



COLEGIO DE MEDICOS VETERINARIOS DE LA PROVINCIA DE MENDOZA

LEY PROVINCIAL Nº 7825 - DECRETO REGLAMENTARIO 1958/11
Derqui 114 - Tel 0261 - 4243250 (5501) Godoy Cruz - Mendoza
E- mail: info@colvetmza.com.ar

Divulgación Científica
Artículo número 10, marzo 2023

La relación genotipo- fenotipo o qué genes codifican la producción de cuáles proteínas en algunas características de salud o enfermedad en perros

Dra. Nora B. M. Gorla
Laboratorio de Genética, Ambiente y Reproducción
Universidad Juan Agustín Maza, Mendoza, Argentina
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas
ngorla@profesores.umaza.edu.ar

Los rasgos fenotípicos monogénicos son el producto de la expresión de un único gen codificante de una proteína específica. Estos rasgos en algunos casos son características de salud como los propios característicos de una raza, en otros casos son de enfermedad. Las enfermedades monogénicas se presentan cuando se producen mutaciones o cambios heredables en esos genes únicos que se traducen en alteraciones de la secuencia de aminoácidos de la proteína correspondiente, con pérdida total o parcial de la función proteica, desregulación de su función, pérdida de interacciones con otras biomoléculas, o a la toxicidad causada por la formación de agregados, amiloides u otras formas químicas no propias del organismo. Cuando las mutaciones se producen en genes de células germinales ya sea en forma espontánea o por inducción de genotóxicos presentes en el ambiente del animal se llaman mutaciones nuevas (o *de novo*). Son mutaciones fundadoras que pueden transmitirse de una generación a otra según las leyes de Mendel. Para ilustrar, son ejemplos de enfermedades monogénicas en caninos y razas más susceptibles, la deficiencia del factor VII de la coagulación en el Beagle, la inmunodeficiencia combinada severa ligada al X en el Basset Hound, o la deficiencia de la fosfofructoquinasa en el whippet. ¡¡Cuando es un solo gen el involucrado la probabilidad de desarrollar un fármaco específico es alta!! Un esperanzador ejemplo reciente es el exitoso tratamiento del fenotipo más común de la fibrosis quística humana (FQ), que afecta a 1:13.000 personas. La FQ es causada por una proteína defectuosa en el canal del cloro, resultado de mutaciones en el gen CFTR. La mutación más común es la F508del, deleción de 3 pares de bases que resulta en la pérdida del aminoácido Fenilalanina en la posición 508 de la proteína. Los nuevos fármacos se enfocan en la proteína defectuosa CFTR, y la ayudan a funcionar más efectivamente. Dos mutaciones puntuales en el gen SOD1 (que codifica para la enzima superóxido dismutasa 1) causan mielopatía degenerativa en diversas razas de perros y son modelos animales de la



COLEGIO DE MEDICOS VETERINARIOS DE LA PROVINCIA DE MENDOZA

LEY PROVINCIAL Nº 7825 - DECRETO REGLAMENTARIO 1958/11

Derqui 114 - Tel 0261 - 4243250 (5501) Godoy Cruz - Mendoza
E- mail: info@colvetmza.com.ar

Divulgación Científica
Artículo número 10, marzo 2023

esclerosis lateral amiotrófica en humanos. La SOD es una enzima antioxidante que protege contra el efecto dañino del anión superóxido.

Las atrofas progresivas de retina (PRA) caninas son algunas de las mutaciones más comunes identificadas y son un modelo animal para muchos tipos de retinitis pigmentaria (RP) en humanos. Más de 100 razas de perros padecen PRA, una degeneración hereditaria de la retina similar a la RP. Hasta la fecha se han implicado más de 20 genes. El gen IFT122, recesivo, proporciona instrucciones para fabricar una proteína que interviene en la formación y el mantenimiento de los cilios. Estos participan en vías de señalización que transmiten información dentro de las células y entre ellas, y son importantes para el desarrollo y la función de muchos tipos de células y tejidos, incluidas las células de los riñones y el hígado y el tejido de la retina sensible a la luz en la PRA.

La pérdida de audición no sindrómica es un problema médico importante en muchas razas de perros, pero poco se sabía de las bases genéticas. Recientemente identifican una variante “mutación sin sentido” en el gen LOXHD1 en el Rottweiler, un gen que es esencial para la función de las células ciliadas cocleares y que está asociado a la pérdida de audición no sindrómica en humanos y ratones. Este gen representa la primera variante identificada para la pérdida de audición no sindrómica en perros.

Un trastorno neurodegenerativo se ha investigado en el Parson Russel Terrier. Los perros afectados se desarrollan con normalidad hasta aproximadamente las 6-12 semanas de vida antes de la aparición de convulsiones graves que pueden progresar a estado epiléptico y muerte. Se identificó una deleción homocigota de 6 pares de bases en el gen pitrilisin metalopeptidasa 1 (que codifica para la enzima mitocondrial PITRM1) como la causa subyacente probable de esta enfermedad y proporciona un modelo canino de enfermedad neurodegenerativa con deficiencia respiratoria mitocondrial y encefalopatía epiléptica grave, relacionada también con la fisiopatología del Alzheimer en humanos.

Otras relaciones genotipo-fenotipo no relacionadas con enfermedades pueden ser...El pelo largo en perros está causado por mutaciones recesivas en el gen del factor de crecimiento fibroblástico 5 (FGF5) cuya proteína interviene en los ciclos del folículo piloso de los mamíferos a través de los periodos de crecimiento, involución y reposo.

El pelaje Merlé en perros está causado por inserciones de nuevas secuencias de ADN en el gen PMEL. Esta es una glucoproteína de membrana muy abundante en los melanosomas, las organelas que producen melanina en los melanocitos. Estas proteínas son fibras internas del melanosoma que le aportan estructura y forma y por lo tanto color de los mismos.



COLEGIO DE MEDICOS VETERINARIOS DE LA PROVINCIA DE MENDOZA

LEY PROVINCIAL Nº 7825 - DECRETO REGLAMENTARIO 1958/11

Derqui 114 - Tel 0261 - 4243250 (5501) Godoy Cruz - Mendoza
E- mail: info@colvetmza.com.ar

Divulgación Científica
Artículo número 10, marzo 2023

Las malformaciones vertebrales caudales, cola acortada y enroscada de los Bulldogs ingleses y franceses y Boston Terriers son consecuencia de una variante de delección con desplazamiento de marco de lectura en el gen DVL2 que tiene importantes funciones en la diferenciación celular y la polaridad celular (para funciones con dirección específica como el desarrollo de tejidos, la transmisión neural y las respuestas inmunes). Estas razas también se caracterizan por rasgos morfológicos distintivos, como cabeza ancha, cara plana y enanismo de extremidades cortas, característicos del síndrome de Robinow en humanos, causado por defectos en los genes DVL1 y DVL3. Basándose en estas similitudes fenotípicas y genéticas, se ha planteado la hipótesis de que la variante canina DVL2 da lugar a un fenotipo denominado síndrome similar al de Robinow en la morfología "tipo bulldog".

Por último, y en líneas generales ¿Qué clase de proteínas incorrectas son causantes de las enfermedades monogénicas? Los conocimientos alcanzados son más abundantes en enfermedades monogénicas humanas, y cómo ocurre en genética médica, es altamente probable que esta información se compruebe como similar o igual para animales. En humanos, hasta el momento se ha descubierto que el 51 % de las proteínas codificadas por mutaciones monogénicas son enzimas, 28% son proteínas G transductoras de señales (GPCR), y 23% son proteínas estructurales/ fibrillas proteicas. Las enzimas son las más representadas numéricamente en el proteoma (o set completo de proteínas que pueden expresarse a partir de un genoma). Las GPCR son canales iónicos a los que se unen los factores o moléculas señales extracelulares y las transforman en una o más señales intracelulares y alteran el comportamiento de las células blanco. A la fecha, las enzimas son la clase funcional más abundante, no solo porque están numéricamente más representadas en el proteoma humano sino porque son las proteínas blanco de los fármacos diseñados específicamente para enfermedades genéticas y aprobados para su uso en medicina.

Dra. Nora B M Gorla