



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

ABIOTROFIA CEREBELOSA O DEGENERACIÓN CORTICAL CEREBELAR EN PERROS.

ÍNDICE

1. RESUMEN- ABSTRACT	3
1.1 RESUMEN	3
1.2 ABSTRACT	3
2. INTRODUCCIÓN: ASPECTOS BÁSICOS DE LAS ABIOTROFIAS CEREBELOSAS	4
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	4
4. METODOLOGÍA	6
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN: ABIOTROFIA CEREBELOSA O DEGENERACIÓN CORTICAL CEREBELAR (DCC) EN EL PERRO.	7
5.1 ESTABLECIMIENTO DE LA ENFERMEDAD, DAÑO CEREBELAR.	7
5.1.1 EL CEREBELO	7
5.1.1.1 Anatomía e histología	7
5.1.1.2 Desarrollo embrionario	9
5.1.1.3 Funciones del cerebelo	10
5.1.2 ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD	11
5.1.2.1 Introducción al estudio de la etiología de la enfermedad	11
5.1.2.2 Los diferentes genes implicados en las abiotrofias cerebelares	13
a) <i>Supresor de Lin-12 (SEL1L)</i>	14
b) <i>Proteína Rab 24 (RAB24)</i>	14
c) <i>Beta-Espectrina no eritrocítica tipo 2 (SPTBN2)</i>	15
d) <i>Receptor metabotrópico de glutamato 1 (GRM1)</i>	16
e) <i>Nexina Sorting 14 (SNX14)</i>	17
f) <i>Proteína de los canales de Potasio regulados por Voltaje, subfamilia J, miembro 10 (KCNJ10)</i>	17
5.2 PATOGÉNESIS, DESARROLLO Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD	18
5.2.1 DIFERENTES CLASIFICACIONES DE LAS DEGENERACIONES CORTICALES CEREBELARES	18
5.2.1.1 Clasificación en función del periodo en el que empiezan a degenerar las células de Purkinje.	19
5.2.1.2 Clasificación en función de los signos clínicos y su periodo de manifestación. ..	19
5.2.2 SIGNOS CLÍNICOS	20
5.2.3 DIAGNÓSTICO	21
5.2.3.1 Diagnóstico post-mortem	21
5.2.3.2 Otras técnicas diagnósticas indicativas de DCC	23
5.2.3.3 Diagnóstico diferencial	24

5.3 EL DESENLACE DE LA ENFERMEDAD	25
5.3.1 Pronóstico	25
5.3.2 Tratamiento	25
6. CONCLUSIONES- CONCLUSIONS	27
6.1 CONCLUSIONES	27
6.2 CONCLUSIONS	28
7. VALORACIÓN PERSONAL	29
8. BIBLIOGRAFÍA	31

1. RESUMEN- ABSTRACT

1.1 RESUMEN

Las abiotrofias cerebelosas o degeneraciones corticales cerebelares (DCC) son un grupo de enfermedades hereditarias de naturaleza degenerativa que afectan al cerebelo. Aunque se han descrito en numerosas especies domésticas, en este trabajo se tratarán únicamente aquellas que afectan a la especie canina.

Los signos clínicos que caracterizan esta patología y el momento de su aparición difieren entre razas (posiblemente debido a las diferencias en la base genética subyacente en cada una de las mismas) aunque en todos los casos la patogénesis se basa en la degeneración de la corteza cerebelar.

El diagnóstico definitivo requiere la realización de pruebas histológicas de una muestra de tejido cerebelar. Sin embargo puede realizarse un diagnóstico presuntivo mediante el análisis del fluido cerebroespinal, analíticas sanguíneas, pruebas bioquímicas, urianálisis, o incluso técnicas de diagnóstico por imagen como la tomografía computerizada o la resonancia magnética del cerebro (MRI). Otra forma de diagnóstico es la medición del tamaño del cerebelo.

En la actualidad no existe tratamiento para esta patología, por lo que los veterinarios y los propietarios de animales con DCC recurren frecuentemente a la eutanasia. Recientemente se han realizado estudios sobre el posible uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica como herramienta para frenar la progresión de la enfermedad.

1.2 ABSTRACT

Cerebellar abiotrophies or cerebellar cortical degenerations (CCD) are a group of hereditary diseases of degenerative nature which affect the cerebellum.

Although they have been described in many domestic species, only those affecting the canine species will be described in this document.

The clinical signs of CCD are not totally coincident in different canine breeds. Besides, these signs may start at different development stages; this could depend on the implication of different gene mutations in the occurrence of CCD in each breed, even if all of them result in the degeneration of the cerebellar cortex.

Definitive diagnosis requires carrying out histological tests on a sample of cerebellar tissue. However, a presumptive diagnosis can be obtained through an analysis of the cerebrospinal

fluid, brain, blood tests, biochemical tests, urinalysis, or even image diagnostic techniques such as the computerized image or MRI (Magnetic Resonance Imaging) of the brain. The measurement of the cerebellum size is also a useful diagnostic procedure.

Nowadays there is no treatment for this pathology. This is why veterinary practitioners and owners of animals suffering CCD usually decide to proceed with convenience euthanasia.

The use of carbonic anhydrase inhibitors is being investigated as a tool to slow down the progression of the disease.

2. INTRODUCCIÓN: ASPECTOS BÁSICOS DE LAS ABIOTROFIAS CEREBELOSAS

Las abiotrofias cerebelosas o abiotrofias cerebelares son un grupo de enfermedades hereditarias de naturaleza degenerativa que afectan a la corteza del cerebelo y cursan principalmente con ataxia (Scott et al., 2018). Se trata de una degeneración prematura del tejido cerebelar ya desarrollado (Sen et al., 2017).

El término “abiotrofia” significa “defecto de sustancia nutritiva”; sin embargo no todas las patologías que se engloban dentro de este término tienen origen metabólico, por lo que se prefiere la denominación “degeneración cortical cerebelar” (DCC) (Mari et al., 2018).

En veterinaria, Jennings y Sumner describieron por primera vez en el año 1951 este tipo de patologías en un ternero de la raza Ayshire.

Posteriormente se han detectado en otras especies domésticas, como la canina, felina, ovina, equina, en porcino y en alpacas (Sen et al., 2017). Incluso recientemente se han hallado signos de DCC en una población de *Sphensicus magellanicus* o Pingüino de Magallanes (Ioannidis et al., 2019).

En esta revisión se realizará una actualización de los conocimientos de esta patología en el perro, y una recopilación de diversos estudios genéticos realizados para averiguar su etiología, así como de las labores de investigación actualmente encaminadas a encontrar un posible tratamiento.

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Las enfermedades neurológicas son muy frecuentes en medicina veterinaria: de hecho representan aproximadamente el 10% de los casos atendidos en la clínica diaria. En muchas ocasiones se desencadenan a causa de factores ambientales como la exposición a tóxicos,

traumatismos, intervenciones quirúrgicas, etc. Sin embargo, parte de ellas tienen origen hereditario, como ocurre con el grupo de las abiotrofias cerebelosas (Pellegrino, 2014).

La incidencia de este grupo de enfermedades ha aumentado progresivamente a lo largo de los años, probablemente debido al aumento de la consanguinidad de los individuos.

En opinión de diversos autores, cabe razonablemente pensar que este es el motivo por el cual las alteraciones neurológicas hereditarias se dan con mayor frecuencia en individuos de pura raza, como Galgos Húngaros, Beagles, Gordon Setters, etc. (Urkasemsin y Olby, 2014).

La consanguinidad se produce como consecuencia del apareamiento entre dos individuos descendientes de un antecesor común (Fareed y Afzal, 2016). La endogamia resulta en incremento de la frecuencia de homocigosis por descendencia, es decir, de la proporción de individuos que han heredado por vía paterna y materna alelos idénticos en uno o más loci. Obviamente, al incrementarse la homocigosis aumenta la probabilidad de que los individuos se vean afectados por patologías que se heredan de forma recesiva (Klug et al., 2013).

Al ser un problema neurológico que afecta a diversas especies y razas (en todas ellas de diferente manera, pero siempre con una misma patogénesis), la degeneración cortical cerebelar es una patología de interés, por lo cual este trabajo de fin de grado está encaminado a presentar una actualización de los conocimientos sobre esta afección. Las abiotrofias cerebelosas se han descrito en numerosas especies domésticas. Incluso en la especie humana se han descrito enfermedades genéticas que cursan con degeneración corticocerebelosa de la misma manera que en los animales, como por ejemplo la Ataxia de Friedreich (Rezende et al., 2018). Por lo tanto, los avances realizados en lo que respecta a las abiotrofias cerebelosas en el campo de la veterinaria, en el que los estudios experimentales son más factibles, podrían aplicarse también a la medicina humana (toda la investigación básica pasa por animales de experimentación). La especie canina presenta ventajas únicas en lo que respecta al estudio de enfermedades complejas y multiloculares, puesto que las distintas razas constituyen poblaciones cerradas y todos sus miembros se encuentran registrados. Además muchas razas comparten ancestros comunes, con lo que pueden compartir determinados alelos responsables de alteraciones. Esto permite incrementar la resolución de los estudios genéticos. Es por esta razón por la que el análisis genómico de la especie canina ha ganado popularidad como herramienta para el descubrimiento de alelos responsables de alteraciones que son difíciles de identificar mediante el estudio de poblaciones humanas (Ostrander y Beale, 2012).

El motivo por el cual esta revisión se centra en la especie canina es que es en esta especie en la que se han descrito la mayor parte de los casos de ataxia postnatal en veterinaria (Urkasemsin y Olby, 2014). Además, la especie canina es de especial interés no solo económico, sino también afectivo, para el hombre.

Los objetivos de esta revisión son:

- Detallar el origen de la degeneración cortical cerebelar en las diferentes razas caninas.
- Exponer las principales diferencias en la presentación de los signos clínicos en éstas.
- Recopilar información actualizada acerca de las técnicas de diagnóstico de la enfermedad.
- Actualizar conocimientos sobre los posibles tratamientos para su curación o posibles medidas de prevención y tratamientos paliativos que puedan permitir convivir con la enfermedad con cierto nivel de calidad de vida.

4. METODOLOGÍA

Para la realización de esta revisión, se ha recurrido al uso de numerosos buscadores científicos, como Medline, Pubmed, Ensembl o Google académico, los cuales han permitido recopilar diversos artículos de reciente publicación y transcripciones de congresos veterinarios acerca de nuevos casos de la enfermedad, nuevas técnicas de diagnóstico empleadas e investigaciones que se están llevando a cabo en relación a posibles tratamientos de la patología.

Además se han consultado bases de datos como GeneCards, “Online Mendelian Inheritance in Animals” (OMIA), Genetics Home Reference, etc.

- GeneCards es una base de datos de genes humanos que proporciona información genómica, proteómica, transcriptómica, genética y funcional sobre todos los genes humanos conocidos y probables desarrollada y mantenida por el Centro Crown del Genoma humano del Instituto Weizmann de Ciencias (<https://www.genecards.org/>, Consultada por última vez el 05/09/2019).
- OMIA es un catálogo de desórdenes hereditarios y alteraciones genéticas en diversas especies animales mantenido por el equipo del Profesor Frank Nicholas, de la Universidad de Sídney (Australia). Esta base de datos online resulta de gran utilidad, ya que reúne información actualizada sobre diversos trastornos genéticos, recopilando y ordenando cronológicamente artículos que abarcan desde las primeras descripciones de cada uno hasta los hallazgos más recientes al respecto (<https://omia.org/home/> Consultada por última vez el 05/09/2019).

- Genetics Home Reference es una base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, que contiene información sobre el funcionamiento de más de 1400 genes diferentes y las implicaciones que tienen las mutaciones de estos en la salud (<https://ghr.nlm.nih.gov/> Consultada por última vez el 05/09/2019).

También se ha recurrido a la consulta de libros de fisiología, anatomía, embriología y genética con el fin reunir información sobre el cerebelo, aspectos relacionados con la transmisión genética y conocer los aspectos relevantes de éstos para la comprensión de la patogenia de la degeneración cortical cerebelar.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN: ABIOTROFIA CEREBELOS A O DEGENERACIÓN CORTICAL CEREBELAR (DCC) EN EL PERRO.

5.1 ESTABLECIMIENTO DE LA ENFERMEDAD, DAÑO CEREBELAR.

Para entender mejor los efectos de la degeneración de la corteza cerebelar y las consecuencias que ésta tiene sobre la salud del animal, es necesario ser conscientes de la gran diversidad de funciones en las que el cerebelo está implicado.

5.1.1 EL CEREBELO

El cerebelo es un órgano importante del sistema nervioso central que controla y regula tanto funciones motoras como no motoras. Interviene en la regulación de la postura, la coordinación motora y el equilibrio. Además se ha demostrado que juega un papel importante en las funciones cognitivas y emocionales (Rahimi-Balaei et al, 2017).

Conviene remontarse al desarrollo embrionario de este órgano, puesto que, al tratarse de trastornos genéticos hereditarios, las bases de la patología se asentarán desde el momento de formación del cerebelo aunque puedan pasar desapercibidas hasta un tiempo después del nacimiento.

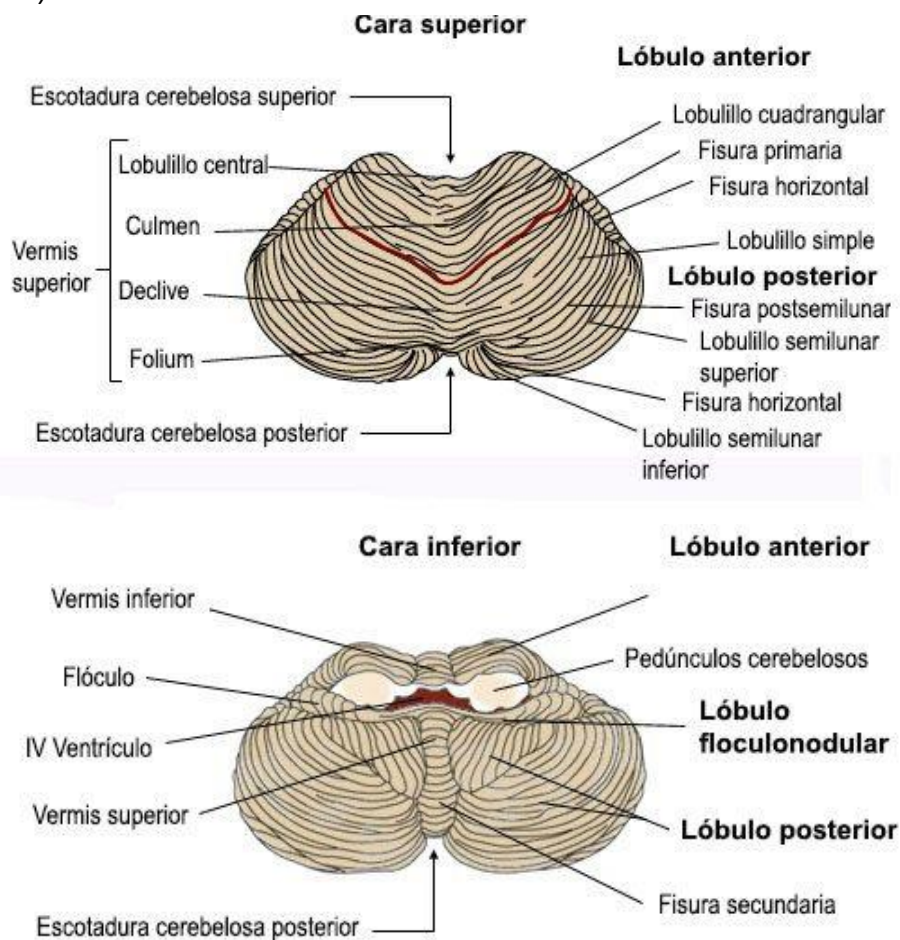
5.1.1.1 Anatomía e histología.

El cerebelo se localiza debajo del lóbulo occipital y en posición dorsal al tronco del encéfalo, en la fosa craneal posterior (Cunningham, 2014).

Consta de una región intermedia, conocida como vermis, que se encuentra rodeada por una estrecha región llamada área paravermal. A cada lado del vermis se encuentran dos grandes hemisferios.

A su vez, el cerebelo se encuentra dividido por diversas fisuras bien definidas en dirección rostrocaudal, de manera que distinguimos el lóbulo anterior, posterior y el floculonodular (Ver figura 1).

Figura 1: El cerebelo está situado caudalmente con relación a los hemisferios cerebrales y dorsalmente al tronco encefálico. En los siguientes esquemas se muestran las diferentes estructuras y subestructuras anteriormente nombradas. (Esquemas obtenidos de <https://www.psycoactiva.com/blog/cerebelo-anatomia-fisiologia/>, Consultada por última vez el 09/09/2019).

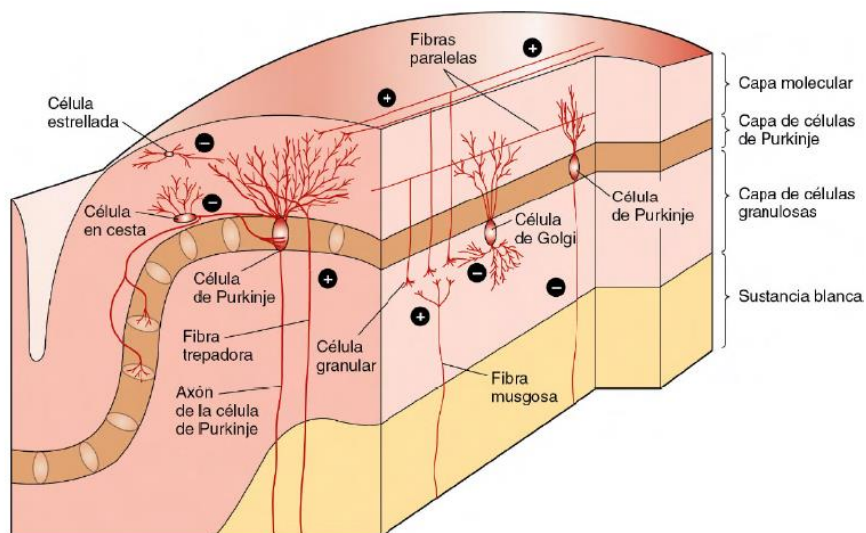


Histológicamente, consta de una única capa de materia gris cortical dispuesta sobre una capa de materia blanca que rodea los cuatro pares de núcleos cerebelares (Rahimi-Balaei et al, 2017).

La capa externa de la materia gris del cerebelo, la corteza cerebelosa, está constituida a su vez por tres capas histológicas en toda su superficie: Capa molecular, capa de las células de Purkinje y capa de células granulares (Cunningham, 2014).

La capa molecular es la más externa. Se trata de una capa sináptica, puesto que contiene conexiones de gran cantidad de neuronas con ramificaciones dendríticas procedentes de la capa de las células de Purkinje (Rahimi-Balaei et al, 2017). En la capa de células de Purkinje, o capa intermedia, encontramos la mayor concentración de esta clase de neuronas. Las células de Purkinje son un tipo de neurona GABAérgica, y constituyen las unidades funcionales del cerebelo. Son unas células de gran tamaño y se caracterizan por presentar un eje dendrítico con numerosas espinas dendríticas enmarañadas. Ejercen su función mediante el uso de la actividad electrofisiológica, que depende en gran medida de la presencia de los iones calcio y sodio. Según investigaciones recientes, las neuronas de Purkinje tienen la capacidad de descargar sustancias endocannabinoideas que pueden mermar el potencial de las sinapsis, tanto excitatorias como inhibitorias (Rovira, 2018). La capa granular es la más interna, y contiene células de Golgi, de Lugaro, células en cepillo monopolares y gran cantidad de células granulares (ver Figura 2) (Rahimi-Balaei et al, 2017).

Figura 2: En esta figura se muestran las diferentes capas de la corteza cerebelosa. Podemos encontrar cinco tipos de neuronas que se organizan en tres capas. En el dibujo, el signo positivo (+) significa un efecto excitador de un elemento neural en su diana postsináptica, y el signo negativo (-) un efecto inhibitorio. Imagen tomada de Cunningham, 2014.



5.1.1.2 Desarrollo embrionario

El sistema nervioso central se origina a partir un área ectodérmica conocida como placa neural. Esta placa neural sufre un engrosamiento como resultado de la proliferación celular y comienza a invaginarse dando lugar al surco neural, cuyos bordes se fusionarán originando el tubo neural tras una fase conocida como neurulación (Climent et al, 2013).

El tubo neural se extiende rostralmente y evoluciona hasta formar el prosencéfalo, el mesencéfalo y el rombencéfalo. El posencéfalo continúa desarrollándose para formar el telencéfalo y el diencefalo. El mesencéfalo no continúa dividiéndose, mientras que el rombencéfalo se divide en el metencéfalo y el metencéfalo. El cerebelo se desarrolla a partir de las porciones dorsales del metencéfalo (placas alares) y los pliegues neurales, que son conocidos como labios rómicos (Rahimi-Balaei et al, 2017).

Los labios rómicos crecen en sentido medial y llegan a fusionarse en la línea media. De esta manera se constituye la placa cerebelosa, en cuya superficie comienzan a surgir una serie de pliegues. A continuación, aparece la zona central o vermis. En los labios rómicos, las células neuroepiteliales se disponen inicialmente formando tres capas. Parte de los neuroblastos de la capa intermedia emigrarán a través de la capa marginal y se acercarán a la periferia del órgano, donde se diferenciarán en células de Purkinje. Una característica peculiar del cerebelo es la formación de una capa superficial de células neuroepiteliales en activa proliferación, la capa germinal externa. Estas células proceden de la capa ependimaria de los labios rómicos y emigran en grandes cantidades hasta cubrir por completo toda la superficie del órgano, donde siguen dividiéndose activamente hasta varios meses después del nacimiento.

En el perro, la capa germinal externa ofrece su máximo desarrollo en el periodo perinatal y persiste hasta tres meses después del nacimiento. Además de los granos del cerebelo, que es con mucho la población neuronal más abundante de este órgano, derivan también de esta capa las células estrelladas y las células en cesta (Climent et al, 2013).

5.1.1.3 Funciones del cerebelo

El cerebelo puede dividirse en tres regiones diferentes desde el punto de vista funcional: vestibulocerebelo, espinocerebelo y cerbrocerebelo.

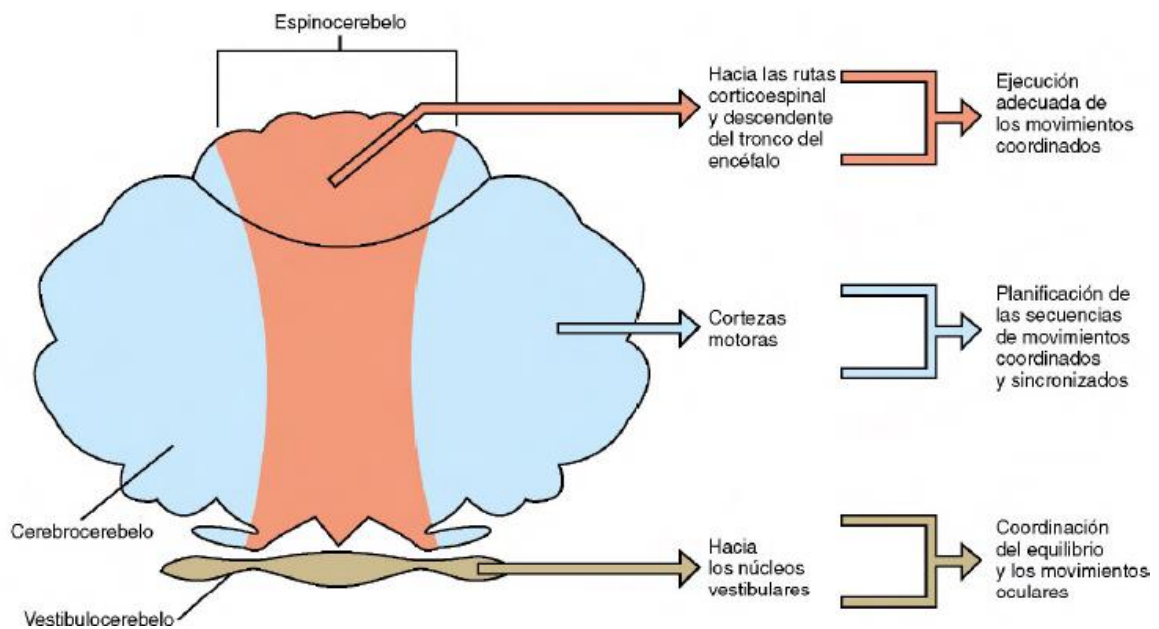
- El vestibulocerebelo: es la porción de origen más antiguo en la evolución de los vertebrados, por lo que también recibe el nombre de arquicerebelo. Se encuentra en el lóbulo floculonodular, y facilita la coordinación del equilibrio y los movimientos oculares. Participa en la coordinación de los músculos axiales y proximales que controlan el equilibrio y en la coordinación de los movimientos de la cabeza y los ojos (Cunningham, 2014).
- El espinocerebelo (también denominado paleocerebelo) ayuda a coordinar el tono muscular y el movimiento. Se encuentra ocupando la posición rostrocaudal de la región medial del cerebelo. El espinocerebelo recibe información sobre las órdenes para realizar un movimiento, así como información importante sobre la ejecución del propio

movimiento. (Cunningham, 2014). También puede ajustar la sincronización y la coordinación del movimiento y del tono muscular (Hordacre y McCambridge, 2018), posiblemente estos ajustes se basen en una comparación entre los impulsos que llegan al espinocerebelo con respecto a las órdenes para el movimiento y la retroalimentación sobre el propio movimiento que se está realizando (Cunningham, 2014).

- El cerebrocerebelo, también denominado neocerebelo, se encuentra en los hemisferios laterales cerebelosos. Ayuda a planificar las secuencias de movimientos sincronizados y coordinados. Colabora con la corteza motora en la planificación del siguiente movimiento, para que la transición entre las partes de la secuencia del movimiento sea suave y adecuada (Cunningham, 2014).

El cerebelo desempeña una función importante en el aprendizaje motor. Es probable que el cerebelo participe en el proceso de transición que va desde la necesidad de cierta concentración para aprender una nueva habilidad motora hasta ser capaz de realizarla con una concentración mínima (Ver figura 3) (Cunningham, 2014).

Figura 3: Principales dianas de salida y papel general de las tres regiones funcionales del cerebelo. Imagen tomada de Cunningham, 2014.



5.1.2 ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

5.1.2.1 Introducción al estudio de la etiología de la enfermedad

Ante la sospecha de que la DCC presentaba un origen hereditario de tipo recesivo, diferentes equipos científicos abordaron en la última década la investigación de los genes implicados en cada una de las razas caninas afectadas.

Para ello se llevaron a cabo estudios de asociación del genoma completo (GWAS) con el fin de identificar las variantes genéticas implicadas en la DCC en cada raza. Se han realizado estudios experimentales en perros de raza Coton de Tulear (Zeng et al., 2011), Beagle (Forman et al., 2012), Gordon Setter (Agler et al., 2014), Scottish Terrier (Urkasemsin et al., 2017), Kelpie Australiano (Shearman et al., 2011) o Terrier Tibetano (Farias et al., 2011).

Los GWAS tienen el objetivo de relacionar variaciones genéticas específicas con enfermedades concretas. Para ello, se procede a la comparación de marcadores de ADN en el genoma de los individuos con una enfermedad determinada (o rasgos de ella) con otros individuos sanos, de manera que permiten identificar las diferencias en el genoma de los afectados y los no afectados (Visscher et al., 2012). Los resultados obtenidos se representan generalmente en forma de gráfica "Manhattan plot". En este tipo de gráficas se basan en el LOD (Logarithm of the odds o Logaritmo del cociente de las probabilidades) Score. El LOD Score es un método estadístico que sirve para realizar un análisis de ligamiento entre varios genes que fue desarrollado por Newton E. Morton (Morton, 1955).

En genética, la puntuación LOD es una estimación estadística la probabilidad de que dos genes, o un gen y otro gen que codifica para una enfermedad, se encuentren cerca uno del otro en un cromosoma y, por lo tanto, se hereden de forma conjunta. La puntuación LOD compara mediante el logaritmo de su cociente, la probabilidad de que dos loci determinados estén ligados con la probabilidad de que no lo estén y se encuentren unidos por pura casualidad (Brody, 2019). En general, se acepta que una puntuación LOD de 3 o superior implica que dos genes están ubicados uno cerca del otro en el cromosoma y, por tanto, los genes están ligados y se heredan juntos (se trata de una escala logarítmica, por lo que un valor 3 indica que es 1000 veces más probable que ambos loci estén ligados, que de que no lo estén).

En las gráficas conocidas como "Manhattan Plot" obtenidas de los análisis GWAS, las coordenadas genómicas se encuentran representadas en el eje X, y el logaritmo negativo del valor P de asociación para cada polimorfismo de nucleótido único (SNP) se representa en el eje Y, lo que significa que cada columna en el gráfico de Manhattan indica el LOD Score para el posible ligamiento entre ese SNP y el carácter estudiado (en este caso una enfermedad). Las asociaciones más fuertes tienen los valores P más pequeños, por lo que sus logaritmos negativos serán los más grandes, y gráficamente darán lugar a puntos de mayor distancia respecto al eje X (Gibson, 2010). Una vez que se identifican dichos marcadores genéticos, se pueden usar para comprender cómo los genes contribuyen a la enfermedad y desarrollar mejores estrategias de prevención y tratamiento (Pierce, 2013).

5.1.2.2 Los diferentes genes implicados en las abiotrofias cerebelares

Cuando dos alelos diferentes, responsables de un carácter determinado coinciden en un mismo individuo, si uno de ellos es dominante, el fenotipo que codifica es el que exhibirá ese individuo. En la mayoría de las abiotrofias cerebelosas se ha demostrado (o se sospecha firmemente) un modo de herencia autosómico recesivo (Scott et al., 2018), tal como sugerían las hipótesis iniciales. Por lo tanto, deben estar presentes dos copias anómalas del gen implicado para que se desarrolle la enfermedad (Klug et al., 2013).

Se conocen diversas variantes genéticas que pueden ser responsables de degeneración cortical cerebelar. Algunas mutaciones se han descrito solo en una raza en concreto, mientras que otras se han descrito en varias razas diferentes. La alteración de estos genes produce alteraciones a nivel metabólico, como consecuencia del fallo de codificación de determinadas enzimas o de los receptores necesarios para el adecuado funcionamiento del sistema nervioso y de la transmisión sináptica. (Pan et al., 2017).

Los genes que se han visto implicados con mayor frecuencia y en los que se incidirá con mayor profundidad a continuación son: SEL1L (Supresor de Lin-12) (Kyöstilä et al., 2012), RAB24 (Proteína Rab de la familia de las guanosina trifosfatasas tipo 24) (Aglar et al., 2014), SPTBN2 (Beta-Espectrina no eritrocítica tipo 2) (Urkasemsin y Olby, 2014), GRM1 (Receptor metabotrópico de glutamato 1) (Zeng et al., 2011), SNX14 (Nexina Sorting 14) (Fenn et al., 2016) y KCNJ10 (Proteína de los canales de Potasio regulados por Voltaje, subfamilia J, miembro 10) (Bockenbauer et al., 2009). También existen otros genes diferentes que se han visto implicados en la transmisión de la degeneración cortical cerebelar en otras razas minoritarias (Pan et al., 2017), como por ejemplo el Lagotto Romagnolo o el Spinone Italiano (Ver Tabla 1), por ello no serán descritas en esta revisión.

Tabla 1.: Otras proteínas y genes que se ven afectados con menor frecuencia y que producen DCC en otras razas minoritarias. Tabla adaptada de Pan et al., 2017.

Proteína alterada	Cromosoma	Mecanismo de patogenicidad	Raza
Receptor de lipoproteínas VLDLR	1	Transporte lipídico defectuoso	Eurasier
Receptor de inositol 1,4,5-trifosfato (ITPR1)	20	Alteración en el canal transportador de iones de calcio	Spinone italiano
Autofagia ATG4D	20	Control de la calidad, reciclaje y transporte de proteínas	Lagotto Romagnolo
Cisteína- Proteasa dependiente de calcio (CAPN1)	18	Control de la calidad, reciclaje y transporte de proteínas	Parson Russel Terrier.

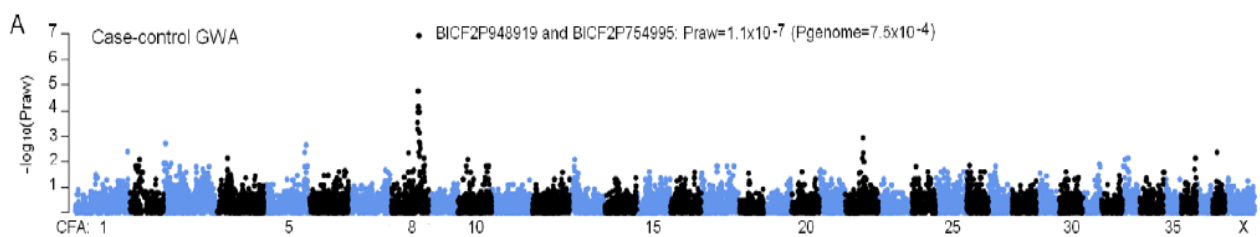
a) *Supresor de Lin-12 (SEL1L)*

El gen Supresor de Lin-12 (SEL1L) codifica una glicoproteína transmembrana que se localiza en el retículo endoplasmático y juega un papel importante en la acción degradativa de este orgánulo: el retículo endoplasmático identifica polipéptidos mal plegados o con fallos de ensamblaje y los transfiere al citoplasma con el fin de que sean degradados definitivamente por los proteasomas, que son complejos proteicos encargados de la proteólisis (Kyöstilä et al, 2012).

Diversas investigaciones han determinado que en ciertos casos de degeneración cortical cerebelar se produce una activación de los genes de respuesta al estrés del retículo endoplasmático, lo que apoya la teoría de que esta mutación está relacionada con los fallos en la maquinaria de degradación del retículo endoplasmático, resultando en una degeneración neuronal (Urkasemsin y Olby, 2014).

La mutación en SEL1 se ha descrito en Galgos Finlandeses con ataxia hereditaria. Mediante el genotipado de diversos individuos de esta raza se llegó a la conclusión de que la mutación se encontraba en el cromosoma 8, concretamente en este locus (*ver figura 4*) (Kyöstilä et al, 2012).

Figura 4: Gráfica Manhattan plot elaborada a partir de un GWAS de tipo caso-control, en la que se muestra que la localización de la mutación causante de DCC en Galgos finlandeses se encuentra a nivel del cromosoma 8. (Gráfica obtenida de Kyöstilä et al, 2012).



b) *Proteína Rab 24 (RAB24)*

Este gen codifica una proteína, la RAB24, que forma parte de un grupo de enzimas con un papel fundamental en el transporte de membrana en la célula. Permiten el movimiento de los orgánulos celulares y la endocitosis y exocitosis, y colaboran con las proteínas SNARE (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment protein Receptor) para conectar las membranas y favorecer su fusión (Agler et al., 2014).

La RAB24 está involucrada en la actividad autofágica, particularmente en la fusión de los autofagosomas con los lisosomas, en la que las proteínas y los orgánulos celulares son

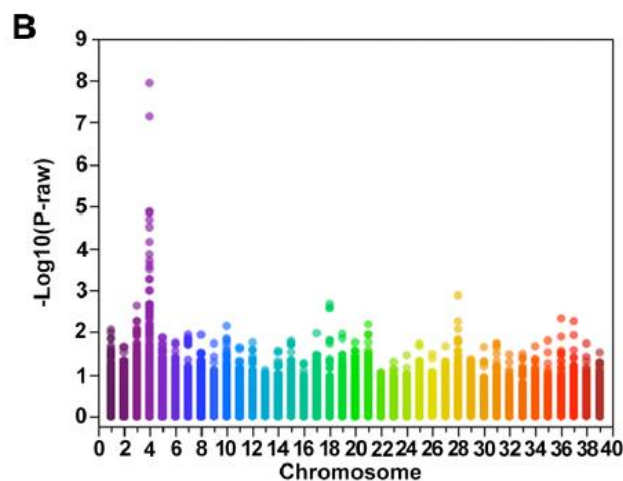
degradados (Urkasemsin et al., 2017). Los defectos de autofagia en las neuronas suponen la imposibilidad de eliminar proteínas u orgánulos anormales o disfuncionales, lo que produciría la muerte celular.

En las razas Setter inglés, Pastor inglés y Gordon setter con ataxia hereditaria, se han descrito mutaciones a nivel de RAB24.

El Fenotipo de la degeneración cerebelar en los Gordon Setter ha sido descrito en detalle, y es idéntico a la descripción dada en los Pastores ingleses en lo que respecta a la edad de presentación y progresión de los signos clínicos.

Para comparar la base genética de los Gordon Setter y los Pastores Ingleses, se genotiparon diversos individuos de ambas razas y se compararon los haplotipos para el cromosoma 4 (Ver figura 5). Se confirmó una región idéntica de homocigosis que únicamente aparecía en perros afectados de ambas razas, lo que sugiere que la mutación de RAB24 data de un ancestro común a partir del cual se originaron ambas razas así como el Setter Inglés, y apoyaría la hipótesis de que la mutación de RAB24 es la causa de la ataxia hereditaria en ellas (Agler et al, 2014).

Figura 5: Gráfica Manhattan plot en la que se aprecia una relación entre la DCC y una mutación localizada a nivel del cromosoma 4. Gráfica tomada de Agler et al., 2014.



c) *Beta-Espectrina no eritrocítica tipo 2 (SPTBN2)*

EL gen SPTBN2 (Spectrin Beta Non-Erithrocytic 2) codifica la proteína Beta-espectrina no eritrocítica tipo 2, también denominada Proteína de la Ataxia Espinocerebellar tipo 5, una proteína que forma parte del citoesqueleto de las células y que es especialmente abundante en las neuronas de Purkinje (Urkasemsin y Olby, 2014). Esta proteína colabora en el

mantenimiento de varias funciones y estructuras de importancia en la célula, entre las que se incluyen la regulación de la densidad de los canales de sodio, el sistema transportador de glutamato y la formación de vesículas (Elsayed et al., 2013).

Si no se sintetiza de forma correcta la SPTBN2, se producen alteraciones en las funciones celulares, lo que conlleva la muerte de las células de Purkinje (Urkasemsin y Olby, 2014).

Una deleción de ocho pares de bases en el gen SPTBN2 se ha descrito en perros de raza Beagle con degeneración cortical cerebelar en el momento del nacimiento.

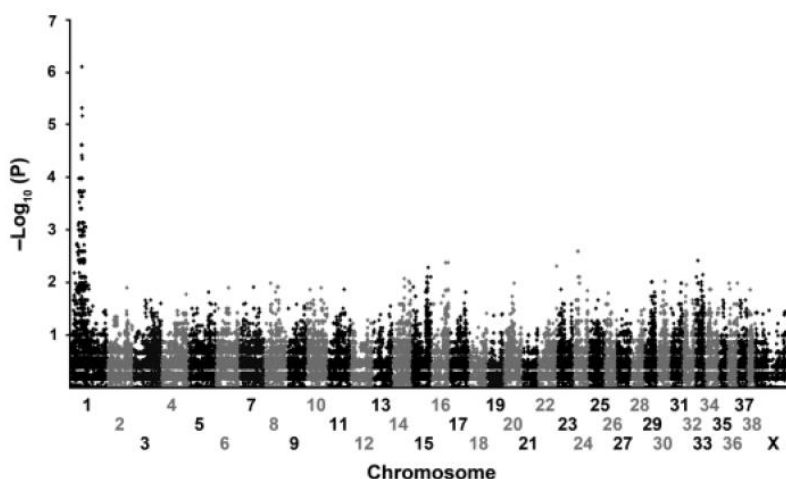
La secuenciación del exoma en Beagles con degeneración cortical cerebelar neonatal autosómica recesiva ha permitido identificar en individuos homocigotos un marco de mutación en la SPTBN2 (Forman et al., 2012).

d) *Receptor metabotrópico de glutamato 1 (GRM1)*

El receptor metabotrópico de glutamato 1 (Glutamate Metabotropic Receptor 1, GRM1) pertenece a una familia de proteínas G ligadas a receptores, de las que existen diferentes subtipos y grupos. Está codificado por el gen GRM1. Estos receptores están implicados en la plasticidad sináptica, en la selección sináptica y en la liberación de neurotransmisores, que son de importancia el desarrollo cerebral y en los mecanismos de aprendizaje y neuroprotección.

Una mutación recesiva en este gen causa la denominada “Ataxia neonatal de Bandera” (Ver figura 6), ya que fue descrita por primera vez en un Coton de Tulear llamado Bandera (Zeng et al, 2011). También se han descrito alteraciones de este mismo gen en otras razas caninas, como Shiba Inu, Husky, Perro de aguas portugués y Springer Spaniel (Hecht, 2018).

Figura 6: Manhattan plot obtenido a partir del GWAS de 12 individuos de la raza Coton de Tulear afectados por DCC. Imagen tomada de Zeng et al. , 2011.



Estos receptores se localizan en la región peri-sináptica de las células de Purkinje de las espinas dendríticas. Son necesarias para los mecanismos de aprendizaje motor del cerebelo y también condicionan que la respuesta con movimientos oculares se produzca de forma normal.

Si no se codifican los receptores correctamente, tienen lugar una serie de fallos en los mecanismos de transmisión sináptica, y las neuronas y células de Purkinje acaban degenerando como consecuencia de la falta de actividad (Rossi et al., 2010).

e) *Nexina Sorting 14 (SNX14)*

Las mutaciones en el gen Nexina Sorting 14 (SNX14) resultan en una pérdida de la proteína que codifica, aunque la función de esta todavía no se ha definido completamente. SNX14 es una proteína asociada al retículo endoplasmático, y parece tener una relación con el mantenimiento de la homeostasis de lípidos neutros y con los intercambios entre orgánulos celulares (Bryant et al., 2018), por lo que también participa en el mantenimiento de la excitabilidad neuronal y en la transmisión sináptica. El fenotipo de la enfermedad observado en la ataxia espinocerebelosa ligada al SNX14 se debe a una alteración o supresión de la actividad de esta proteína. (Ebrahimi-Fakhari et al., 2016). Además SNX14 parece intervenir en la ruta de degradación autofágica de los distintos tipos de células neuronales por los lisosomas (Akizu et al., 2015).

Variantes de este gen también se han relacionado con casos de ataxia cerebelar y discapacidad intelectual en humanos (Fenn et al., 2016; Akizu et al., 2015).

En Bracos de Hungría (Pan et al., 2017) se ha detectado mediante técnicas de análisis de RNA un error en el patrón de ensamblaje asociado al gen SNX14, dando lugar a animales con DCC. En estos casos parece no sintetizarse la proteína SNX14, puesto que es imposible detectarla mediante la técnica de Western blotting.

f) *Proteína de los canales de Potasio regulados por Voltaje, subfamilia J, miembro 10 (KCNJ10)*

Se trata de un gen que codifica la formación de ciertos canales de potasio que son unos elementos fundamentales para la conducción de potasio en el túbulo distal contorneado (Mauri et al, 2016). Además los canales de KCNJ10 se expresan en las células gliales de la corteza cerebral y también en la corteza cerebelar. Se cree que se encargan de mantener el potencial de reposo de las neuronas mediante un proceso denominado tamponamiento espacial de potasio (Bockenbauer et al., 2009).

Tras la repetición de los proceso de excitación y repolarización, la neurona incorpora sodio y pierde potasio, de manera que éste se acumula en el exterior de la célula, reduciendo el potencial de membrana y favoreciendo las siguientes excitaciones. Las células gliales atrapan el potasio extracelular y los distribuyen a través de las uniones gap. Los canales KCNJ10 están implicados en este proceso, por lo que si no se encuentran funcionales como consecuencia de la mutación, se elimina este sumidero de potasio, lo que daría lugar a convulsiones en los pacientes y sería la causa responsable de la ataxia (Bockenbauer et al., 2009).

Las mutaciones en el gen KCNJ10 han sido descritas en perros de las razas Pastor Belga (Mauri et al, 2016), Smooth-Haired Fox Terrier, Jack Russell Terrier, Malinois, Parson Russell Terrier, Russell Terrier entre otras (Pan et al., 2017).

5.2 PATOGÉNESIS, DESARROLLO Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

A pesar de que la degeneración cortical cerebelar hereditaria está causada por genes diferentes en función de la raza de la que se trate, todos ellos generan alteraciones que derivan en una misma patogenia, como se ha explicado anteriormente. Esta se traduce muy frecuentemente en una desorganización de las tres capas de la corteza cerebelar, que se ve acompañada de gliosis (Scott et al., 2018).

La mayoría de las razas no presentan lesiones en otras áreas aunque, en ocasiones, la degeneración cerebelar puede combinarse con fenómenos degenerativos en otras regiones del sistema nervioso central, como la corteza cerebral o el sistema nervioso autónomo, por ejemplo (Flegel y Henke, 2010):

- En American Staffordshire Terriers y Pit Bull Terriers, se han identificado también lesiones en algunos núcleos del tálamo.
- En Kerry Blue Terriers los núcleos olivares, caudales y la sustancia gris pueden verse afectados en etapas tardías de la enfermedad.
- En los perros Crestados Chinos se ha detectado un síndrome denominado Degeneración sistémica múltiple.

5.2.1 DIFERENTES CLASIFICACIONES DE LAS DEGENERACIONES CORTICALES CEREBELARES

Aunque la patogénesis común a todas las razas caninas, existen aspectos que difieren entre ellas. En función de estos podemos realizar distintas clasificaciones de las DCC. Por ejemplo, podemos diferenciar estas patologías en función de si afectan a las células de Purkinje o si

afectan a las neuronas granulares, en cuyo caso las patologías se denominan degeneraciones granuloprivales (Urkasemsin y Olby, 2014), pero también se pueden realizar otras clasificaciones y subclasificaciones más complejas, como las que se desarrollarán a continuación.

5.2.1.1 Clasificación en función del periodo en el que empiezan a degenerar las células de Purkinje.

Las células de Purkinje completan su maduración durante la gestación, de manera que pueden comenzar a degenerar antes o después del nacimiento.

En función de este hecho, podemos distinguir entre las abiotrofias cerebelosas prenatales o posnatales (Pellegrino, 2010):

- Abiotrofia cerebelosa prenatal: los animales afectados presentan los signos clínicos desde el nacimiento o cuando comienzan a deambular.
- Abiotrofia cerebelosa posnatal: es mucho más frecuente. El trastorno se caracteriza por la presencia de signos cerebelosos que aparecen de manera progresiva.

5.2.1.2 Clasificación en función de los signos clínicos y su periodo de manifestación.

En el periodo posnatal, los signos clínicos que caracterizan las degeneraciones corticales cerebelares difieren entre razas. De hecho, se trata de patologías neurológicas frecuentes en perros de pura raza (se ha descrito en más de 40 razas diferentes) y menos frecuentes en perros mestizos.

Además, la manifestación de estos signos clínicos se produce en diferentes momentos. En función del periodo en el que comienzan a manifestarse los signos clínicos, podemos clasificar las razas en tres grupos (Flegel y Henke, 2010):

- Comienzo en la etapa neonatal: por ejemplo el Coton de Tulear, Teckel, Setter Irlandés, Rhodesian Ridgeback, Samoyedo, etc.
- Comienzo en la etapa juvenil (entre la sexta semana y los 6 meses de edad): Airedale Terrier, Kerry Blue Terrier, Pastor Australiano, Sabueso bávaro de montaña, Collies, Crestado Chino, Bulldog Inglés, Galgo italiano, Labrador Retriever, Podenco Portugués, etc.
- Comienzo en la edad adulta (a partir del primer año de vida): American Pit Bull Terrier, American Staffordshire Terrier, Boyero de Berna, Epagneul Breton, Gordon Setter, Spinone Italiano, Pastor Inglés, Scottish Terrier, etc.

Otras razas en las que se ha descrito abiotrofia cerebelosa son Akita Inu, Chow Chow, Cairn terrier, Clumber Spaniel, Cocker Spaniel, Fox terrier y Gran Danés, no presentan un patrón claro de presentación, puesto que su incidencia y su etapa de presentación es independiente de la edad de los animales afectados: en estos casos la aplicación de esta última clasificación resulta complicada (Flegel y Henke, 2010).

5.2.2 SIGNOS CLÍNICOS

Como se ha mencionado anteriormente, los primeros signos clínicos aparecen en animales jóvenes y, por lo general, se manifiestan de semanas a meses después del nacimiento de manera progresiva.

En algunas razas, estos signos progresan rápidamente, resultando en una incapacidad de caminar en apenas unos días o meses (el Coton de Tulear, por ejemplo, suele quedar incapaz con muy pocas semanas), mientras en otras razas como el American Staffordshire Terrier la progresión es mucho más lenta, pudiendo tardar entre 3 y 8 años. En casos de degeneración cortical cerebelar neonatal, los signos clínicos pueden permanecer estáticos, sin empeorar desde el momento del nacimiento pero tampoco mejorar (Flegel y Henke, 2010).

En condiciones normales el cerebelo compara constantemente el movimiento pretendido con el real y realiza los ajustes necesarios. Pero en caso de enfermedad cerebelosa, estos ajustes no se realizan y se dan alteraciones del movimiento (Cunningham, 2014). Estos signos clínicos reflejan la pérdida de la función inhibitoria de las neuronas de la corteza cerebelar.

Generalmente, uno de los primeros signos en aparecer es la falta de coordinación. Inicialmente solo se produce en determinadas situaciones, como cuando el animal gira o sube y baja escaleras, pero a medida que la enfermedad avanza esta incoordinación se hace permanente. A medida que la enfermedad va progresando, algunos de los signos más evidentes son (Flegel y Henke, 2010):

- Ataxia troncal, que refleja la incapacidad del vestibulocerebelo y el espinocerebelo para coordinar el equilibrio y los movimientos del esqueleto axial.
- Dismetría: determinación errónea de la contracción muscular, los movimientos son demasiado largos o demasiado cortos (hipermetría o hipometría respectivamente). Debido a la espasticidad de las extremidades como consecuencia de la inhibición del reflejo de flexión, habitualmente encontramos hipermetría en caso de degeneración cortical cerebelar.

- Asinergia: fracaso de los componentes que controlan los movimientos complejos, lo que da lugar a incoordinación motora.
- Temblor intencional, es decir un movimiento patológico oscilatorio que empeora cuando el animal se mueve y disminuye cuando el animal se relaja y permanece quieto.

Cuando el paciente se encuentra en estación, sus extremidades se encuentran ampliamente abiertas con el fin de ensanchar su base de sustentación y conseguir mantener el equilibrio. Sin embargo, a pesar de que en las fases iniciales de la enfermedad resulta efectiva, a medida que la degeneración progresa esta acción deja de ser suficiente, dando lugar a un balanceo corporal. Si además hay afección del lóbulo floculonodular, el animal tiende a caer. Puede aparecer tremor permanente a nivel de la cabeza o el cuello, que se ve exacerbado al tratar de acceder a la comida o al agachar la cabeza .

Los perros con degeneración cortical cerebelar no desarrollan paresia (parálisis parcial o debilitamiento de la contractilidad de la musculatura) ni reducción de la fuerza muscular.

La reacción propioceptiva consciente se inicia con un ligero retraso, y a continuación se produce una respuesta exagerada. Los reflejos espinales se encuentran normales o aumentados, nunca disminuidos. Tampoco los reflejos craneales se ven disminuidos, a excepción del reflejo de amenaza. No se producen cambios en el comportamiento del animal (Flegel y Henke, 2010).

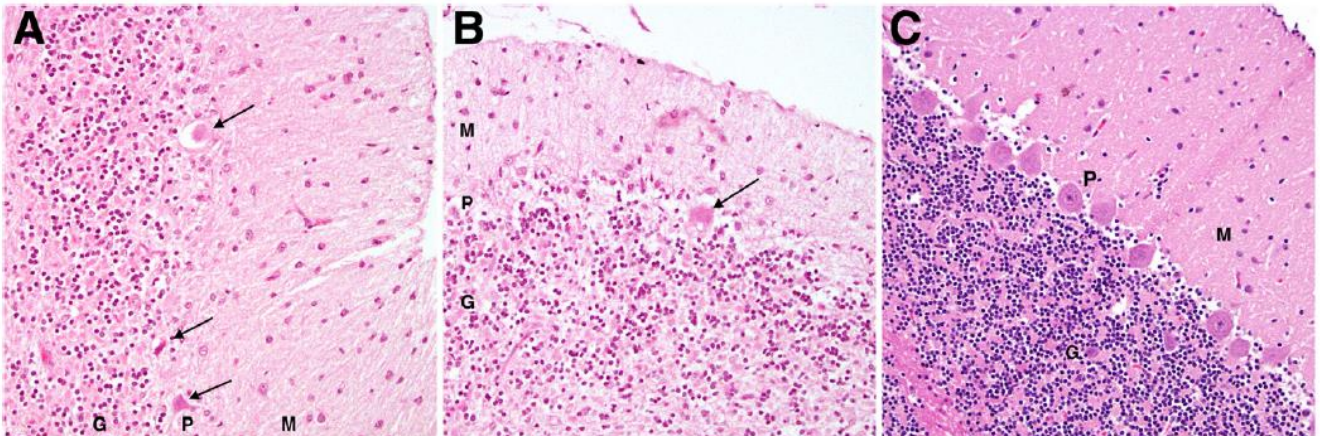
5.2.3 DIAGNÓSTICO

Es importante aclarar que el diagnóstico definitivo de la degeneración cortical cerebelar requiere la realización de pruebas histológicas de una muestra de tejido cerebelar, aunque existen otros métodos de diagnóstico que son indicativos de DCC.

5.2.3.1 Diagnóstico post-mortem

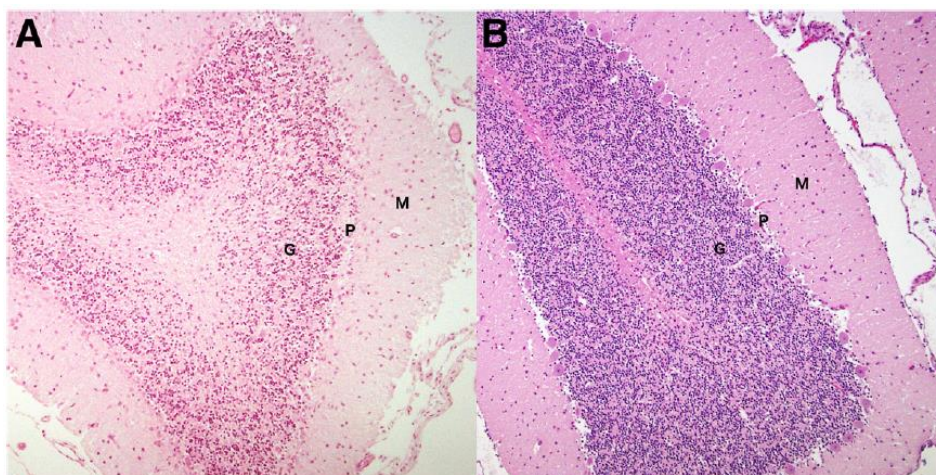
En la mayoría de los casos, el diagnóstico final se establece en el examen post-mortem, puesto que las biopsias cerebelares se realizan en raras ocasiones. Entre los hallazgos neuropatológicos que encontramos en la necropsia destaca la atrofia del cerebelo como resultado de la pérdida de células de Purkinje, atrofia de las capas molecular (M) y granular (G) y la materia blanca asociada, así como gliosis y vacuolización de las células de Purkinje (P) que permanecen (*Ver figura 7*) (Mari et al., 2018).

Figura 7: Tinción mediante Hematoxilina y Eosina (H y E) de una muestra de cerebelo a x200 aumentos. Observamos tres fenómenos de degeneración de las células de Purkinje del cerebelo en un Galgo Hungría afectado por DCC. En las imágenes A y B observamos degeneración eosinofílica y retracción de las células (indicado con flechas negras). En la capa granular (G) se aprecia una reducción de la celularidad, así como en la capa molecular (M). La imagen C es la fisiológica habitual de un perro control sano para poder realizar la comparación. Imágenes tomadas de Fenn et al., 2016.



El grado depende de la cronicidad del proceso degenerativo: en casos agudos la degeneración se produce como consecuencia de la isquemia, y en casos crónicos, se produce por una pérdida de células de Purkinje, siendo éstas remplazadas por astrocitos reactivos (Flegel y Henke, 2010; Fenn et al., 2016). Las tres capas de la corteza cerebelar aparecen desordenadas (Ver figura 8).

Figura 8: Tinción H. y E. de tejido cortical cerebelar a x100 aumentos. Pueden compararse los hallazgos histológicos en la corteza cerebelar de un Galgo Húngaro afectado (A) frente a los de uno sano control (B). En el individuo A se aprecia una pérdida de células de Purkinje (P) asociada con una depleción y adelgazamiento de la capa granular (G). En el individuo B todas las capas conservan su estructura. Imagen tomada de Fenn et al. 2016.

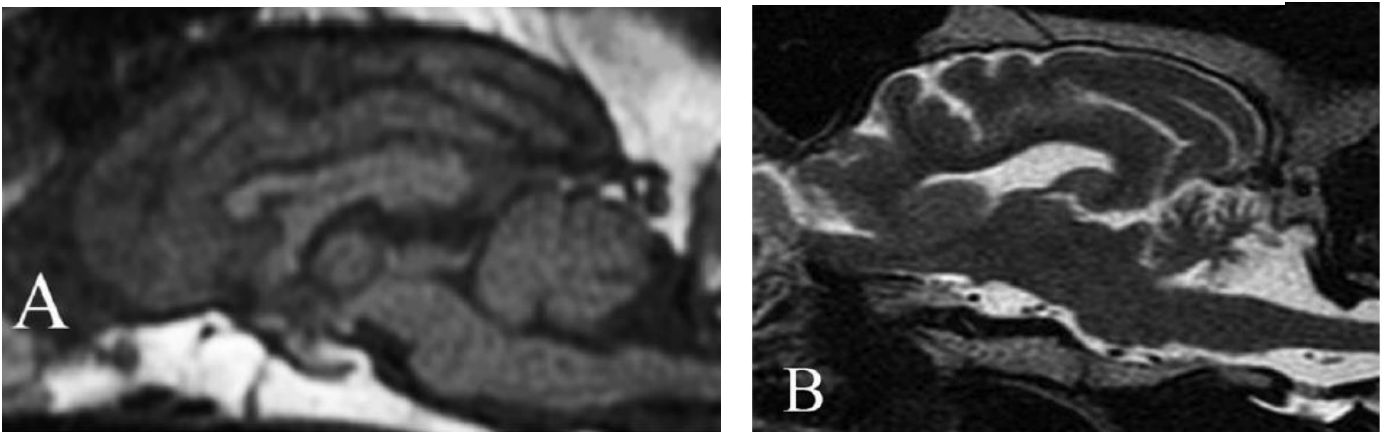


5.2.3.2 Otras técnicas diagnósticas indicativas de DCC

También puede realizarse un diagnóstico presuntivo in vivo descartando otras alteraciones cerebelares o vestibulares. Esto se consigue mediante el análisis del fluido cerebroespinal, analíticas sanguíneas, pruebas bioquímicas, urianálisis, o incluso técnicas de diagnóstico por imagen como la tomografía computerizada o la resonancia magnética del cerebro (Bertalan et al., 2014).

- **Análisis del fluido cerebroespinal:** La cantidad de fluido cerebroespinal que se encuentra entre los pliegues cerebelosos se aprecia aumentada en resonancias magnéticas con imagen ponderada en T2 (Ver figura 9), mientras que se observa una reducción del tamaño cerebelar (Flegel y Henke, 2010; Bertalan et al., 2014). Sin embargo, esta técnica es difícil de emplear en animales que se encuentran en fases tempranas de la enfermedad o que presentan formas más leves, puesto que son complicadas de visualizar. Además se trata de un criterio subjetivo que puede inducir a error como consecuencia de las variaciones en el tamaño y forma del cráneo de las diferentes razas de perros y de los individuos entre sí. (Bertalan et al., 2014).

Figura 9: Se muestran dos resonancias magnéticas del encéfalo de un perro de raza Labrador Retriever de 7 años con signos clínicos compatibles con Degeneración Cortical Cerebelar tomadas con 3 años de diferencia. Respecto a la primera (A) en la segunda (B) encontramos una disminución del tamaño del cerebelo que se evidencia por el aumento de la cantidad de fluido cerebroespinal entre los pliegues. Imágenes tomadas de Bertalan et al., 2014.



- **Medición del tamaño del cerebelo:** Investigaciones en algunas razas han demostrado que la relación $\text{área del cerebelo} / \text{área del cerebro} \times 100$ permitiría distinguir entre animales afectados y los sanos con una sensibilidad y especificidad del 93 y 94% respectivamente si utilizamos un corte del 13.3%. Si utilizásemos un corte del 12.8% en la medición del

espacio relativo del líquido cefalorraquídeo (relación área del cerebelo + área alrededor del líquido cefalorraquídeo/ área del cerebelo que no rodea al líquido cefalorraquídeo x 100) podría distinguir entre ambos grupos con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 100% (Flegel y Henke, 2010).

A pesar de la eficacia de las técnicas anteriores a la hora de establecer un diagnóstico presuntivo de la degeneración cortical cerebelar, no es posible determinar qué animales se encuentran afectados antes de que se desarrollen los signos clínicos. Como consecuencia de este problema, las investigaciones se centran en el desarrollo de nuevas herramientas de diagnóstico precoz basados en la detección de genes mutados implicados en el desarrollo de estas enfermedades.

Una vez que se identifican las mutaciones causantes de la enfermedad en el genoma canino, puede desarrollarse un diagnóstico específico para cada enfermo o incluso realizar el diagnóstico antes de la aparición de los signos clínicos, pudiendo encontrar entonces un posible tratamiento en determinados casos, además de poderse implantar un control genético preventivo encaminado a evitar el nacimiento de ejemplares afectados (Pellegrino, 2010).

Algunos ejemplos de razas en las que ha sido posible implantar un control genético preventivo son algunas de las citadas anteriormente (Pan et al., 2017): SEL1L en Galgos Finlandeses (Kyöstilä et al, 2012), RAB24 en Setter inglés, Pastor inglés y Gordon setter (Agler et al, 2014), SPTBN2 en Beagles (Urkasemsin y Olby, 2014), GRM1 Coton de Tulear (Zeng et al., 2011), Shiba Inu, Husky, Springer Spaniel (Hecht, 2018), SNX14 en Bracos de Hungría (Fenn et al., 2016) y KCNJ10 en Terriers (Bockenbauer et al., 2009).

5.2.3.3 Diagnóstico diferencial

Además de la DCC, existen otros cuatro tipos de ataxias hereditarias: degeneración espinocerebelar, degeneración multisistémica, ataxia cerebelar sin signos sustanciales de degeneración, y ataxia episódica.

Dado a la complejidad del diagnóstico y la similitud de los signos clínicos, puede resultar complejo distinguir la DCC de otros tipos de ataxias hereditarias.

Para realizar el diagnóstico diferencial frecuentemente se recurre a la detección de las estructuras afectadas y la determinación de su forma de presentación. Se recurre a técnicas de diagnóstico por imagen, como la resonancia magnética o tomografía computerizada si el animal está vivo, o bien a la realización de pruebas histológicas si no lo está (Mari et al., 2018).

5.3 EL DESENLACE DE LA ENFERMEDAD

5.3.1 Pronóstico

El pronóstico de esta enfermedad es malo.

Si la condición del animal es leve o se encuentra estancada en las fases iniciales, es posible convivir con ella, ya que los pacientes tienen una calidad de vida relativamente buena. En estos últimos casos es necesario realizar revisiones veterinarias periódicas con el fin de evaluar el avance de la enfermedad (Pellegrino, 2010).

Sin embargo, la tendencia de la enfermedad es progresiva por lo que el final más probable es la muerte más o menos temprana del animal.

5.3.2 Tratamiento

No se ha descrito ningún tratamiento efectivo frente a estas patologías. La movilidad de los animales y su capacidad funcional acaba viéndose comprometida hasta tal punto que no pueden llevar una vida independiente (Tsuboi et al, 2017). Debido a ello, es necesaria la asistencia del propietario para poder llevar a cabo las actividades de la vida diaria, tales como defecar, orinar, comer, etc., por eso es frecuente que acaben recurriendo a la eutanasia (Alipio et al., 2018). En este aspecto cabe destacar el importante papel del veterinario, que es quien debe asesorar al propietario a la hora de tomar la decisión de proporcionar una muerte humanitaria a su mascota cuando su calidad de vida se ve comprometida (Matte et al, 2019). Para ello, el veterinario debe tener en cuenta el vínculo entre el animal y el propietario y debe ayudar a comprender al propietario que la eutanasia es conveniente cuando la salud física o psicológica del animal está afectada. Esto puede suponer un dilema ético incluso para el propio veterinario (Rathwell-Deault et al., 2017).

En los últimos años, se han realizado estudios relacionados con el uso de inhibidores de la síntesis de la encima anhidrasa carbónica tipo 8 (CA8) para el tratamiento de alteraciones a nivel de las células de Purkinje, que incluso han dado lugar al registro de una solicitud de patente por parte de la Dra Silvia Fossati en junio de 2018. La patente se basa en que el desarrollo de las células de Purkinje se ve comprometido por la activación de la proteína quinasa C (PKC), ya que afecta al equilibrio de los niveles de calcio intracelulares (Fossati, 2018). Resultados experimentales han demostrado que la CA8 actúa como un importante regulador del desarrollo de las células de Purkinje, y que su expresión está controlada por la actividad de un tipo de PKC, la PKC gamma (Shimobayashi, Wagner y Kapfhammer, 2016).

El uso de los inhibidores de la anhidrasa carbónica supone un método de inhibición de la disfunción mitocondrial, de la activación de las caspasas celulares, la liberación de Citocromo C y de la muerte celular entre otros. Por ello podría ser empleado para el tratamiento de diversos trastornos neurológicos, como por ejemplo la degeneración cortical cerebelar, la degeneración espinocerebelar, y también otras patologías de importancia en medicina humana, como el Alzheimer o la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) (Fossati, 2018).

Como tratamiento de alteraciones a nivel de las células de Purkinje, este hallazgo plantea un ámbito de investigación de interés en la lucha frente a la abiotrofia cerebelosa. La posibilidad de mitigar las repercusiones que producen las mutaciones genéticas a nivel de los mecanismos de regulación de la fisiología neuronal ofrece una vía para incrementar la esperanza y calidad de vida de los pacientes afectados, especialmente la de aquellos en los que la enfermedad no se ha manifestado completamente. Sin embargo, a la vista de la diversidad de etiologías posibles para una misma enfermedad, resulta poco probable que un posible tratamiento basado en el uso de inhibidores de la anhidrasa carbónica resulte efectivo para todas las razas o especies en las que la patología ha sido detectada.

Actualmente los esfuerzos por frenar la incidencia de esta patología se centran en el control genético a nivel de la cría. Se emplean técnicas de genética molecular con el fin de detectar los reproductores portadores de mutaciones genéticas relacionadas con estos tipos de ataxia, con el fin de excluirlos de la reproducción para evitar el nacimiento de individuos homocigotos que presenten la enfermedad, o incluso de eliminar a todos los portadores.

En este sentido, los test de control genético se comercializan ya por diferentes empresas.

Muchos de estos test se venden directamente al consumidor y pueden ser comprados a través de internet como, por ejemplo, el comercializado para los American Staffordshire Terrier por la empresa Antagene (<https://www.antagene.com/es/commander/ataxia-cerebelosa-para-el-amstaff>, consultada por última vez el 05/09/2019).

La empresa envía un kit directamente a la persona interesada para recoger una muestra de ADN (usualmente un frotis de células del interior de la mejilla o una muestra de sangre).

Una vez recogida la muestra, se envía a la empresa, que realiza la prueba basada en genética molecular correspondiente con el fin de localizar en el DNA los cambios asociados a una determinada enfermedad, de manera que se identifica el genotipo de cada ejemplar: no portador de la anomalía (sano), portador afectado, o portador no afectado.

De esta manera es posible identificar los individuos portadores de genes alterados relacionados con la degeneración cortical cerebelar, haciendo posible que se descarten como reproductores de forma temprana y evitando así la presencia de camadas con individuos afectados por esta enfermedad. Se consigue reducir la incidencia de la enfermedad e incluso podría llegar a ser erradicada (Pierce, 2013).

El inconveniente de estas pruebas es que en muchas ocasiones se ofrecen sin la información adecuada y sin asesoramiento genético a los consumidores, que a menudo no están capacitados para interpretar los resultados. Por ello siempre es recomendable la ayuda de un veterinario o persona cualificada (Pierce, 2013).

6. CONCLUSIONES- CONCLUSIONS

6.1 CONCLUSIONES

- 1- Pese a su relativamente baja incidencia, la DCC es una patología neurológica de importancia debido a su aparición en diversas especies y razas.
- 2- Las dificultades de diagnóstico y tratamiento actuales limitan la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. Generalmente se produce la muerte temprana del animal, aun cuando los profesionales veterinarios intenten paliar la enfermedad aplicando tratamientos que, por el momento, deben considerarse experimentales.
- 3- El esfuerzo de investigación sobre esta enfermedad debería enfocarse en las técnicas diagnósticas precoces y tratamientos que consigan frenar los mecanismos de degradación celular. Esto permitiría estudiar en profundidad los indicios de degeneración neuronal y poder actuar con rapidez ante la aparición de los primeros signos clínicos, por muy sutiles que resulten. Sin embargo, en la actualidad, y a la vista de las publicaciones existentes y de las ofertas comerciales disponibles, es evidente que la investigación se centra en el desarrollo de test de marcadores genéticos que permitan detectar los animales portadores de esta patología para excluirlos de la reproducción: se reduce así la incidencia de la enfermedad mediante la selección de reproductores, a través del control genético. Gracias a los avances científicos de los que disponemos se están consiguiendo interesantes avances en este campo y paulatinamente aumentan las posibilidades de tratamiento y de control genético, mejorando las perspectivas de futuro.
- 4- Las labores de investigación en medicina humana y veterinaria deberían ir de la mano, puesto que los avances en cualquiera de ambos campos podrían resultar beneficiosos para

el otro. Ambas disciplinas presentan ventajas propias, de manera que colaborar de manera conjunta supondría un beneficio mutuo. La medicina humana cuenta con la ventaja de una mayor financiación y mayor interés por parte de la población, sin embargo la medicina veterinaria presenta mayores ventajas a la hora de elaborar estudios experimentales, ya que la homogeneidad de las poblaciones a estudiar (razas) es mayor, por lo que los resultados obtenidos son de mayor utilidad, ya que influyen menos variables que en la población humana (los estudios en esta especie no solo están condicionados por las diferencias genéticas entre individuos, sino también por los hábitos sociales, ambientes, situación económica...).

- 5- El hecho de que la degeneración cortical cerebelar se produzca en gran diversidad de especies y razas con una etiología diferente, podría facilitar un enfoque comparativo a la hora de experimentar con nuevos tratamientos, de forma que se pudiera trasladar la información obtenida en una raza o especie a otras. Sin embargo, no hay ninguna garantía de que este hecho vaya a ser posible, ya que un tratamiento puede resultar efectivo frente a las consecuencias de una mutación determinada, pero puede no serlo para otra mutación diferente a pesar de que ambas cursen con una sintomatología clínica muy similar.

6.2 CONCLUSIONS

1. Despite its relatively low incidence, CCD is an important neurological pathology due to its appearance in several species and breeds.
2. Current diagnostic and treatment difficulties limit the quality of life and the survival of patients. Generally the animal suffers an early death, even when the veterinary professionals try to relieve the disease by applying treatments that should nowadays be considered experimental.
3. The research effort on this disease should focus on early diagnostic techniques and treatments aiming at the deceleration of cell degradation. This would allow a deep study of the signs of neuronal degeneration in order to make possible early prevention actions before the appearance of first clinical signs, regardless how subtle they may be. However, nowadays, basing on the existing publications and available commercial offers, it is evident that the research focuses on the development of genetic marker tests that allow detecting the carriers of this pathology in order to exclude them from reproduction. In veterinary medicine, the use of genetic markers can reduce the incidence of the disease by means of

the selection of breeders (genetic control). Thanks to the scientific research, interesting advances are being made in this field and the possibilities of treatment and genetic control gradually increase, improving future prospects.

4. Research work in human and veterinary medicine should progress in parallel, since advances in either field could be beneficial for the other. Both disciplines have their own advantages, so that collaborating together would be mutually beneficial. Human medicine has the advantage of greater funding and more interest on the part of the population, however veterinary medicine has more advantages when it comes to developing experimental studies, since the homogeneity of the populations to be studied (breeds) is greater, and a lower number of biases may affect the results; the studies in human populations are not only conditioned by genetic differences between individuals, but also by social habits, environments, economic situation, etc.
5. The fact that cerebellar cortical degeneration takes place in a great diversity of species and breeds with different aetiology, could facilitate a comparative approach when experimenting with new treatments, so that the information obtained in a breed or species could be transferred from one to another. However, there is no guarantee that this fact will be possible, since one treatment may be effective against the consequences of a given mutation, but it may not be for another mutation, despite the fact that both have similar clinical symptoms.

7. VALORACIÓN PERSONAL

El motivo de realización de esta revisión bibliográfica como Trabajo de Fin de Grado (TFG) fue el interés que me despertaban las patologías de tipo neurológico en medicina veterinaria. Buscando en internet información sobre posibles temas a tratar, di con esta patología que consiguió llamar especialmente mi atención por su compleja etiología, su curiosa forma de manifestación en las diferentes especies y razas y por sus diversas similitudes con otras enfermedades en medicina humana, como la ya mencionada Ataxia de Friedrich o la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA).

Escribir este TFG ha supuesto una experiencia muy enriquecedora ya que me ha permitido adentrarme en diferentes campos de la medicina veterinaria más allá de la neurología, que era el objetivo inicial. Reunir información acerca de aspectos anatómicos, fisiológicos, genéticos, diagnóstico por imagen, histológico, laboratorio, etc. ha implicado la necesidad de retomar asignaturas cursadas a lo largo de la carrera y me ha hecho tomar consciencia de la

importancia que éstas han tenido a lo largo de mi proceso de formación para el futuro desempeño de la actividad profesional.

A mi juicio, esta revisión bibliográfica podría ser útil como una breve actualización de los aspectos más importantes de la degeneración cortical cerebelar en el paciente canino. En ella se reúnen artículos científicos de revistas veterinarias de reciente publicación sobre aspectos etiológicos, clínicos, diagnósticos y de tratamiento de forma que, ante un caso de abiotrofia cerebelar, podría resultar de utilidad como fuente de información.

Por último, me gustaría agradecer a mis directores, Luis Monteagudo y Teresa Tejedor, su atención, sugerencias y ayuda para la elaboración de este Trabajo de Fin de Grado y a mis padres, familiares y amigos por su apoyo y ánimo constante no sólo durante los meses que he tardado en realizarlo, sino desde siempre en todos y cada uno de mis proyectos.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Agler, C., Nielsen, D.M., Urkasemsin, G., Singleton, A., Tonomura, N., Sigurdsson, S.,... (2014). Canine Hereditary Ataxia in Old English Sheepdogs and Gordon Setters Is Associated with a Defect in the Autophagy Gene Encoding RAB24. *PLoS Genet.* 10(2).
2. Akizu, N., Cantagrel, V., Zaki, M.S., Al-Gazali, L., Wang, X., Rosti, R.O., Dikoglu, E.,... (2015). Biallelic mutations in SNX14 cause a syndromic form of cerebellar atrophy and lysosome-autophagosome dysfunction. *Nat Genet.* 47(5):528–534.
3. Alipio A., Hernández F., Ghislaine Céspedes, Jorge Rivas S. (2018). Vacuolización neuronal y cambio esponjiforme en la corteza cerebelosa de un perro Pastor Alemán joven. *VITAE Academia Biomedica Digital*, (73).
4. Bertalan, A., Glass, E., Kent, M., De LaHunta, A. y Bradley, C. (2014). Late-onset cerebellar atrophy in a Labrador Retriever. *Australian Veterinary Journal*, 92(9), 339–342.
5. Bockenhauer, D., Feather, S., Stanescu, H. C., Bandulik, S., Zdebik, A. A., Reichold, M., Kleta, R. (2009). Epilepsy, Ataxia, Sensorineural Deafness, Tubulopathy, and KCNJ10 Mutations. *New England Journal of Medicine*, 360(19), 1960–1970.
6. Brody, L.C. (2019). Puntuación LOD. *National Human Genetics Research Institute*. Consultado por última vez el 9 de septiembre de 2019, en <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Puntuacion-LOD>
7. Bryant, D., Liu, Y., Datta, S., Hariri, H., Seda, M., Anderson, G., Peskett, E., Charalambos, D., Sousa, S., Jenkins, D., Clayton, P., Bitner-Glindzicz, M., Moore, G.E., Henne, W.M. y Stanier, P. (2018). SNX14 mutations affect endoplasmic reticulum-associated neutral lipid metabolism in autosomal recessive spinocerebellar ataxia 20. *Human Molecular Genetics*, 27(11), 1927–1940.
8. Climent, S., Sarasa, M., Muniesa, P., Terrado, J., Climent, M. (2013). *Embriología y anatomía veterinaria. Volumen II*. Editorial Acribia. Capítulo 30, 379-386.
9. Cunningham, G. (2014). *Fisiología Veterinaria. Quinta Edición*. Editorial ELSEVIER. España. Sección II: Neurofisiología. Capítulo 12: El cerebelo, 111-119.
10. Ebrahimi-Fakhari D., Saffari A., Wahlster L., Lu J., Byrne S., Hoffmann G.F., Jungbluth H., Sahin M. (2016). Congenital disorders of autophagy: an emerging novel class of inborn errors of neuro-metabolism. *Brain*. 139(2), 317–337.
11. Elsayed, S. M., Heller, R., Thoenes, M., Zaki, M. S., Swan, D., Elsobky, E., Zühlke, C., Ebermann, I., Nürnberg, G., Nürnberg, P y Bolz, H. J. (2013). Autosomal dominant SCA5 and autosomal recessive infantile SCA are allelic conditions resulting from SPTBN2 mutations. *European Journal of Human Genetics*, 22(2), 286–288.

12. Fareed, M., y Afzal, M. (2016). Genetics of consanguinity and inbreeding in health and disease. *Annals of Human Biology*, 44(2), 99–107.
13. Fenn, J., Bournsnell, M., Hitti, R.J., Jenkins, C.A., Terry, R.L., Priestnall, S.L y Forman, O.P. (2016). Genome sequencing reveals a splice donor site mutation in the SNX14 gene associated with a novel cerebellar cortical degeneration in the Hungarian Vizsla dog breed. *BMC genetics*, 17(1), 123.
14. Farias, F. H. G., Zeng, R., Johnson, G. S., Wininger, F. A., Taylor, J. F., Schnabel, R. D., Katz, M. L. (2011). A truncating mutation in ATP13A2 is responsible for adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis in Tibetan terriers. *Neurobiology of Disease*, 42(3), 468–474.
15. Flegel, T., Henke, D. (2010). Cerebellar Cortical Degeneration. *World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) World Congress Proceedings*. 16-18
16. Fossati, S. (2018). Use of carbonic anhydrase inhibitors for treatment of neurological and psychiatric disorders. *U.S. Patent Application No 15/657,022*, 14 Jun. 2018.
17. Forman, O.P., De Risio, L., Stewart, J., Mellersh, C.S. y Beltran, E. (2012). Genome-wide mRNA sequencing of a single canine cerebellar cortical degeneration case leads to the identification of a disease associated SPTBN2 mutation. *BMC Genetics* (13), 55.
18. Gibson, G. (2010). Hints of hidden heritability in GWAS. *Nature genetics*, 42(7), 558.
19. Hecht, S. (2018). Metabolic and degenerative. *Diagnostic MRI in Dogs and Cats*, 174-181.
20. Hordacre, B. y McCambridge, A. (2018). Motor control: structure and function of the nervous system. *Neurological Physiotherapy Pocketbook* Capítulo 2, 29-32.
21. Ioannidis, M., Tanaka, M., Yasui, S., Kezuka, C., Oyamada, M., Hasegawa, T., Izawa, T., ... (2019). Late onset of cerebellar cortical degeneration in a Magellanic penguin (*Spheniscus magellanicus*). *Journal of Veterinary Medical Science. Journal of Veterinary Medical Science*, 19-89.
22. Jennings, A.R. y Sumner, G.R. (1951) Cortical cerebellar disease in an Ayrshire calf. *Vet Rec.* 63(4), 60-61.
23. Klug, W. S., y Cummings, M. R. (2013). *Conceptos de genética: Décima edición*. Pearson Educación. Genética mendeliana, 43-64.
24. Kyöstilä ,K., Cizinauskas, S., Seppälä, E.H., Suohen, E., Jeserevics, J., Sukura, A., Syria, P., ... (2012). A SEL1L mutation links a Canine Progressive Early-Onset Cerebellar Ataxia to the Endoplasmic Reticulum-Associated Protein Degradation (ERAD) Machinery. *PLoS Genet.* 8(6).
25. Mari, L., Matiasek, K., Jenkins, C. A., De Stefani, A., Ricketts, S. L., Forman, O., y De Risio, L. (2018). Hereditary ataxia in four related Norwegian Buhunds. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 253(6), 774–780.

26. Matte, A. R., Khosa, D. K., Meehan, M. P., Coe, J. B., & Niel, L. (2019). An Exploratory Study of Veterinary Professionals' Self-Reported Support of Bereaved Clients Before, During, and After Companion Animal Euthanasia in Southwestern Ontario, Canada. *OMEGA - Journal of Death and Dying*, 1-19.
27. Mauri, N., Kleiter, M., Leschnik, M., Högler, S., Dietschi, E., Wiedmer, M. y Leeb, T. (2016). A Missense Variant in KCNJ10 in Belgian Shepherd Dogs Affected by Spongy Degeneration with Cerebellar Ataxia (SDCA1). *G3:Genes/Genomes/Genetics*, 7(2), 663–669.
28. Morton, N. E. (1955). Sequential tests for the detection of linkage. *American journal of human genetics*, 7(3), 277.
29. Ostrander, E. A. y Beale, H. C. (2012). Leading the way: finding genes for neurologic disease in dogs using genome-wide mRNA sequencing. *BMC genetics*, 13(1), 56.
30. Pan, A. Y. H., Wade, C. M., Taylor, R. M., y Williamson, P. (2017). Exclusion of known gene loci for cerebellar abiotrophy in the Australian Working Kelpie. *Animal Genetics*, 48(6), 730–732.
31. Pellegrino, F. (2010). Enfermedades degenerativas cerebelosas. *Revista Argentina de Neurología Veterinaria*. 1. 50-57.
32. Pellegrino, F. (Febrero, 2014). Trastornos neurológicos más frecuentes. *Revista veterinaria Argentina*. Consultado por última vez el 9 de septiembre de 2019 en <https://www.veterinariargentina.com/revista/2014/02/trastornos-neurologicos-mas-frecuentes/>
33. Pierce, B.A. (2013). *Genetics: A Conceptual Approach*. Macmillan Learning. 6(4), 146-153.
34. Rahimi-Balaei, M., Ashtari, N., y Bergen, H. (2017). The Embryology and Anatomy of the Cerebellum. *Development Of The Cerebellum From Molecular Aspects To Diseases*, 33-43.
35. Rathwell-Deault, D., Godard, B., Frank, D., y Doizé, B. (2017). Conceptualization of convenience euthanasia as an ethical dilemma for veterinarians in Quebec. *The Canadian Veterinary Journal*, 58(3), 255.
36. Rezende, T. J. R., Martinez, A. R. M., Faber, I., Girotto, K., Martins, M. P., de Lima, F. D. y França, M. C. (2018). Developmental and Neurodegenerative Damage in Friedreich Ataxia. *European Journal of Neurology*, 26(3), 483-489
37. Rossi, P.I.A., Vaccari, C.M., Terracciano, A., Doria-Lamba, L., Facchinetti, S. , Priolo, M., Ayuso, C., ...(2010). The metabotropic glutamate receptor 1, GRM1: Evaluation as a candidate gene for inherited forms of cerebellar ataxia. *Journal of Neurology*, 257(4), 598-602.

38. Rovira, I. (2018). *Neuronas de Purkinje: sus funciones y características*. Consultado por última vez el 9 de septiembre de 2019 en <https://psicologiaymente.com/neurociencias/neuronas-de-purkinje>
39. Scott, E., Woolard, K., Finno, C., y Murray, J. (2018). *Cerebellar Abiotrophy Across Domestic Species*. *The Cerebellum*, 17(3), 372-379.
40. Sen, C., Sharma, A. K., Randhawa, C. S., & Gupta, K. (2017). *Cerebellar Cortical Abiotrophy in Young Labrador-Retrievers*. *Topics in Companion Animal Medicine*, 32(1), 20–23.
41. Shearman, J. R., Cook, R. W., McCowan, C., Fletcher, J. L., Taylor, R. M., & Wilton, A. N. (2011). *Mapping cerebellar abiotrophy in Australian Kelpies*. *Animal Genetics*, 42(6), 675–678.
42. Shimobayashi, E., Wagner, W. y Kapfhammer, J. P. (2016). *Carbonic anhydrase 8 expression in purkinje cells is controlled by PKC γ activity and regulates purkinje cell dendritic growth*. *Molecular neurobiology*, 53(8), 5149-5160.
43. Tsuboi, M., Watanabe, M. , Nibe, K. , Yoshimi, N., Kato, A., Sakaguchi, M., Yamato, O., ... (2017) Identification of the PLA2G6 c.1579G>A Missense Mutation in Papillon Dog Neuroaxonal Dystrophy Using Whole Exome Sequencing Analysis. *PLOS ONE*, 12(1)
44. Urkasemsin, G., Nielsen, D. M., Singleton, A., Arepalli, S., Hernandez, D., Agler, C., y Olby, N. J. (2017). Genetics of Hereditary Ataxia in Scottish Terriers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(4), 1132–1139.
45. Urkasemsin, G., y Olby, N. (2014). Canine Hereditary Ataxia. *Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice*, 44(6), 1075-1089.
46. Visscher, P. M., Brown, M. A., McCarthy, M. I., y Yang, J. (2012). Five years of GWAS discovery. *The American Journal of Human Genetics*, 90(1), 7-24.
47. Zeng, R., Farias, F.H.G., Johnson, G.S., McKay, S. D., Schnabel, R.D., Decker, J.E., Taylor, J.F... (2011). A Truncated Retrotransposon Disrupts the GRM1 Coding Sequence in Coton de Tulear Dogs with Bandera's Neonatal Ataxia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(2), 267–272.