



Dra. M^a Isabel Macías Borrego, Laboratorio de análisis veterinario Dr. Barba.
Unidad de Biología Molecular e Investigación.

La atrofia de retina.

Las atrofas progresivas de retina (PRAs, siglas de su nombre inglés) son un grupo de desórdenes retinales heredables de los perros que guardan una estrecha relación fenotípica y clínica con la retinitis pigmentosa de humanos. Gracias a que existe esta similitud entre el perro y humanos este grupo de desórdenes se ha estudiado profundamente en el campo de la veterinaria, en busca de un modelo animal.

La atrofia progresiva de retina causa una degeneración visual progresiva que generalmente finaliza con una ceguera completa. Los signos más tempranos que puede notar un propietario cursan con ceguera nocturna, midriasis (dilatación de la pupila) e incremento en la reflectividad del ojo. La enfermedad por lo general empeora, lo que lleva a la ceguera diurna. Desde el punto de vista de la edad de inicio y la velocidad de progresión, los PRA se pueden clasificar como tempranos o formas de aparición tardía. El diagnóstico fenotípico se basa en los signos clínicos, examen oftalmológico del fondo de ojo, y electroretinografía. Independientemente de la heterogeneidad fenotípica, las mutaciones conocidas responsables de los PRA se producen en muchos genes diferentes típicamente implicados en las vías de fototransducción.

Una de las formas más comunes de PRA, es la conocida como degeneración progresiva de conos y bastones (PRCD). Este desorden es de inicio tardío y herencia autosómica recesiva. Este tipo de PRA se ha descrito hasta la fecha en 33 razas diferentes de perro entre las que se incluye el perro de agua español.

En las 33 razas analizadas, PRCD es causada por una mutación por sustitución de un único nucleótido (conocida como c.5G > A; DQ390330) en un gen de función todavía desconocida llamado PRCD, que codifica una proteína de 54 aminoácidos y se localiza en una región del cromosoma canino 9. Las herramientas moleculares de las que disponemos en la actualidad hacen que el diagnóstico genético de esta enfermedad sea relativamente sencillo y rápido.

Existen variaciones significativas desde el punto de vista de edad de aparición y progresión de la enfermedad tanto entre las diferentes razas afectadas por PRCD como dentro de una misma raza. Como en todas las enfermedades degenerativas, la dotación genética de un individuo afectado por PRCD lo predispone a desarrollar una serie de síntomas asociados a este desorden, pero la progresión de los mismos es de carácter individual. La edad de inicio de PRCD varía entre los 3 y los 12 años de vida. De esta manera, un animal afectado puede desarrollar completamente su enfermedad alcanzando la ceguera con tan sólo tres o cuatro años de vida, y algunos pueden llegar al final de su vida sin desarrollar completamente la enfermedad.

Existen numerosos estudios publicados que han intentado relacionar la dotación genética o genotipo con las características clínicas desarrolladas por los animales o fenotipo. Si bien, el conjunto de síntomas desarrollado es estable dentro de una raza, la edad de inicio varía ampliamente, lo cual parece indicar que los factores ambientales son los principales reguladores de la aparición de estos síntomas.



Dra. M^a Isabel Macías Borrego, Laboratorio de análisis veterinario Dr. Barba.
Unidad de Biología Molecular e Investigación.

La atrofia de retina y su relación con el clima.

Se ha querido relacionar la aparición de enfermedades frecuentes de los ojos con la luz solar. Pese a que se han propuesto modelos teóricos, para la mayoría de enfermedades sugeridas la teoría carece de demostración empírica, y además choca de frente con diversos datos epidemiológicos. Podemos decir que no existe una relación directa entre la exposición a la luz solar intensa y el desarrollo de los síntomas asociados a PRCD, aunque estos o las molestias derivadas de ellos sí pueden verse aumentadas con este factor. También es frecuente, que algunas lesiones derivadas de la exposición continuada a una luz solar intensa puedan confundirse con algunos de los síntomas de una atrofia de retina.

La retina tiene dos tipos principales de células - conos y bastones. Los conos y bastones se llaman fotorreceptores porque detectan y responden a los estímulos de luz. Así, uno de los primeros síntomas de la degeneración de los conos oculares es la aparición de fotofobia o hipersensibilidad a la luz. Este síntoma, aparentemente inofensivo, puede resultar extremadamente doloroso frente a una exposición a una luz intensa, bien sea natural o artificial.

Otro de los síntomas más tempranos de PRCD es la midriasis que provoca una dilatación excesiva de la pupila del ojo y una imposibilidad de contracción de los músculos de la misma. De igual forma que sucede con la fotofobia, una exposición de un animal con midriasis a una luz intensa, provocará una disfunción elevada en su sentido de la vista, la cual cesará en condiciones de penumbra o en las horas nocturnas.

Con estos ejemplos se quiere ilustrar como una exposición a una luz intensa, a pesar de no estar directamente relacionada con la aparición de los síntomas de PRCD, sí puede llegar a incrementarlos.

Por otro lado, con una exposición continuada a luz solar intensa, se pueden producir lesiones agudas en la córnea que pueden llegar a ser bastante dolorosas, pero que habitualmente curan sin secuelas. Estas afecciones resultan en una disminución visual del animal que puede confundirse con los síntomas de PRCD.

De igual forma el calor, el frío, el viento y la humedad son algunos factores que pueden perjudicar, y de hecho perjudican, a los ojos. Dependiendo de la estación del año, la zona donde viva el animal, la actividad que realice y donde destacarán unos más que otros.

Es prácticamente imposible cuantificar como los factores ambientales, bien sean o no climáticos, influyen en el desarrollo de una enfermedad compleja como es PRCD.

La atrofia de retina desde el punto de vista genético.

PRCD se transmite a la descendencia como un rasgo autosómico recesivo. Un trastorno genético recesivo se produce cuando un animal hereda el mismo gen anormal para el mismo rasgo de cada padre. Si recibe un gen normal y un gen de la enfermedad, será



Dra. M^a Isabel Macías Borrego, Laboratorio de análisis veterinario Dr. Barba.
Unidad de Biología Molecular e Investigación.

portador de la enfermedad, pero por lo general no va a mostrar síntomas. Esto quiere decir que podemos encontrar tres tipos de animales:

Genotipo N/N: Sano. El perro no es portador de la mutación causante de la atrofia progresiva de retina.

Genotipo N/PRA: Portador. Se trata de un portador que cuenta con un 50% de probabilidad de transmitir la enfermedad.

Genotipo PRA/PRA: Afectado. Homocigoto susceptible de desarrollar atrofia progresiva de retina.

La posible descendencia de los diferentes cruzamientos entre animales se resume en la siguiente tabla. Es importante resaltar que estas probabilidades se refieren a cada cachorro y no al conjunto de la descendencia resultante de un cruzamiento en particular.

Padre	Madre	Descendencia
Sano	Sana	100% Sano
Sano	Portadora	50% Sano + 50% Portador
Sano	Afectada	100% Portador
Portador	Sana	50% Sano + 50% Portador
Portador	Portadora	25% Sano + 25% Afectado + 50% Portador
Portador	Afectada	50% Portador + 50% Afectado
Afectado	Sana	100% Portador
Afectado	Portadora	50% Portador + 50% Afectado
Afectado	Afectada	100% Afectado

Tabla 1.- Posible descendencia derivada de los diferentes cruzamientos entre animales sanos, portadores o afectados.

Hay que tener en cuenta que no existe cura para PRCD por lo que diagnosticar a las parejas reproductoras antes de obtener las camadas debe ser considerado como una práctica responsable de crianza.

La atrofia de retina en la raza Perro de Agua Español.

La incidencia del alelo mutado para PRCD está poco estudiada actualmente en la población mundial de perro de agua español. No obstante, gracias a las herramientas diagnósticas de las que disponemos actualmente es de esperar que la frecuencia real se haya visto modificada por los cruzamientos selectivos derivados de un diagnóstico previo de las parejas reproductoras con el fin de evitar la aparición de individuos afectados en las camadas.



Dra. M^a Isabel Macías Borrego, Laboratorio de análisis veterinario Dr. Barba.
Unidad de Biología Molecular e Investigación.

Los resultados diagnósticos obtenidos en nuestro laboratorio desde septiembre de 2011 hasta septiembre de 2017 se resumen en la siguiente tabla:

Estadística PRCD	Muestras	Porcentaje
Genotipo N/N	678	58,35
Genotipo N/PRA	437	37,61
Genotipo PRA/PRA	47	4,04
Total	1162	100,00

Tabla 2.- Frecuencia genotípica para la enfermedad PRCD en la población de Perro de Agua Español estudiada.

Como podemos observar, la frecuencia de individuos afectados en la muestra de población analizada es sólo ligeramente superior al 4%, lo cual es un dato esperanzador indicativo de unas buenas prácticas de crianza.

No obstante, el elevado número de individuos portadores presentes en nuestro estudio parece indicar una clara preferencia de los criadores por realizar cruzamientos direccionales entre un animal sano y otro portador, lo que aumenta considerablemente la frecuencia esperada del alelo mutado en la población.

De hecho esta hipótesis se apoya en el incremento de individuos portadores que se puede observar respecto al mismo estudio realizado a finales de febrero de 2016 donde las frecuencias obtenidas fueron las siguientes:

Estadística PRCD	Muestras	Porcentaje
Genotipo N/N	407	59,07
Genotipo N/PRA	249	36,14
Genotipo PRA/PRA	33	4,79
Total	689	100,00

Tabla 3.- Frecuencia genotípica para la enfermedad PRCD en la población de Perro de Agua Español estudiada con fecha 24 de Febrero de 2016.

En relación a estos datos se puede observar que si bien ha disminuido el porcentaje de individuos afectados, lo cual es siempre un dato positivo, esto sucede sumado a un incremento en la cantidad de animales portadores. Por otro lado, el porcentaje de animales diagnosticados como sanos, también se ve ligeramente reducido. Es decir, según se puede extrapolar tomando juntos los datos presentados y la tabla 1 de cruzamientos, la elección preferencial del cruce entre individuos sanos con individuos portadores, dirigirá a la población, con el transcurso del tiempo, hacia una frecuencia genotípica del 50% Sano y 50% Portador.