esta isoforma UPrP<sup>sc</sup> difiere de la PrP<sup>sc</sup> (aislada de cerebro) en su patogenicidad, según se ha demostrado tras la inoculación de ambas isoformas en cerebro de hamster. En el caso de la infección con la isoforma PrP<sup>sc</sup> de cerebro, los animales adquieren los síntomas de la enfermedad en un tiempo máximo de 80 días, mientras que ningún síntoma fue identificado tras 230 días de la inoculación de la proteína UPrP<sup>sc</sup> (Shaked y col., 2001). Así pues, en base a este resultado se sugiere que la proteína UPrP<sup>sc</sup>, aunque es particularmente resistente a la digestión proteolítica, carece de efectos patológicos (previamente se había sugerido que isoformas de PrP resistentes a proteasas, no necesariamente son infecciosas [Shaked y col., 1999]) aunque su detección haya sido utilizada como herramienta para diagnóstico. No obstante, actualmente se están realizando experimentos con el fin de determinar si es ésta la forma que se detecta en los denominados asintomáticos.

## **V. CONCLUSIONES**

En resumen y en el marco del conocimiento actual, la transmisión horizontal no es la causa principal de la amplificación de la EEB. No obstante, habida cuenta del desconocimiento existente y admitido sobre la naturaleza del agente patógeno y la posible participación de factores ambientales desconocidos, esta vía ha de considerarse con cautela.

## VI. REFERENCIAS

- Anderson, R.M., Donnelly, C.A., Ferguson, N.M., Woolhouse, M.E.J., Watt, C.J., y col. (1990) Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature* 383, 779-788.
- Berne, R.M. y Levy, M.N. (1998) *Physiology*, 4<sup>th</sup> ed.
- Blattler, T., Brandner, S., Raeber, A.J., Klein, M.A., Voigtlander, T., Weissmann, C., Aguzzi, A. (1997) PrP expressing tissue required for transfer of scrapie infectivity from spleen to brain. *Nature* 389, 69-73.
- Brandner, S., Klein, M.A., Aguzzi, A. (1999) A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie. *Transfus. Clin. Biol.* 6, 17-23.
- Brewer, M.S. (2001) Bovine spongiform encephalopathy. Food safety implications. *Adv. Food Res. Nutr.* 43, 265-317.
- Collinge J (1999) Variant CJD. *Lancet* 354, 317-323.
- Comité Director Científico de la U.E. Directiva 97/449/EC.
- Dobson, R., Fisher, M., Roeckl, C., Parizaek, P., Schwarz, H., Aguzzi, A. (2000) Binding of disease-associated prion protein to plasminogen. *Nature* 408, 479-480.
- Houston, F., Foster, J.D., Chong, A., Hunter, N., Bostock, C.J. (2000) Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* 356, 999-1000.
- Lasmezas, C.I., Fournier, J.G., Nouvel, V., Boe, H., Marce, D., Lamoury, F., Kopp, N., Hauw, J.J., Ironside, J., Bruce, M., Dormont, D., Deslys, J.P. (2001) Adaptation of the bovine spongiform encephalopathy agent to primates and comparison with Creutzfeldt-Jakob disease: implications for human health. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 4142-4147.
- Maignien, T., Lasmezas, C.I., Beringue, V., Dormont, D., Deslys, J.P. (1999) Pathogenesis of the oral route of infection of mice with scrapie and bovine spongiform encephalopathy agents. *J. Gen. Virol.* 80, 3035-3042.
- Murphy, M.F. (1999) New variant CJD (nvCJD): The risk of transmission by blood transfusion and the potential benefit of leukocyte-reduction of blood components. *Transfus. Med. Rev.* 13, 75-83.
- Nicotera, P. (2001). A route for prion neuroinvasion. *Neuron* 31, 345-348.
- Philips, N., Bridgeman, J., Ferguson-Smith, M. (2000) BSE inquiry report. Vol. 2. Science. London: Stationery Office.
- Raeber, A.J., Klein, M.A., Frigg, R., Flechsig, E., Aguzzi, A., Weissmann, C. (1999) PrP-dependent association of prions with splenic but not circulating lymphocytes of scrapie-infected mice. *EMBO J.* 18, 2702-2706.
- Scott, M.R., Groth, D., Tarzcir, J., y col. (1997) Propagation of prion strains through specific conformers of the prion protein. *J. Virol.* 71, 9032-9044.
- Scott, M.R., Supattapone, S., Nguyen, H.O., DeArmond, S.J., Prusiner, S.B. (2000) Transgenic models of prion disease. *Arch. Virol. Suppl.* 2000;(16), 113-24.
- Scott, M.R., Supattapone, S., Nguyen, H.O., DeArmond, S.J., Prusiner, S.B. (2000) Absence of disease in mice receiving milk from cows with bovine spongiform encephalopathy and scrapie. *Vet. Rec.* 136, 592-596.
- Shaked, G.M., Fridlander, G., Meiner, Z., Taraboulos, A., Gabizon, R. (1999) Protease-resistant and detergent insoluble prion protein is not necessarily associated with prion infectivity. *J. Biol. Chem.* 274, 17981-17986.
- Shaked, G.M., Shaked, Y., Kariv-Inbal, Z., Halimi, M., Avraham, I., Gabizon, R. (2001) A protease-resistant prion protein isoform is present in urine of animals and human affected with prion diseases. *J. Biol. Chem.* 276, 31479-31482.
- Wilesmith, J.W., Ryan, J.B. (1997) Absence of BSE in the offspring of pedigree suckler cows affected by BSE in Great Britain. *Vet. Rec.* 141, 250-251.
- Will, R.G., Ironside, J.W., Zeudler, M., Cousen, E., y col. (1996) A new variant of Creutzfeldt-Jacob disease in U.K. *Lancet* 347, 921-925.