

LA TEORÍA DEL PRIÓN

CL Pidone

Cátedra de Microbiología. Facultad de Ciencias Veterinarias
Universidad Nacional de Rosario

Resumen: *Las encefalitis espongiformes transmisibles son un conjunto de enfermedades que afectan al sistema nervioso central de los animales y el hombre. Los agentes causales se denominan priones y tienen características muy particulares. Sin embargo, la teoría del prión no es la única teoría que describe y explica el origen de estas enfermedades. En este trabajo se describen las diferentes teorías y se ensaya un análisis epistemológico de las mismas.*

Palabras clave: prión, teorías, encefalitis espongiformes transmisibles.

PRION THEORY

Abstract: *Transmissible spongiform encephalopathies are a group of diseases that affect the central nervous system of animals and humans. The causal agents are named priones which have particular characteristics. However, the prion hypothesis is not the only theory that describes and explains the origin of these diseases. In this review the different theories are described and an epistemologic analysis of the same is made.*

Key words: prion, theories, transmissible spongiform encephalopathies.

Fecha de recepción: 03/06/05

Fecha de aprobación: 23/08/05

Dirección para correspondencia: Méd. Vet. MSc. Claudio Luis Pidone. Avda. Ovidio Lagos y Ruta 33
(2170) Casilda. Santa Fe.

E-mail: cpidone@fveter.unr.edu.ar

INTRODUCCIÓN

Ya a mediados del siglo XX se describe al "prión", proteína infecciosa, como agente causal de las llamadas "encefalitis espongiformes transmisibles" (EET). Y aún hoy es la teoría más aceptada, a pesar de que existen otras y que contradice al dogma central de la biología, que dice que si una partícula es infecciosa debe contener un ácido nucleico (es decir, información genética). Por ello, esta teoría fue tan difícil de aceptar.

La encefalopatía espongiforme bovina (EEB) o "enfermedad de la vaca loca", el scrapie de la oveja y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), en los humanos, son algunos ejemplos de enfermedades causadas por priones. Las llamadas encefalitis espongiformes transmisibles no estaban descritas en el bovino. El scrapie, en cambio, se conoce desde hace más de 200 años, y los ingleses tomaban medidas para controlarlo sin conocer su verdadera etiología.

¿Qué son los priones? Los priones son pequeñas partículas infecciosas de naturaleza proteica que dan lugar a procesos nerviosos degenerativos conocidos como encefalopatías espongiformes transmisibles.

Esta hipótesis, que alude a una «proteína» como única causante de la enfermedad, es una hipótesis polémica que describe qué son y cómo se reproducen los priones.

El prión o proteína PrP^{Sc} proviene de la proteína PrP celular (PrP^C), una proteína normal de las membranas neuronales cuya función exacta no está demostrada. La enfermedad se produce cuando la PrP^{Sc} se acumula en el interior de las células nerviosas, apareciendo entonces lesiones degenerativas con características espongiformes. La proteína normal posee una configuración globular y por una inducción directa se obtendría la PrP^{Sc}, de configuración abierta. Parece ser que el cambio de conformación se debe a una simple modificación covalente. Ambas proteínas son codificadas por el mismo gen y poseen idéntica secuencia de aminoácidos. Sin embargo, su conformación tridimensional es distinta, en clara contradicción con el enunciado del Dogma Central de la Biología de J. Monod: «La secuencia de aminoácidos determina de manera unívoca la estructura terciaria de las cadenas polipeptídicas» (1).

Algunas encefalopatías causadas por priones se presentan de forma esporádica, o como un trastorno hereditario. Sin embargo,

otras son enfermedades transmisibles, generalmente entre individuos de la misma especie, y ocasionalmente también entre distintas especies.

La posibilidad de que esta enfermedad haya saltado la barrera interespecie, desde una especie de rumiante (oveja) a otra (vaca), deja abierta la posibilidad de que después pueda pasar al hombre, lo que la convierte en un problema de salud pública.

Pero... ¿cómo puede convertirse en infecciosa una proteína natural? ¿Cómo se explica que dentro de una misma especie pueda presentarse bajo tantas variantes? Las múltiples preguntas que permanecen sin respuesta abogan en favor de la existencia de un agente patógeno asociado. Pero éste todavía está por descubrirse.

Este trabajo no pretende realizar una revisión de todo lo relacionado a las EET. De hecho, casi no se discuten temas tan importantes como la epizootiología, la sintomatología, el diagnóstico o el control de estas enfermedades. En realidad, el objetivo de esta investigación se centró en analizar las distintas teorías que explican el origen de estas enfermedades, exponiendo sus argumentos y remarcando sus puntos a favor y en contra. Y ensayar un análisis más amplio que abarca al conocimiento científico en sí mismo.

TEORÍAS

Teoría viral

Fue la primer hipótesis en aparecer. Algunos autores consideran que los verdaderos agentes causantes de las EET serían virus. Los primeros estudiosos del tema comprobaron cómo el agente infeccioso obtenido de cerebros de ovejas muertas por scrapie o "prurito lumbar" pasaba a través de filtros de un tamaño parecido al de los virus, pero que no dejaban pasar a las bacterias. Este hecho hizo pensar que los agentes causales de estas enfermedades eran, efectivamente, virus. Y dado el largo período de incubación que presentaban todas las EET, se los llamó «virus lentos».

Además, tenían 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, que normalmente inactivan a los virus. Por eso, se los denominó «Virus no convencionales» (2,3).

Sin embargo, la presencia del supuesto virus nunca fue demostrada. Los partidarios

de esta teoría sostienen que el virus es tan pequeño que es muy difícil de aislar. Algunos autores sostienen que la PrP sería un receptor viral o el producto de la replicación vírica. Asimismo, existen indicios de que determinados virus pueden resistir más de lo que se creía a la acción de la radiación ultravioleta y otras medidas físicas.

La característica de los priones de presentar distintas «cepas», cada una de ellas con diferentes propiedades (período de incubación, susceptibilidad de uno u otro animal de laboratorio, tropismo por determinada zona del cerebro), podría explicarse fácilmente mediante la teoría viral, pues la aparición de distintas cepas es una característica típica de los virus.

Para algunos autores, el hecho de que no se haya aislado aún un virus no invalida la hipótesis de su existencia, y sostienen que las partículas víricas pueden, en determinadas ocasiones, «escondarse» dentro de las células y estar protegidas contra el sistema inmunitario y defensivo del organismo huésped.

En cambio, tal y como afirma Prusiner, un hecho que iría en contra de la existencia de un virus es la ausencia total de respuesta inflamatoria celular en los tejidos afectados (4).

Hoy en día, como veremos más adelante, la teoría del prión es la más aceptada. Sin embargo, como la hipótesis del prión no ha proporcionado respuestas convincentes a muchas cuestiones básicas, diversos investigadores retomaron la hipótesis del virus lento. Así, para L. Manuelidis, por ejemplo, el argumento de que debe descartarse que el agente infeccioso sea un virus, debido a su insólita resistencia a las radiaciones ionizantes y ultravioletas, no es válido. De hecho, existen virus conocidos que disponen de un sistema de reparación del material genético que les permite resistir niveles de radiación similares. La falta de respuesta inmune también puede ser justificada, ya que existen virus lentos convencionales que, como ya se mencionó, escapan al sistema inmune instalándose en el interior de las células.

La hipótesis vírica de Manuelidis no implica que PrP no desempeñe un papel esencial en estas enfermedades. Sin embargo, en este caso se le atribuyen funciones distintas que en la hipótesis del prión, defendida por Prusiner y sus colaboradores.

Manuelidis hace especial hincapié en varias características de los agentes infecciosos, a saber:

- La existencia de distintas cepas
- Su multiplicación exponencial
- Su tiempo de latencia prolongado
- La infección del sistema mononuclear-fagocítico.

Para los partidarios de la hipótesis vírica, la epidemia de EEB constituyó una prueba a favor: al quedar sobradamente demostrada la transmisión por vía oral, cabe preguntarse cómo resiste un agente puramente proteico la acidez y el ataque de las enzimas en el aparato digestivo. En cambio, muchos virus sí son capaces de sobrevivir a estas condiciones. Manuelidis sugiere que, como el virus de la polio, el agente infeccioso es transportado por los glóbulos blancos desde el intestino delgado hasta el bazo, en donde puede permanecer latente durante 5 a 20 años. Este razonamiento no es válido para un agente de naturaleza puramente proteica.

Ante la dificultad de aislar partículas víricas, Manuelidis argumenta que una partícula provista de un ácido nucleico y proteínas de protección puede no ser visible. Aproximadamente un año después, el equipo de Manuelidis obtuvo un gel de electroforesis con bandas que revelaban la existencia de ARN en extractos cerebrales de hámsters con CJD. Las bandas no pudieron localizarse ni en cerebros no infectados ni en las librerías genómicas, por lo que fueron consideradas probables secuencias víricas (5).

Otros autores se preguntan: ¿Un virus similar al Parvovirus B19 podría transmitir la encefalopatía espongiiforme?.

Ellos se basan en la hipótesis de que un virus podría inducir a la polimerización de una proteína normal o mutante y esto ya estaría demostrado en el Parvovirus B19 y en las células falciformes (6).

La teoría viral, en definitiva, propone la existencia de una pequeña cantidad de ácidos nucleicos y una proteína, que habría de ser la PrP^{Sc}; pero el papel del virus sería primordial.

Teoría del virino, Teoría de las Moléculas Mixtas (Holoпрiones) o Teoría unificada

Esta hipótesis postula que el agente causal de las enfermedades espongiiformes transmisibles podría ser una molécula quimérica,

constituida por una proteína codificada por el hospedador y un ácido nucleico, no codificante, propio del agente infeccioso. De esta forma, el ácido nucleico estaría protegido y camuflado por la proteína del huésped (2, 3).

C. Weissmann, en 1991, es quien propuso esta teoría, la cual sugiere que el agente infeccioso estaría compuesto por dos componentes. Uno de los componentes sería la proteína PrP^{Sc} (o "apoprión"), capaz de causar enfermedades transmisibles incluso en ausencia de ácidos nucleicos. El otro componente (o "coprión") es quien tendría las propiedades fenotípicas que definen el linaje del agente infeccioso (u "holoprión"). Esta teoría admite que el ácido nucleico puede encontrarse también como un constituyente normal en las células, siendo reclutado por el apoprión, para ser replicado por las enzimas celulares, bajo estímulo de la PrP^{Sc}. La presencia de PrP^{Sc} sería indispensable para la replicación del ARN. Y se ha propuesto que el coprión es un ácido nucleico (ADN o ARN), por ser transmisible y mutable.

Weissmann sugirió que los ácidos nucleicos que constituyen copriones potenciales están normalmente asociados a PrP^{Sc}, pero que también pueden estar presentes de manera independiente en las células de individuos no infectados. Esta hipótesis implica que los copriones no son esenciales para la patogénesis ni la propagación.

Según el modelo del holoprión, PrP^{Sc} sería capaz de propagarse por la conversión de PrP^C (o de precursores formados a partir de PrP^C) en copias de sí misma, mediante modificaciones covalentes o cambios conformacionales mediados por PrP^{Sc} o por el holoprión. Una vez que el holoprión ha penetrado en una célula, su coprión puede ser replicado por polimerasas celulares, proceso estimulado por la presencia de PrP^{Sc}. El nivel de holopriones en el citoplasma crece a medida que las PrP^{Sc} de nueva formación se van uniendo a los copriones sintetizados por las polimerasas.

En la segunda parte de su modelo de propagación, Weissmann intenta explicar por qué las preparaciones del agente infeccioso son resistentes a nucleasas y a radiaciones. Weissmann afirma que el carácter infeccioso y patogénico del holoprión radica en la proteína PrP^{Sc}, de acuerdo con la propuesta de Prusiner y sus colaboradores. Es decir, la destrucción del coprión no elimina el efecto infeccioso de un extracto de tejido contaminado. Si una molécula de PrP^{Sc} que ha perdido

su coprión original penetra en una célula, puede (pero no necesariamente) reclutar un ácido nucleico que le sirva como coprión. El holoprión resultante posee propiedades fenotípicas que difieren de las del holoprión original.

En 1994, Weissmann publica en *Science* una actualización de su modelo. En esta ocasión, sugiere que en las células neuronales normales, PrP^C es transportada hasta la superficie celular, de donde es endocitada y probablemente reciclada. Por infección de PrP^{Sc}, las PrP^C son convertidas en PrP^{Sc} en la superficie celular o en el interior de las vesículas de endocitosis. La gran estabilidad de PrP^{Sc} se presenta como el determinante de su acúmulo en la célula (7).

Quienes defienden la teoría del virino, sostienen que el ácido nucleico sería demasiado pequeño para codificar la proteína, que es un componente necesario del agente infeccioso. Y que esta proteína necesaria para proteger al genoma estaría codificada por el propio huésped. La falta de respuesta inmunológica a la infección se explicaría sencillamente por la ausencia de antígenos extraños (5).

Taxonómicamente hablando, los virinos se situarían entre los virus convencionales y los viroides.

El Nemavirus

En relación con estas dos teorías, algunos autores afirman que ya estaría demostrado que el agente causal es un virus y que contiene un genoma de ADN. Según éstos, con el microscopio electrónico se pueden observar dos estructuras morfológicas bien definidas: fibrillas asociadas al Scrapie (SAF) y partículas tubulofilamentosas semejantes a virus que fueron denominadas «Nemavirus» (NVP). Estas partículas poseerían una estructura inusual, no observada en otros virus, constituida por tres capas: una externa proteica, una intermedia de ssADN, y una más interna, también proteica, de PrP/SAF.

Siempre según estos autores, PrP^{Sc} ni es el agente ni es parte de él, y sostienen que existiría otra proteína, codificada por el ADN viral, necesaria para la conversión de PrP^C en PrP^{Sc} (3, 8).

TEORÍA DEL PRIÓN O DE LAS PARTÍCULAS PROTEICAS

En 1982, el neurólogo y bioquímico estadounidense Stanley Prusiner causó una ver-

dadera revolución al formular la hipótesis del prión (9), por dos motivos fundamentales:

1. Contradice el dogma fundamental de la biología molecular, constituido por la tríada ADN-ARN-proteína. Es decir: va en contra de la afirmación de que toda información genética sigue esa secuencia: desde el ADN hacia el ARN y luego hacia las proteínas.

2. También va en contra del dogma de que toda enfermedad infecciosa transmisible está producida por agentes que requieren material genético (ADN o ARN) para su replicación.

El equipo de Prusiner consiguió aislar extractos puros del agente infeccioso a partir de cerebros de hámster. Entonces, observaron que los métodos que degradan ácidos nucleicos no reducen el nivel infeccioso de los extractos, y concluyeron que tanto ADN como ARN estaban ausentes.

En vista de los resultados, Prusiner (nacido en 1942) (10) introdujo el término prión ("Proteinaceous infectious particle"), para diferenciar al nuevo agente infeccioso de otros agentes patógenos como virus, viroides, bacterias, hongos o parásitos. Los priones fueron definidos como partículas proteicas carentes de ácidos nucleicos (11).

Sorprendentemente, el gen codificante de esta proteína fue finalmente hallado en el lugar que los partidarios de la teoría del prión menos esperaban: en el genoma del hospedador. Pero, sorprendentemente, se descubrió que la proteína PrP presente en los organismos sanos es proteasa-sensible, mientras que la proteína PrP de los organismos afectados por la enfermedad es proteasa-resistente (5, 12).

Hoy, la idea iconoclasta de una proteína infecciosa se ha convertido casi en un dogma (1).

Hay tres rasgos principales en esta teoría. El primero es que el componente activo en los priones es una proteína anormal llamada proteína del prión (en forma abreviada, PrP). Las células animales normales tienen una forma de PrP que se llama PrP celular (en forma abreviada, PrP^C). Los animales infectados con priones tienen una PrP anormal. En el scrapie, la PrP anormal se denomina PrP^{Sc}.

La propia proteína anormal dirige la conversión de la proteína normal del huésped a la forma anormal. En otras palabras, PrP^{Sc} convierte PrP^C en PrP^{Sc}.

J.S. Griffith propuso esta teoría en 1967 para explicar cómo los priones podían reproducirse si sólo eran proteína y no tenían ácido nucleico. Él hizo esto quince años antes del descubrimiento de las PrP^{Sc} y PrP^C. Muchos, en ese momento, han llamado herética a esa teoría, porque describía la replicación de un agente patógeno sin un genoma de ácido nucleico (y los genes son ácidos nucleicos, y los ácidos nucleicos son quienes almacenan y transmiten la información genética en todos los organismos conocidos) (13).

La idea de que la estructura de una proteína puede ser inducida por la de otra proteína recuerda lo que los inmunólogos imaginaban a principios de la década del 40: se suponía que la penetración de un antígeno «moldaba» al anticuerpo correspondiente. Una hipótesis absolutamente lógica para explicar la adaptación exacta de la respuesta inmunitaria a una multiplicidad de antígenos. Finalmente, esta hipótesis demostró ser falsa, ya que la respuesta inmune está inducida por la expresión clonal de un anticuerpo ya presente en el repertorio.

La hipótesis del prión, entonces, permanece polémica porque rompe con los nuevos conceptos. Aquellos que han trabajado en este campo bajo otros paradigmas (como las hipótesis del virus o del virino) son renuentes a aceptar esta nueva teoría. Sin embargo, científicos de otros campos son más receptivos a aceptarla, y así ésta ha ganado terreno en los círculos científicos. Esta hipótesis explica mejor todas las observaciones sobre estos agentes y las enfermedades que ellos causan.

Según la teoría, a partir de una sola molécula infectante se inicia una reacción en cadena o de tipo «efecto dominó», que da lugar a un crecimiento exponencial de la cantidad de partículas de PrP^{Sc}.

Este proceso se asemeja a la proliferación de bacterias o virus; sin embargo, no es debido a que el prión se reproduzca, sino a la conversión de PrP en PrP^{Sc}, catalizada por esta última partícula (1).

En síntesis, la hipótesis del prión propone que PrP^C, espontáneamente o por contacto con PrP^{Sc}, sufre un cambio de conformación que le confiere resistencia a los procesos degradativos normales de la célula, razón por la cual se acumula en los tejidos del huésped. Este cambio conformacional requiere la intervención de una proteína del huésped, denominada "proteína X" (2, 9, 11).

Principales datos que apoyan la etiología proteica:

- PrP^{Sc} no está presente en cerebros sanos, y sí en los de animales enfermos.
- Los procesos que modifican o destruyen ácidos nucleicos no tienen efectos sobre la infectividad de los priones.
- Anticuerpos frente a PrP neutralizan la infectividad (éstos no se producen normalmente, al no existir respuesta inflamatoria).
- Cambios en la secuencia de aminoácidos de la PrP se vinculan a cambios en el período de incubación de la enfermedad.
- Mutaciones en el gen que codifica en humanos la síntesis de PrP se relacionan con el desarrollo de distintas encefalopatías espongiiformes.
- Las placas amiloideas con PrP^{Sc} son específicas de las encefalopatías espongiiformes transmisibles.
- Cultivos celulares infectados con PrP^{Sc}, producen PrP^{Sc}.
- PrP^{Sc} se sintetiza más lentamente que PrP^C, y se acumula principalmente en el interior celular, o extracelularmente en forma de placas amiloideas (1).

Por el otro lado, el principal problema de la teoría del prión es explicar cómo las deformaciones de un sólo tipo de molécula puede dar origen a cerca de 20 cepas diferentes de scrapie (14).

Aunque hay muchas evidencias de la validez de la hipótesis del prión, no existe aún una prueba de que la actividad infecciosa se produzca solamente por una proteína. El experimento ideal consistiría en lograr que una proteína pura, preferiblemente recombinante, se plegara a la forma resistente *in vitro*, y que esta proteína resistente originara nueva proteína *in vivo* (9).

La teoría viral (sea un virus aún desconocido o el Nemavirus propuesto por H. Narang) permite definir a las proteínas priónicas como productos de la enfermedad, y no como la causa de ésta, tal como lo propone Prusiner (4).

TEORÍA CRISTALINA

Esta teoría intenta explicar cómo se multiplican los priones, y postula que, al ser PrP^C una proteína altamente hidrofóbica, podría en un momento dado cambiar de fase para formar un cristal PrP^{Sc} infectivo, que sería responsable de la resistencia a la degradación enzimática. Este cristal actuaría a modo de núcleo de germen o núcleo al que se incorporarían nuevas moléculas idénticas.

El cristal podría romperse, quedándose dentro o fuera de la célula, y dando origen a nuevos núcleos de crecimiento, lo que explicaría la ampliación de PrP^{Sc} sin necesidad de ácidos nucleicos (15).

TEORÍA DE LA INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADOS

Mark Purdey, un granjero ecológico de Somerset, fue quien sospechó que la EEB tenía sus orígenes en una intoxicación con un antiparasitario organofosforado. Se trata de un insecticida que se rocía sobre la espalda del animal a lo largo de la columna vertebral y que se absorbe a través de la piel.

Purdey empezó a investigar su teoría con mayor insistencia al observar la total similitud de síntomas que existe entre la EEB y la intoxicación crónica por organofosforados. Esta teoría sostiene que los priones normales están diseñados por el organismo para protegerle de los ataques oxidativos de ciertas sustancias químicas que han sido activadas por agentes perniciosos, como la luz ultravioleta. Y considera que si los priones son expuestos a poco cobre y mucho manganeso, se distorsionan y pierden su función.

Purdey sostiene que el organofosforado, al ser aplicado sobre la columna vertebral del animal, absorberse a través de la piel y pasar al interior del organismo, retiene y secuestra el cobre. Luego, sería la alimentación con suplementos de harinas animales en las que intervienen los restos de gallinas alimentadas con altas dosis de manganeso (para aumentar su producción de huevos) lo que habría hecho el resto.

Desde un principio, sus investigaciones han sido muy criticadas (16, 17).

POSTULADOS DE KOCH

En el siglo XIX, el bacteriólogo alemán Robert Koch (1843-1910) (10), enunció una serie de condiciones que un agente infeccioso debía cumplir para ser considerado "causa" de una determinada enfermedad. Estos enunciados se conocen como "Postulados de Koch" y han servido como guía para el estudio de las enfermedades transmisibles.

Los enunciados de los postulados de Koch son:

- El agente se debe encontrar siempre en caso de enfermedad
- El agente puede ser aislado en medios de cultivo artificiales
- La enfermedad puede ser reproducida

en un animal de laboratorio empleando un cultivo puro

- El agente puede ser aislado, en cultivo puro, a partir de un animal de laboratorio infectado experimentalmente.

A través de los años, estos postulados mostraron tener serios inconvenientes para explicar la génesis de muchísimas enfermedades infecciosas, fundamentalmente virales (18).

Además, los priones son tan pequeños que aún no han podido visualizarse, ni siquiera con el microscopio electrónico, que permite visualizar a los virus más pequeños (la microscopía electrónica revela los acúmulos de proteína fibrilar característicos de estas enfermedades, pero no al agente en sí mismo) (13).

De hecho, las EET no satisfacen los postulados de Koch, fundamentalmente porque los agentes no pueden ser aislados en cultivo puro.

Por ello, y dado que estas infecciones imponían un modelo diferente, Johnson y Gillis propusieron tres nuevos criterios para poder incluir también a estas nuevas enfermedades:

- La enfermedad debe transmitirse experimentalmente a animales o recuperarse el agente en cultivo celular

- Debe lograrse la transmisión del proceso clinicopatológico utilizando material filtrado o diluciones seriadas para lograr la replicación del agente, o demostrarse la recuperación del agente a partir de tejido enfermo y/o en células apropiadas sin previas lesiones, ya sea por microscopía electrónica, inmunofluorescencia o por otros métodos

- Deben hacerse estudios paralelos con tejidos normales y enfermos para asegurarse que el supuesto agente no es ubicuo o simplemente un contaminante (18).

ANÁLISIS EPISTEMOLÓGICO DE LAS TEORÍAS

Una teoría es una red: cada nudo es un término, cada hilo corresponde a una hipótesis o definición. Debajo de esa red, están las observaciones. Las cuerdas son los enunciados teóricos mixtos o reglas de correspondencia.

En el razonamiento científico imperante en el siglo XVII, las teorías debían ser confrontadas y apoyadas por los hechos. Hoy día sabemos que no es posible validar una teoría a partir de un número finito de hechos, por

más favorables que estos parezcan. Una contrastación con resultados favorables no establece una hipótesis de manera concluyente, sino que se limita a proporcionarle un mayor o menor grado de apoyo (19).

Todas las hipótesis enunciadas en este trabajo relatan hechos que "las sostienen". Incluso, un mismo hecho argumenta a favor de más de una teoría. Sin embargo, esto no alcanzaría para darles el estatus de "teoría científica".

La gente asume a menudo que los científicos se preocupan en "demostrar" las hipótesis o teorías. Esta asunción es incorrecta, porque las hipótesis nunca pueden demostrarse; básicamente, las teorías sólo pueden refutarse. Una hipótesis que falla a una o más pruebas puede considerarse refutada y ser desechada. Si, en cambio, resiste los intentos de refutación, nos estaremos acercando a considerarla, momentáneamente, como "verdadera".

Una hipótesis es válida con tal de que pueda explicar la conducta del sistema que describe, pero siempre es posible que tenga que ser revisada o desechada en el futuro, en base a nuevos descubrimientos.

Por ejemplo, la teoría viral fue la primera que pretendió explicar el origen de las enfermedades espongiformes degenerativas. Fue, tal vez, la que se formuló con menor apoyo de observaciones científicas, basada en la red de conocimientos con la que se contaba en ese entonces. Con el avance de las investigaciones, debió ser revisada, porque, por ejemplo, el agente en estudio resistía métodos de inactivación que los virus no suelen resistir.

Quien sostenía que una teoría era científica sólo si podíamos proponer una observación que pudiera "falsearla" fue el filósofo austriaco Karl Popper (1902-1994) (10). Para él, lo importante era lograr "refutar" una teoría. Sin embargo, una teoría no suele ser abandonada ante el primer hecho que la contradiga. Es más, se suelen inventar algunas hipótesis de rescate para explicar lo que entonces llaman "anomalía".

Entonces... ¿Qué pasa cuando aparece un caso que la contradice?

Para Popper, la teoría se cae (no es "universal"). Él afirmaba que una teoría que no es refutable por ningún suceso concebible no es científica. La irrefutabilidad no es, decía, una virtud de una teoría, sino un vicio.

Las teorías no se transmiten como dogmas, sino más bien con el estímulo a discutir las y mejorarlas. Una actitud dogmática se halla claramente determinada a verificar nuestras leyes y esquemas; en cambio, una actitud crítica (característica de la ciencia) es una disposición a cambiarlas, a someterlas a prueba, a refutarlas si fuera posible (20, 21).

Hoy en día, sin embargo, una teoría soporta uno o dos casos en contra. En este sentido, algunos autores dicen que una teoría se "rectifica", es decir, se adecúa para incluir esos casos que originalmente la contradicen (los esquemas se reacomodan a los datos).

En el caso de las teorías que estamos estudiando, todas presentan serias anomalías que tienen sus teorías complementarias que las explican. Por ejemplo, la teoría viral presenta anomalías que parecen insalvables, como la extraordinaria resistencia del agente causal. Sin embargo, sus impulsores, entonces, hablan de sistemas de reparación genética no demostrados que mantendrían "viva" la teoría.

En este sentido, a medida que las investigaciones en torno a las EET avanzaban, las observaciones registradas por los científicos no eran del todo coincidentes con lo hasta ese entonces conocido. Entonces, si uno tiende a aceptar lo que es racional, compatible con un sistema de creencias... ¿Qué pasa cuando aparece una nueva percepción?

Surge, como dice el filósofo estadounidense Thomas Kuhn (1922-1997) (10), una teoría "revolucionaria", que derriba conceptos y paradigmas establecidos previamente. Ponen en juego descubrimientos que no pueden acomodarse dentro de los conceptos que eran hasta entonces habituales (22,23). En estos casos, no es posible pasar de lo viejo a lo nuevo mediante una simple adición a lo que ya era conocido. Ni tampoco se puede describir completamente lo nuevo en el vocabulario de lo viejo ni viceversa. Las distintas teorías que explican el origen de las EET aportan a la ciencia nuevas palabras, necesarias para definir lo nuevo que intenta describirse. Así, aparecen términos como príon, holopríon, copríon o virino.

En este punto, la teoría del príon es emblemática. Contradice nada menos que dos dogmas fundamentales de la biología molecular: la tríada o secuencia ADN-ARN-proteína y la creencia de que toda enfermedad infecciosa transmisible debe estar producida por agen-

tes constituidos de material genético (ADN o ARN).

El lógico y filósofo húngaro Imre Lakatos (1923-1974) (10), por su parte, rechazaba las doctrinas justificacionistas (es decir, aquellas que afirman que una teoría científica puede demostrarse) y sostenía que los enunciados factuales no pueden demostrarse por la observación.

Además, afirmaba que todas las observaciones están cargadas teóricamente. Las observaciones son importantes, pero detrás de las observaciones siempre hay una teoría, razón por la cual las observaciones no pueden "derrubar" teorías: una teoría no derriba otra teoría. Las teorías, en realidad, no se enfrentan a la naturaleza, sino a las teorías que las subyacen (24).

Por ello, las observaciones no son objetivas. Lo objetivo es una pretensión. Dicho de otra forma: el mundo no es como uno lo ve, sino como uno lo organiza.

Los datos no se ven solos: se ven desde la teoría que se alberga en la mente del observador. Si a un dato lo observan dos personas con esquemas teóricos distintos no verán la misma cosa, porque las experiencias no están descritas desde un lenguaje neutro e independiente de las teorías.

Las hipótesis se enfrentan con los datos más las teorías que los subyacen. Los datos no pueden ser determinantes. Pueden apoyar varias teorías. En realidad, la lucha de las teorías es contra todo un ámbito, y no sólo contra determinados datos.

Porque las teorías siempre tienen "contraejemplos". Y algunas, a pesar de ser incapaces de corroborar algunas cosas, no se descartan. Se piensa que tal vez no tengamos al momento los métodos o instrumentos necesarios para medirlas.

Un ejemplo lo tenemos en la Teoría Viral, que plantea que, si bien el ácido nucleico debe existir, la ciencia no cuenta aún con los instrumentos necesarios para detectarlo.

Es muy curioso el hecho de que una misma observación sea explicada, desde distintas teorías, de una manera diferente. Por ejemplo, la polimerización de una proteína mutante, la PrP^{Sc}, con la consecuente formación de las placas amiloideas, es un hecho que nadie discute; pero el modelo que explica cómo se

producen (es decir, cómo se replica el agente) es bien diferente. La teoría del prión sostiene que a partir de una sola molécula infectante se inicia una reacción en cadena que da lugar a un crecimiento exponencial de la cantidad de partículas de PrP^{Sc}. Como estas no pueden eliminarse, se depositan y acumulan en el tejido nervioso. Sería una conversión de PrP^C en PrP^{Sc}, catalizada por la misma molécula anormal. Por otro lado, la teoría cristalina postula que la multiplicación del agente se debería al cristal que actuaría a modo de núcleo y al cual se incorporarían nuevas moléculas idénticas. Este cristal podría romperse, quedando dentro o fuera de la célula, y dando origen a nuevos núcleos de crecimiento. Esto explicaría la ampliación de PrP^{Sc} sin necesidad de ácidos nucleicos.

Cada teoría, o mejor aún, cada "programa de investigación científica", tiene un "núcleo" firme, tenazmente protegido contra las refutaciones mediante un gran "nudo protector" de hipótesis auxiliares. Incluso es factible "inventar" una hipótesis que explique cualquier anomalía que se presente.

De hecho, todos los programas, incluso los más conocidos, tienen problemas o anomalías no debidamente solucionados.

Porque la ciencia no sólo debe hallar una hipótesis sustentable, sino también, y quizás en mayor medida, debe incorporar el contenido de tal hipótesis en un sistema teórico de conocimientos.

Lakatos también sostenía que no tiene que haber, necesariamente, sólo una teoría. Más aún, decía que es bueno trabajar con dos o más programas de investigaciones científicas a la vez (24). Y en nuestro caso, como vimos, conviven distintas teorías que tienen más o menos fuerza.

Algunas observaciones favorecen una teoría y otras, por el contrario, la contradicen. Por ejemplo, la existencia de distintas cepas de priones induce a pensar en una etiología de tipo viral, pero la ausencia de respuesta inmune e inflamatoria va en contra de esta teoría. Por otro lado, la existencia de diferentes cepas es muy difícil de interpretar desde la teoría proteínica pura, pero ésta se fortalece cuando se observa que los procesos que modifican o destruyen ácidos nucleicos no tienen efectos sobre la infectividad de los priones.

Entonces ¿pueden coexistir varias teo-

rías igualmente verdaderas sobre los mismos datos?. Sí, que los datos coincidan con una determinada teoría no le dan a ésta el carácter de "única". En Ciencias Sociales es común la coexistencia de varias teorías acerca de un mismo hecho; en Ciencias Naturales, en cambio, generalmente las teorías suelen ser sucesivas.

Kuhn sostenía que las revoluciones científicas son un cambio repentino e irracional de punto de vista. Lakatos decía que, en realidad, lo que normalmente sucede es que un programa de investigación progresivo sustituye a uno regresivo. Y que desde un paradigma se puede conversar de otro paradigma. Pero... ¿Cuál elegimos?

Si uno de los programas de investigaciones científicas tiene mayores posibilidades de predicción y ampliación de conocimientos y vemos que va delante de la experiencia, podemos catalogarlo como "progresivo". En cambio, cuando el programa sólo termina respondiendo a los desafíos del otro programa, estamos ante uno que se muestra como "regresivo". Para Lakatos, lo más importante es que la teoría debe lograr "predecir" los hechos.

En esta misma línea, sin condenar *a priori* ninguna creencia (admitiéndolas, en principio, a todas a título de hipótesis), la ciencia propone procedimientos para establecer cuál es la mejor hipótesis, o la más digna de crédito. Sostiene que deberá ser adoptada aquella creencia que resulte más eficaz para "predecir" el comportamiento del objeto al cual se refiere, lo que deberá constatar de modo directo, construyendo consensuadamente los contextos en los que deberán efectuarse las constataciones perceptuales mismas.

Es decir, la ciencia dispone examinar todas las opiniones a título de hipótesis y se compromete a decidir por una de ellas de conformidad con lo que los hechos parecen dictaminar, mediante una metódica comprobación de la eficacia predictiva de cada una de las hipótesis en juego.

Una teoría perdura mientras no haya otra mejor que la reemplace. Hoy, la teoría del prión es la más aceptada, aunque aún no podemos descartar a las otras hipótesis mencionadas. De hecho, la hipótesis del prión no siempre es pertinente para explicar y predecir el comportamiento del agente de la EEB, mientras que los razonamientos virológicos clásicos permiten una aproximación más pragmática.

Ahora... ¿Cuándo una teoría puede considerarse verdadera?

Como vimos, en un primer momento se pedía que fuera "verificable". Luego, se la analizaba "por la negativa" (es decir, debía demostrarse que no lo era). Y finalmente, se transformó en una cuestión "probabilística" (aunque existan casos negativos, si el mayor porcentaje de casos cumple con las premisas se consideraba válida. Ej.: un gato con tres patas sigue siendo un gato, aunque por definición deba tener 4 patas).

Y ... ¿Qué nivel de precisión deben tener las teorías en sus enunciados?

Es una típica treta de adivino predecir cosas de manera tan vaga que difícilmente fracasen sus predicciones: así éstas se hacen irrefutables. Porque si son muy imprecisas siempre serán verdaderas (positivas). Ejemplo: "Eso no es un gato". Puede ser verdadero, pero no nos aporta nada. Por el contrario, si son muy precisas siempre serán falsas (negativas) (25).

Otro tema a considerar es cuando las teorías tienen consecuencias políticas y/o comerciales. En estos casos, sus defensores suelen decir que es por esta razón que no son muy tenidas en cuenta. Sea esto cierto o no, muchas personas piensan que en esta historia están de nuevo implicados los *lobbies* o grupos de influencia de la industria farmacéutica, que quieren evitar a toda costa que a la hipótesis de Purdey se le dé credibilidad. Desde el Ministerio de Agricultura británico se ha intentado constantemente desacreditarlo y las investigaciones efectuadas para corroborar o negar su teoría han sido realizadas, según sus defensores, muy superficialmente (16).

Otras teorías, en cambio, parecen oponerse a lo que la comunidad científica acepta. En estos casos, corremos el riesgo de atar nuestras mentes a los dictados de aquellos que, coyunturalmente, han sido consagrados como exponentes actuales de la ciencia (26). De ser cierta, la descripción del Nemavirus como agente causal, en lugar del prión, podría ser un buen ejemplo.

Por último, es de interés comentar que en internet se pueden leer opiniones que sostienen que estas enfermedades son consecuencia directa de la alimentación "artificial" de los bovinos; es decir, de la "antinatural" idea de alimentar con productos de origen animal a especies que son naturalmente herbívoras, no adaptadas a tal tipo de alimentación, y que

por ende no pueden "deshacerse" de algunas de las proteínas que ingieren. Según estas ideas, las EET serían, en realidad, intoxicaciones por acumulación de proteínas anómalas (los priones) en el tejido nervioso del huésped.

Como se puede apreciar, estas enfermedades han dado origen a muchísimas teorías explicativas, con más o menos asidero, pero lo cierto es que hoy todas estas teorías conviven, dejando muy claro que el enigma aún no está definitivamente resuelto.

CONCLUSIONES

Con respecto al origen de las enfermedades espongiiformes transmisibles, parece que lo más prudente sería no dogmatizar en un campo en el que nuestros conocimientos parecen tan limitados. Si en el futuro se confirma la hipótesis del prión, el dogma de la genética clásica habrá sido atrapado en falta. Y, a la inversa, si el modelo de la proteína infecciosa queda invalidado, el gran avance de conocimientos que ha acaecido en los últimos años se habrá debido, paradójicamente, a una hipótesis inicial inexacta.

De ser cierta la teoría del prión, sin dudas éste sería uno de los descubrimientos biológicos más importantes del siglo XX (13). Es importante destacar que esta teoría no sólo postula la existencia de un agente nada convencional, cuyas características biológicas contradicen principios básicos de la biología, sino que ha generado más dudas que certezas; en estas dudas la ciencia deberá trabajar a los fines de darles una respuesta, y así brindar mayores precisiones sobre uno de los agentes infecciosos que más polémica ha generado en los últimos años.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. María Elisa Etcheverrigaray, por la revisión crítica del presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lasmézas CI, Deslys JR, Robain O, Dormont D. Enfermedades por priones y su agente secreto. <http://coli.usal.es/web/articulos/art17/art17.htm>. Consultada en noviembre de 2004. En: Servidor educativo del Departamento de Microbiología y Genética (<http://edicion-micro.usal.es/web/educativo/entrada.html>) - Universidad de Salamanca (<http://www.usal.es/web-usal>).
2. Weber EL. Biología de los priones: actualización. Revista Argentina de Microbiología 1999; 31: 205-218.
3. Hope J. The nature of the scrapie agent: the evolution of the virino. Ann N Y Acad Sci. 1994; Jun

6;724:282-9.

4. Narang H. A critical review of the nature of the spongiform encephalopathy agent: protein theory versus virus theory. *Experimental Biology and Medicine* 2002; 227:4-19.-

5. van Leeuwen FALTA INICIAL, Ingeborg MM. El polémico agente infeccioso. <http://www.bio.vu.nl/thb/users/ingeborg/Prion2.html>. Departamento de Biología Teórica. Vrije Universiteit, Amsterdam (Países Bajos). Consultada en noviembre de 2004. En: <http://www.bio.vu.nl> (Vrije Universiteit, Amsterdam).

6. Chesebro, B. Prion diseases: Enhanced: BSE and prions: uncertainties about the agent. *Science* 1998; 279: 42-43.

7. Weissmann C. The prion connection: now in yeast. *Science* 1994; 264: 5258-530.

8. Narang H. Evidence that homologous ssDNA is present in scrapie, Creutzfeldt-Jakob disease, and bovine spongiform encephalopathy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1994; 724: 314-326.

9. Weber EL. Priones y encefalopatías espongiiformes transmisibles. *InVet* 2002; 4: 93-100.

10. Biografías y vidas. <http://www.biografiasyvidas.com>. Consultada en noviembre de 2004.

11. Prusiner SB. The prion diseases. *Brain Pathology* 1998; 8: 499-513.

12. Prions puzzling infectious proteins. <http://science-education.nih.gov/nihHTML/ose/snapshots/multimedia/ritn/prions/prions1.html>. Consultada en noviembre de 2004. En: Snap Shots of Science and Medicine: <http://science-education.nih.gov/snapshots.nsf> (Office of Science Education of the National Institutes of Health).

13. NOVA Online. The brain eater. <http://www.pbs.org/wgbh/nova/madcow/>. Consultada en noviembre de 2004. En: Public Broadcasting Service (PBS) (<http://www.pbs.org>).

14. Johnson T. Nobel Prize given to prion theorist. *International Worker* 1997; N° 241, Saturday November 8.

15. Ciencia Hoy. Volumen 6, N°32, 1996. El Prión: Un agente infeccioso no convencional. <http://www.ciencia-hoy.retina.ar/hoy32/prion02.htm>. Consultada en marzo de 2005.

16. Discovery Dsalud. Lo que no se cuenta sobre la enfermedad de las vacas locas. http://www.dsalud.com/numero25_6.htm. Consultada en enero de 2005.

17. Purdey M. High-dose exposure to systemic phosmet insecticide modifies the phosphatidylinositol anchor on the prion protein: the origins of new variant transmissible spongiform encephalopathies?. *Medical Hypotheses* 1998; 50: 91-111 c.Harcourt Brace & Co. Ltd 1998.

18. Fredricks DN, Relman DA. Sequence - Based identification of microbial pathogens: a reconsid-

eration of Koch' s postulates. *Clinical Microbiology Review*. 1996; Jan. pág.:18-33.

19. Hempel C. *Filosofía de la ciencia natural*. Alianza Editorial. Madrid (España), 1979.

20. Popper K. *El desarrollo del conocimiento científico. Conjeturas y refutaciones*. Paidós. Buenos Aires (Argentina), 1967.

21. Popper K. *La lógica de la investigación científica*, Tecnos. Madrid (España), 1971.

22. Kuhn TS. *La estructura de las revoluciones científicas*. FCE. México, 1971.

23. Kuhn TS. ¿Qué son las revoluciones científicas? Paidós. Barcelona (España), 1989.

24. Lakatos I. *La metodología de los programas de investigación científica*. Alianza Editorial. Madrid (España), 1983.

25. Follari R. ¿Cuál es la objetividad en el conocimiento científico?. *Universidad Nacional de Rosario*, 20 de septiembre de 2002.

26. Samaja J. *Epistemología y Metodología*. Eudeba. Buenos Aires (Argentina), 1994.