

## Estatus de la Ceguera Nocturna Congénita estacionaria en caballos Appaloosa de Argentina

Horacio Terziotti<sup>1,2</sup>, Silvina Diaz<sup>3</sup>, Gustavo Zapata<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Oftalmología comparada Cátedra de Medicina Equina, FCV-UNLP.

<sup>2</sup> Servicio de Medicina y Cirugía de Grandes Animales- Hospital escuela, FCV-UNLP.

<sup>3</sup>Instituto de Genética Veterinaria "Ing. Fernando Noel Dulout" (IGEVET), CONICET-FCV, UNLP. La Plata, Buenos Aires, Argentina.

[\\*horacioterziotti@gmail.com](mailto:horacioterziotti@gmail.com)

### Resumen

La Ceguera Nocturna Congénita Estacionaria (CSNB) es una enfermedad no progresiva de origen genético, que compromete seriamente la visión bajo condiciones de luz tenue. Se debe a alteraciones en la retina, puntualmente sobre las células bipolares On que están asociadas a los bastones retinales. Esta enfermedad se ha reportado en distintas partes del mundo, siendo los equinos de raza Appaloosa los más afectados (un tercio de la población de esta raza padece esta afección). Las diversas teorías respecto a la fisiopatogenia de la enfermedad, coinciden en que el "complejo leopardo" está implicado en su desarrollo. El complejo leopardo (LP) comprende un grupo de patrones de pelaje generados por un gen con dominancia incompleta. En esta raza se puede determinar de manera fenotípica a los individuos homocigotas LP/LP y heterocigotas LP/lp según la extensión de manchas blancas. Los equinos que presentan el alelo LP muestran alteraciones en la función de las células Bipolares On asociadas a los bastones, por una mutación en el gen que codifica el Receptor de Potencial Transitorio de Membrana 1 (RPTM1), generando una interrupción en la transmisión del impulso eléctrico desde los bastones hacia las células ganglionares dando como resultado CSNB. En la búsqueda bibliográfica realizada no se observaron reportes científicos que demuestren la presencia de la ceguera nocturna congénita estacionaria en Argentina.

**Palabras clave:** CSNB, equino, Appaloosa, enfermedad genética.

### Abstract

Congenital Stationary Night Blindness (CSNB) is a non-progressive disease of genetic origin, which seriously compromises vision under dim light conditions. It is due to alterations in the retina, specifically on the bipolar On cells that are associated with the retinal rods. This disease has been reported in different parts of the world, with Appaloosa horses being the most affected. The various theories regarding the pathophysiology of the disease agree that the "leopard complex" is involved in its development. The leopard complex (LP) comprises a group of coat patterns generated by a gene with incompletely dominance. In this breed, homozygous LP/LP and heterozygous LP/lp individuals can be phenotypically determined according to the

## RESEÑA

Terziotti *et al.* Estatus de la ceguera [...] extension of white spots. Horses that present the LP allele show alterations in the function of the Bipolar On cells associated with the rods, due to a mutation in the gene that encodes the Transient Potential Membrane Receptor 1 (TPMR1), generating an interruption in the transmission of the electrical impulse from the rods to the ganglion cells, resulting in CSNB. In the bibliographic search carried out, no scientific reports were observed that demonstrate the presence of congenital stationary night blindness in Argentina.

**Keywords:** CSNB, equine, Appaloosa, genetic disease.

### Introducción

Dentro de los 235 desórdenes genéticos conocidos en caballos, muchos tienen identificada una variante genética causante, y la mayor parte de los desórdenes oculares o aquellos con manifestaciones oculares son específicos de razas o afectan razas que están cercanamente emparentadas (Bellone *et al.*, 2010). Entre las enfermedades de origen genético que afectan al aparato ocular, se encuentra la ceguera nocturna congénita estacionaria (*Congenital stationary night blindness* - CSNB - OMIM #613216) enfermedad retinal clínica y genéticamente heterogénea, que generalmente se considera no progresiva o mínimamente progresiva (Bellone *et al.*, 2008; 2010), y tiene una prevalencia de 30% en caballos Appaloosa.

### Parte Especial

Las causas de la enfermedad CSNB se relacionan con la expresión reducida del gen que codifica el Receptor de Potencial transitorio de Membrana 1 (TPRM1) en las células bipolares *On*. La expresión reducida del TPRM1 en las células bipolares de la retina es la causa de la CSNB. Esta falla en la despolarización elimina la onda B del electroretinograma. Dado que el TPRM1 también se expresa en los melanocitos de la piel, participando en la producción de melanina, cuanto mayor sea la ausencia de este receptor más blanco será el pelaje del animal. Si bien existen una gran variedad de genes encargados de determinar los patrones de pelajes (Thiruvankadan *et al.*, 2008), en los caballos de la raza Appaloosa, el Complejo Leopardo (*Leopard Complex*- LP) cumple un rol fundamental en el desarrollo y distribución de las manchas.

En esta raza los genotipos se pueden determinar a través del fenotipo, según la extensión de manchas blancas: por ej.: los individuos con manchas escasas y capa nevada son homocigotas LP/LP, y los que presentan manta leopardo, manta manchada o manta puntillada son heterocigotas LP/lp (Bellone *et al.*, 2008; 2010; 2013).

La relación entre los dos caracteres (patrón de manchas de pelaje y ceguera nocturna) está dada por varios factores. El gen TRPM1 codifica un receptor que es parte de la familia de canales de potencial transitorio (TRP) relacionado con defectos de fototransducción. Estos canales se expresan en diversos tejidos y tipos celulares, facilitando la corriente de cationes a través de la membrana. Los TRP responden a numerosos estímulos, (mecánicos, químicos, lumínicos, de pH), así como a ligandos intra y extracelulares. Por lo tanto, las mutaciones en los genes TRP causan enfermedades que se evidencian en fenotipos cardiovasculares, neurológicos, metabólicos o neoplásicos. En la retina, en condiciones normales y durante la

## RESEÑA

Terziotti *et al.* Estatus de la ceguera [...] oscuridad, los fotorreceptores liberan glutamato a nivel de las terminales sinápticas. Este neurotransmisor es captado por el receptor mGluR6 localizado en las dendritas de las células bipolares *On*.

Esto genera el cierre del canal TRPM1 (exclusivo de células bipolares *On* de bastones) e hiperpolariza a la célula. En presencia de luz, los conos y bastones se hiperpolarizan y disminuye la liberación del neurotransmisor, por lo tanto, el receptor mGluR6 no es estimulado, dando como resultado que el canal de potencial transitorio de membrana 1 permanezca abierto, con la consecuente despolarización de la célula bipolar *On* (Sandmeyer *et al.*, 2007; Koike *et al.*, 2010; Scott *et al.*, 2016; Knickelbein *et al.*, 2019). Las mutaciones de TRPM1 que causan CSNB en caballos Appaloosa fueron reportadas por Bellone *et al.* (2008). Posteriormente, demostró que el polimorfismo causante de la falla de expresión del receptor TRPM1 (ECA1108,249,293 C>T SNP) está ligado físicamente al Complejo Leopardo (NC\_009144.3- ECA1-109301575.109109527), estando más afectados aquellos individuos con el alelo en homocigosis. Como consecuencia, se señaló que el haplotipo conformado por LP-CSNB en una región de 173 kb de extensión dentro del cromosoma 1 (ECA1: 108,197,355- 108,370,150) y que contiene el gen del receptor TRPM1 (Bellone *et al.*, 2010) es determinante para la presencia de la afección. Entonces, son los animales homocigotos para el alelo LP los que presentan una dramática disminución de TRPM1.

Las células bipolares *On* carentes de TRPM1 son incapaces de despolarizarse en respuesta a la liberación disminuida de glutamato, interrumpiéndose la señal de transmisión hacia el nervio óptico. Por lo tanto, la expresión reducida del TRPM1 en las células bipolares de la retina es la causa de la CSNB en Appaloosas. Esta falla en la despolarización elimina la onda B del electroretinograma. Por otra parte, el patrón de manchas conocido como complejo leopardo es un grupo de patrones de manchas blancas en caballos, causados por un gen autosómico con dominancia incompleta (LP); los animales homocigotos con genotipo LP/LP también están afectados con CSNB, que por su parte se hereda de forma autosómica recesiva (Bellone *et al.*, 2013; 2019).

En la actualidad, se conocen al menos 35 polimorfismos de manchas blancas subyacentes a los patrones de pelajes (OMIA, 2019). Sin embargo, las frecuencias de estos alelos en las poblaciones no han sido investigadas completamente, y a pesar de que para la mayoría de estos alelos pueden aplicarse las leyes mendelianas de herencia, los tests genéticos no son ampliamente utilizados en la industria hípica. La gran variedad de pelajes en las poblaciones de caballos de Argentina, permite hipotetizar la existencia de animales fenotípicamente compatibles con la presencia del gen LP/LP. Esta observación nos permite considerar la hipótesis general que la ceguera nocturna congénita estacionaria estaría presente en nuestro país.

### Conclusiones

Si bien algunos criadores de la raza Appaloosa relatan la presencia en sus caballos de signos que podrían estar relacionados con esta enfermedad, no se han registrado reportes de casos o evidencias de la existencia de caballos afectados por CSNB en Argentina. Por lo tanto, es factible, a partir de la relación entre los dos caracteres (patrón de manchas de pelaje y ceguera nocturna), realizar un relevamiento y así proceder a desarrollar herramientas diagnósticas de la enfermedad, combinando el

## RESEÑA

Terziotti *et al.* Estatus de la ceguera [...] diagnóstico clínico, con observación fenotípica y ensayos genéticos, pare estimar la prevalencia a partir del estudio de equinos de la raza o razas relacionadas, incluso otros grupos que presenten alta frecuencia de pelajes con manchas blancas.

### Bibliografía

Bellone RR, Brooks SA, Sandmeyer LS, Murphy BA Forsyth GW, Archer S, Bailey E(2008). Differential gene expression of TRPM1, the potential cause of congenital stationary night blindness and coat spotting patterns (LP) in the Appaloosa horse, *Genetics* 2008; 179, 1861-70.

Bellone RR, Forsyth GW, Leeb T, Archer S, Biagi T, Sigurdsson S, Maucelli E, Engensteiner M, Bailey E, Sandmeyer LS, Lindblad-Toh K, Wade C, Grahn BH. (2010). Fine-mapping and mutation analysis of TRPM1 a candidate gene for leopard complex (LP) spotting and congenital stationary night blindness in horses. *Brief funct genomics*, 2010; 9:193-207.

Bellone RR, Archer S, Wade CM, Cuka-dawson C, Haase B, Leeb T, Forsyth GW, Sandmeyer LS, Grahn BH. (2010). Association analysis of candidate SNPs in TRPM1 with leopard complex spotting (LP) and congenital stationary night blindness (CSNB) in horses. *Anim genet*, 2010. 41: 207.

Bellone RR, Holl H, Setaluri V, Debi S, Maddoni N, Archer S, Sandmeyer L, Ludwig A, Foerster D, Pruvost M, Reissman M, Bortfeldt R, Adelson DL, Lim SL, Nelson J, Haase B, Engensteiner M, Leeb T, Forsyth GW, Mienaltowski MJ, Mahadevan P, Hofreiter M, Paijmans JL, Gonzalez-Fortes G, Grahn BH, Brooks SA. (2013). Evidence for a retroviral insertion in TRPM1 as the cause of Congenital stationary night blindness and leopard complex spotting in the horse. *Plos One*, 2013. 8(10): e78280.

Brooks SA, Palermo KM, Kahn A, Hein J. (2019). Impact of white spotting alleles, including W20, on phenotype in the American Paint Horse. doi: <http://dx.doi.org/10.1101/678052>.

Knickelbein KE, Lassaline ME, Singer-Berk CM, Reilly AB, Clode TR, Famula TM, Michau, Bellone RR. (2019). A missense mutation in damage-specific DNA binding protein 2 is a genetic risk factor for ocular squamous cell carcinoma in Belgian horses. First published: 23 March 2019 <https://doi.org/10.1111/evj.13116>

Koike C, Numata T, Ueda H, Mori Y, Furukawa T. (2010). TRPM1: a vertebrate TRP channel responsible for retinal ON bipolar function, *Cell Calcium*, 2010; 48:95-101.

Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA)- The University of Sidney. <https://omia.org/home/>

Sandmeyer LS, Breaux CB, Archer S, Grahn BH.(2007); Clinical and electroretinographic characteristics of congenital stationary night blindness in the Appaloosa and the association with the leopard complex, *Vet ophthalmology* , 2007; 10368-75.

Scott ML, John EE, Bellone RR, Ching JCH, Leowen ME, Sandmeyer LS, Grahn Bruce H, Forsyth GW. (2016). Redundant contribution of a transient Receptor Potential cation channel Member 1 exon 11 single nucleotide polymorphism to equine congenital stationary night blindness. *BMC Veterinary Research*, 2016. 12:121.

## RESEÑA

Terziotti *et al.*

Estatus de la ceguera [...]

Thirukenkadan AK, Kandasamy N, Panneerselvam S.(2008). Coat colour inheritance in horses. *LivestockScience*, 117(2-3), 109-129.