

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA

**SÍNDROME DEL POTRO LAVANDA: UNA ENFERMEDAD GENÉTICA POCO
CONOCIDA**

“por”

Yésica Daiana GÓMEZ MARTÍNEZ

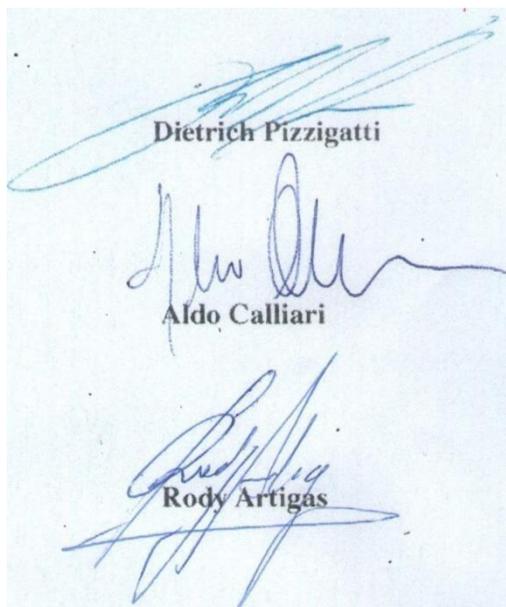
TESIS DE GRADO presentada como uno de
los requisitos para obtener el título de
Doctor en Ciencias Veterinarias
Orientación: **MEDICINA**

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

MONTEVIDEO
URUGUAY
2023

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa: .



Segundo miembro (Tutor):

Tercer miembro (Tutor):

Fecha:

Montevideo. 14 de febrero de 2025

Autor:

Yésica Daiana Gómez Martínez

Agradecimientos

A Dios.

A Fernando y nuestro hijo Ramsés.

A mis padres Gabriel y Mónica, y a mi hermana Yénifer.

TABLA DE CONTENIDO

PÁGINA DE APROBACIÓN	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
TABLA DE CONTENIDO.....	4
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS	5
RESUMEN	6
SUMMARY	6
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVO.....	7
IMPORTANCIA DE LOS EQUINOS Y LA RAZA ÁRABE EN EL URUGUAY	7
HISTORIA Y CARACTERIZACIÓN INICIAL DE LA ENFERMEDAD	8
ASPECTOS CLÍNICOS RELATIVOS AL SÍNDROME DEL POTRO LAVANDA.....	11
PREVALENCIA ESTIMADA DE LA ENFERMEDAD	11
EL NEONATO: UN PERÍODO CRÍTICO	12
EXAMEN CLÍNICO DEL POTRO RECIÉN NACIDO Y PARÁMETROS VITALES EN LAS PRIMERAS 24 HORAS DE VIDA.....	13
EXAMEN NEUROLÓGICO.....	14
GENÉTICA.....	18
SISTEMA NERVIOSO Y SISTEMA TEGUMENTARIO. ORIGEN EMBRIOLÓGICO Y EFECTOS PLEIOTRÓPICOS DE LA MUTACIÓN EN MYO5A.....	20
BASES CELULARES Y MOLECULARES DE LA ENFERMEDAD Y SU PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	22
LAS MIOSINAS DE LA CLASE V Y LA MIOSINA VA	24
ORIGEN DE LA MUTACIÓN EN MYO5A Y SU FENOTIPO EN DIFERENTES ESPECIES AFECTADAS	27
COMO LA MUTACIÓN DE MYO5A AFECTA LA PIGMENTACIÓN Y EL FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA NERVIOSO?	27
EL FENOTIPO DE “DILUCIÓN DEL COLOR” DEL PELAJE.....	27
EL FENOTIPO NEUROLÓGICO	30
DIAGNÓSTICO MOLECULAR DEL SÍNDROME DEL POTRO LAVANDA	34
TRATAMIENTO.....	36
CUIDADOS DEL PACIENTE NEONATO	36

EUTANASIA.....	37
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40

LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

FIGURA 1: EJEMPLAR DE RAZA ÁRABE

FIGURA 2: NEONATO AFECTADO DE SPL

FIGURA 3: DIBUJO ESQUEMÁTICO DE LOS CROMOSOMAS EQUINOS CON BANDAS G

FIGURA 4: DESARROLLO TEMPRANO DEL EMBRIÓN

FIGURA 5: DIVERSIDAD Y ANÁLISIS FILOGENÉTICO DE LA FAMILIA DE LAS MIOSINAS, DESCRITAS EN DIFERENTES ORGANISMOS

FIGURA 6: ESTRUCTURA CUATERNARIA DE LA MIOSINA VA

FIGURA 7: LA MIOSINA V ES CAPAZ DE DESPLAZARSE SOBRE MICROFILAMENTOS LLEVANDO LA CARGA CONSIGO

FIGURA 8: DISTRIBUCIÓN DE MELANOSOMAS EN MELANOCITOS NORMALES Y MELANOCITOS PROCEDENTES DE ANIMALES MUTANTES

FIGURA 9: FUNCIÓN DE LA MIOSINA VA EN LA PIGMENTACIÓN DE LA PIEL Y EL PELO

FIGURA 10: FUNCIONES PROPUESTAS PARA LA MIOSINA VA EN EL TERRITORIO SINÁPTICO

FIGURA 11: DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE POTRO LAVANDA EN BASE A LA DETECCIÓN DE LA MUTACIÓN EN EL GEN DE LA MYO5A

TABLA 1: EXAMEN CLÍNICO DEL POTRO RECIÉN NACIDO Y PARÁMETROS VITALES EN LAS PRIMERAS 24 HORAS DE VIDA

TABLA 2: REFERENCIAS PARA LA EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA DEL RECIÉN NACIDO

RESUMEN

El síndrome de Dilución del Color del Pelaje Letal (CCDL), más conocido como Síndrome del Potro Lavanda (SPL), es una enfermedad genética que se hereda con un patrón homocigota recesivo y que afecta a potros de raza Árabe, principalmente de ascendencia egipcia, siendo evidente inmediatamente después del nacimiento. La característica que da nombre a la enfermedad es la despigmentación del pelaje que aparece frecuentemente de color lavanda, debido a la presencia de una mezcla de pelos parcialmente pigmentados y despigmentados. Esta particularidad se asocia a la presencia de signos neurológicos que incluyen la incapacidad del potro para adoptar el decúbito esternal y ponerse de pie, episodios de opistótonos, movimientos de remo en sus extremidades y convulsiones tetánicas. Esta enfermedad de origen genético se debe a la mutación en el gen MYO5A presente en el cromosoma 1 del equino (ECA1) que codifica para la proteína miosina VA ⁽¹⁾. La particular importancia de esta proteína en células nerviosas y melanocitos explica los efectos pleiotrópicos que origina esta mutación genética. Mediante estudios moleculares se puede evidenciar el estado de portador y enfermo, lo cual es de interés en la prevención y el diagnóstico de la enfermedad.

Palabras clave: Síndrome del Potro Lavanda, equinos de raza Árabe, enfermedad genética, signos neurológicos, despigmentación, secuenciación genética.

SUMMARY

The Coat Colour Dilution Lethal (CCDL), better known as Lavender Foal Syndrome (LFS), is an inherited in a homozygous recessive pattern genetic disease affecting Arabian breed foals mainly of Egyptian descent, that becomes evident immediately after birth. The characteristic that gives the name to the disease is the depigmentation of the coat, that frequently appears lavender in color due to the presence of partially pigmented and depigmented hairs. This particularity is associated with neurological signs that include the foal's inability to assume the sternal recumbency and stand up, opisthotonos episodes, paddling movements of limbs, and tetanic seizures. This disease arose from a mutation in the MYO5A gene, present on chromosome 1 of the equine (ECA1), that codes for the myosin VA protein ⁽¹⁾. The particular importance of this protein in nerve cells and melanocytes explains the pleiotropic effects caused by this genetic mutation. Through molecular studies, both the carrier and diseased state can be evidenced, which is of interest for the prevention and diagnosis of this condition.

Keywords: Lavender Foal Syndrome, Arabian horses, genetic disease, neurological signs, depigmentation, genetic sequencing.

1- A lo largo del presente texto, utilizaremos la siguiente nomenclatura: Para referirnos al gen codificante para la miosina VA equina, utilizaremos "MYO5A", que es el nombre oficial del gen propuesto por el Vertebrate Gene Nomenclature Committee (VGNC); para el transcritto correspondiente usaremos la cursiva del gen (*MYO5A*) y para el producto del gen (la proteína), usaremos "miosina VA". Cuando hagamos referencia al ratón, utilizaremos el mismo criterio por lo que le corresponden según el VGNC, los nombre oficiales "Myo5a", "*Myo5a*" y "miosina VA" para el gen, el transcritto y la proteína, respectivamente.

Introducción

El Síndrome del potro lavanda fue identificado por el Dr.Fanelli en EE.UU , quien asoció los síntomas a desordenes bioquímicos .Más tarde fueron dilucidados por un grupo de científicos que postularon a una mutación en el gen MYO5A como responsable original. Este gen alterado origina el Síndrome de Griselli en humanos y síndrome de dilución del color del pelaje letal en ratones, alterando una proteína importante en procesos de pigmentación y de comunicación sináptica. La enfermedad se presenta en neonatos equinos hijos de Árabes puros portadores del alelo mutado del gen. En Uruguay donde esta raza ocupa el 4to lugar en cantidad de ejemplares, deberían aplicarse técnicas de genotipado de forma rutinaria para detectar y prevenir la enfermedad.

Objetivo

El objetivo de esta revisión es contribuir a la difusión del conocimiento de la enfermedad del "Potro Lavanda", poco conocida en nuestro país y probablemente, subdiagnosticada. Nuestro aporte pretende ser una versión crítica y actualizada del conocimiento del síndrome del potro lavanda, que colabore en su reconocimiento y diagnóstico. El descubrimiento de la etiología genética de la enfermedad, es una oportunidad para que los interesados puedan tener una conducta activa en la prevención. Para esto es importante identificar los signos clínicos, implementar sistemas diagnósticos y conocer el modo de herencia de la enfermedad. De esta manera se podrá actuar desde la selección de reproductores equinos, identificando portadores y tratando de impedir la aparición de este síndrome en los recién nacidos.

Importancia de los equinos y la raza Árabe en el Uruguay

En nuestro país las existencias equinas suman unas 409.365 cabezas, concentrándose un mayor número en el norte del país: Tacuarembó, Cerro Largo, Salto y Rivera. El rubro equino se estima genera unos 106 millones de dólares anuales en trabajo directo que involucran los sectores agro y servicios en un 87%, razas funcionales un 7-8 %, deportes ecuestres un 4-5 % y turismo y enseñanza un 1-2%.

En promedio 700 ejemplares son exportados cada año a Alemania, Francia, Emiratos Árabes, Argentina, Brasil y EEUU, y utilizados para paseo, reproducción y actividades deportivas; en el año 2020, aun siendo un año atípico debido a la situación de pandemia mundial, continuaron las importaciones (13 ejemplares para competencia procedentes de Brasil y Emiratos Árabes Unidos) y exportaciones de equinos (9 ejemplares para competencia en Brasil y Argentina y 6 ejemplares para reproducción en Brasil)(comunicación personal, Dirección Nacional de importación y exportación de animales en pie, MGAP).En Uruguay el deporte ecuestre es liderado por la hípica , seguida del enduro, el raid y el polo. El caballo Árabe, frecuente campeón de enduro, se presenta junto al Pura Sangre como un ejemplo de raza de "sangre caliente" o "caballo ligero" ,ocupando el 4to lugar en número, siendo la raza Criolla la primera, seguida de la Pura Sangre de Carrera y Cuarto de Milla. Es importante recordar que la raza Árabe (ver figura 1), ha contribuido al desarrollo de estas dos últimas y también del Morgan, Percherón y Standardbred. (Bowling y Ruvinsky, 2000;Ferrari 2012; Gabreski, Haase, Armstrong, Distl y Brooks, 2012;

Comunicación personal, Dirección Nacional de importación y exportación de animales en pie, MGAP; Sector ecuestre en Uruguay, 2021)



Figura 1. Ejemplar de raza Árabe. Imagen tomada de accae.org

Historia y caracterización inicial de la enfermedad

Los afectados por el “Síndrome del potro lavanda” o “Enfermedad de dilución del color del pelaje letal” son caballos de raza Árabe, más frecuentemente de ascendencia egipcia. Esta enfermedad genética es un trastorno relativamente raro que fue identificado hace más de 65 años, cuando se observó que algunos potros, además de presentar signos neurológicos que les impedían pararse, nacían con una coloración disminuida de su pelaje.

La afección fue descrita por Bowling en 1996, como potros de color claro que morían sin amamantar. Unos años más tarde la literatura existente fue enriquecida con un trabajo que la Universidad de Cornell publicó en el año 2005, un documento escrito por el Dr. H. Fanelli en una publicación de educación veterinaria, sobre 6 casos clínicos de los que describía sus características, signos clínicos y parentesco; allí se describe cómo potros recién nacidos, de raza Árabe, que no lograban adquirir el decúbito esternal y no eran capaces de estar de pie, permanecían en decúbito lateral con movimientos de remo y opistótonos. Todos tenían una particular capa de pelo caracterizada por un color diluido, pálido, resultado de una mezcla de pelos pigmentados, pigmentados parcialmente y despigmentados, que les concedía un aspecto de color iridiscente, algunas veces gris pizarra pálido, de tono plateado, o rosa a lavanda pálido (figura 2). (Bellone, 2010; Fanelli, 2005).

Los propietarios de yeguas madres de potros afectados por el SPL refieren no haber observado incomodidad en las yeguas durante el último trimestre de gestación lo que sugiere que los signos clínicos ocurren inmediatamente después del nacimiento del potro y no antes debido a los violentos movimientos que ejercería el potro in útero en caso contrario. (Fanelli, 2005). Notando la diferente presentación de esta patología con respecto a otras similares ya descritas, crearon hipótesis sobre la causa de los signos neurológicos observados. Los movimientos de remo que los

potros presentaron mientras permanecían en decúbito lateral, se atribuyeron a intentos de pararse o alternativamente a convulsiones parciales y la tetania se adjudicó a una posible liberación del tono extensor por parte de neuronas motoras superiores. Los hallazgos de necropsia que describe el autor, fueron acúmulos de melanina en tallos y raíces del pelo que se visualizaron por histopatología. En uno de los casos se encontró atelectasia pulmonar local (este potro vivió 6 días con tratamiento), y en otro, necrosis esplénica, depleción de linfocitos y lipidosis hepática. Enfermedades infecciosas y metabólicas como la septicemia neonatal y encefalopatía neonatal fueron consideradas y descartadas en el diagnóstico diferencial. Los signos clínicos justificaron además la evaluación diagnóstica en busca de otras enfermedades hereditarias conocidas, como la Malformación Occipito-Atlanto-Axial de los Árabes (OAAM), Síndrome del Potro Blanco Letal (OLWS), deficiencia de cobre y Mioclonía heredada (una entidad descrita en caballos de paso peruano y terneros polled Hereford que presentan mioclonia similar a la tetania de los potros con SPL). Todas estas enfermedades fueron descartadas, pero si se relacionó a estos casos con la Epilepsia Benigna (también conocida como Epilepsia Idiopática, EI), debido a que la cruce entre padres de los potros afectados por el SPL y otros individuos, producían crías afectadas por esta enfermedad.

El documento escrito por Fanelli, dejó una hipótesis que sería confirmada años más tarde: “Basado en la poca evidencia actualmente disponible y la falta de lesiones macroscópicas o microscópicas, este síndrome (CCDL) parece ser una lesión bioquímica del sistema nervioso central ...” (Fanelli, 2005).

Un año más tarde, un equipo de investigadores de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Pretoria en Sudáfrica, investigaron tres casos clínicos de potros con sintomatología y signos consistentes con los de SPL.

En uno de los potros, el examen neurológico evidenció hiperestesia a la estimulación táctil, torticolis a la izquierda y permanencia en decúbito lateral derecho, presencia de nistagmo espontáneo horizontal, estrabismo ventral temporal y vocalización en respuesta a un estímulo auditivo. Posterior a la evaluación, el potro presentó opistótonos, movimientos de remo y rigidez. En el examen pos mortem se evidenció por histopatología dilución de color del pelaje. Un segundo potro presentó una respuesta exagerada a la estimulación táctil (hiperestesia), remar severo, rigidez extensora, cruce de los miembros anteriores y opistótonos. El potro pudo balancear cabeza y cuello, pero no adquirió el decúbito esternal. Se observó estrabismo ventral temporal, nistagmo espontáneo, nistagmo posicional horizontal y rotatorio. Una vez terminada la evaluación de los reflejos ocurrieron signos de remar severo, rigidez extensora y opistótonos. El tercer caso era un potro prematuro, de color lavanda. (Page et al., 2006)

Los autores atribuyeron la actividad convulsiva que presentaron dos de los casos clínicos, a la exacerbación de los signos cerebelosos en relación con los signos de excitación y movimiento inducido, fundamentado por la ausencia de letargo y de afección autonómica después de los episodios. En ninguno de los hallazgos posmortem detectaron anomalías en el SNC. Para el diagnóstico clínico de SPL, descartaron SAP (Síndrome de Asfixia Perinatal) y se basaron en las características típicas: dilución del color del pelo, graves déficits neurológicos, resultados hematológicos y de bioquímica normales y falta de respuesta a la terapia. Los progenitores de estos potros afectados por dilución del color del pelaje y signos neurológicos, habían sido importados a Sudáfrica desde Alemania, Reino Unido y USA (Page et al., 2006). Quienes investigaron casos clínicos de potros con características de SPL, notaron la ausencia de hallazgos patológicos e

histopatológicos en SNC consistentes en las necropsias de los potros, lo que llevo a considerar una alteración bioquímica como causa del trastorno (Bierman, Guthrie y Harper, 2010).

El proyecto genoma equino, completado en 2007, ha dejado disponible el mapa genético equino a investigadores de todo el mundo. Esto permitió el avance en la investigación genética equina y hoy sabemos que los caballos comparten más de 90 enfermedades hereditarias similares a las que se encuentran en los humanos. Existen universidades con grandes bancos de datos de ADN equino con pedigríes conocidos de generaciones anteriores que son clave para la investigación, la cual requiere un importante número de muestras para ubicar alelos mutantes (*Organización Mundial del caballo Árabe* [WAHO], 2020). Utilizando estos recursos el Centro de Diagnostico de Salud Animal de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Cornell (Estados Unidos), en cooperación con *Arabian Horse Foundation*, realizó en el año 2008 una investigación para localizar la mutación responsable de la condición de SPL en el material genético equino.

Basados en fenotipos comparativos en ratones y humanos, se eligieron dos genes candidatos como posibles causantes del SPL: MYO5A y RAB27A. La mutación del gen MYO5A, (codificante para la proteína miosina VA) genera en ratones un fenotipo de color de pelo diluido y un cuadro neurológico muy similar al descrito para equinos. En forma análoga, una mutación en MYO5A causa el Síndrome de Griselli tipo I en humanos (también conocido como síndrome de Elejalde), enfermedad de herencia recesiva caracterizada por albinismo parcial y trastornos neurológicos que involucran hipotonía, retraso mental, epilepsia y ataxia. El Síndrome de Griselli tipo II en humanos, que se manifiesta como albinismo e inmunodeficiencia, es causado por la mutación de RAB27A, que, si bien no causa defectos neurológicos primarios, se lo incluyó como gen candidato por estar asociado funcionalmente a la miosina VA (Brooks et al., 2010; Desnos, Huet y Darwen, 2007).

El estudio experimental se llevó a cabo con el objetivo de detectar una asociación del fenotipo SPL con polimorfismos de nucleótido simple en el ADN. Se utilizó un chip comercial diseñado para identificar a lo largo de todo el genoma equino hasta 54.000 SNPs validados y derivados del *EquCab2 assembly*. El genotipado fue realizado sobre una pequeña muestra de 6 potros (recolectadas durante 9 años por criadores de EEUU) afectados por el SPL y 30 de sus parientes. En este grupo se identificó un ancestro en común distante unas 6 a 8 generaciones. La endogamia extensa produjo un gran número de SNP significativamente coincidentes en toda la región evaluada; en particular se detectó una región con mayor abundancia y significación ($p= 4,62e-6$) en una porción del genoma dentro de la cual estaban presentes los genes candidatos MYO5A y RAB27A. Esta región ubicada en un locus del cromosoma 1 fue la más asociada al rasgo SPL y homocigótica en los 6 caballos afectados. Luego de identificar esta región, se la amplificó por PCR y se secuenciaron los 39 exones de MYO5A donde se encontró la delección de una sola base en el exón 30 de MYO5A. El gen candidato RAB27A fue posteriormente descartado debido a que no se heredó como predijo el modelo recesivo del estudio y a que los potros con el síndrome no presentaron una inmunodeficiencia compatible con las mutaciones de RAB27A que ocurren en otras especies (Brooks et al, 2010).

Así se determinó el origen genético de este síndrome, con un patrón de herencia autosómico recesivo, siendo reportada la identidad del gen responsable en

el año 2010 e ingresada en la base de datos *Online Mendelian Inheritance in Animals* (OMIA), con el ID 001501-9796. Desde ese momento queda establecido que la causa primaria del SPL es la delección de una citosina, en la posición 138235715, en el exón 30 del gen que codifica para la miosina VA (MYO5A), ubicado en el cromosoma 1 equino (ECA1). Adicionalmente, 114 animales pertenecientes a la población general, fueron evaluados por PCR con el fin de estimar la frecuencia de esta delección (10,8% entre las Árabes de origen egipcio y 1,8% entre el resto).



Figura 2. Neonato afectado de SPL .Tomado de Fanelli, 2005.

Así, podemos definir al SPL como una enfermedad congénita, categorización que involucra a todo defecto que se detecta o visualiza en el recién nacido, siendo posible diferentes orígenes. La causa de SPL es un cambio en la secuencia de ADN (ácido desoxirribonucleico), lo que determina que sea una enfermedad genética. Este síndrome es hereditario, es decir, la presencia del alelo mutado del gen necesariamente debe estar presentes en ambos padres para que el fenotipo del SPL se exprese en el individuo al nacer. Aunque se especula que los portadores heterocigotas del alelo defectuoso podrían tener una condición epiléptica leve y sobrevivir (lo cual aún no ha sido demostrado), quienes presenten clínicamente la enfermedad del potro lavanda, siguiendo el patrón de Herencia Mendeliano, serán todos aquellos potros homocigotos recesivos para el gen en cuestión, resultado del cruzamiento entre padres portadores de la mutación en MYO5A ,que tendrán el 25% de su progenie afectada (Fanelli, 2005; Llambí y Arruga, 2018; National Human Genome,s.f.).

Aspectos Clínicos relativos al Síndrome del Potro Lavanda

a) Prevalencia estimada de la enfermedad

Antes del desarrollo de las pruebas genéticas en la Universidad de Cornell, utilizadas desde el año 2010, la prevalencia de la enfermedad del potro lavanda no podía ser valorada con exactitud. Fue a partir de ese momento que Brooks et al., lograron estimar la frecuencia poblacional de portadores del alelo defectuoso causante de SPL en EEUU, en un 10.3% en Árabes egipcios y 1.8% en Árabes no egipcios con una frecuencia alélica de 0.052 en los primeros y 0.0089 en los últimos. A partir de este estudio, está disponible en EEUU una prueba genética para evaluar portadores del SPL, patentada por la Universidad de Cornell. Desde entonces el

síndrome ha sido diagnosticado en EE.UU, Alemania y Reino Unido, si bien se han detectado portadores del gen recesivo en otros países como Sudáfrica y Croacia donde se reportó una prevalencia de portadores del 11.7% y 9.4% respectivamente. Aún no se conoce con exactitud la prevalencia mundial, debido a que no todos los criadores de Árabes utilizan la prueba molecular para la detección de portadores del alelo recesivo de MYO5A (Brooks et al.,2010; Bugno et al., 2019; Efendic et al., 2018; Page et al., 2006; Tarr et al., 2013; World Horse Arabian Organization[WHAO],s.f.).

En el 2012, Gabreski realizó un estudio fuera de los EEUU. Las muestras tomadas en Europa, para determinar las frecuencias alélicas de la mutación se recolectaron de caballos Árabes y razas de las que el Árabe fue fundador como son el Sangre Pura de Carrera (SPC) y Estándar Americano (EA). Utilizando la estrategia publicada por Brooks, encontraron la ausencia del alelo tanto en las 30 muestras de EA como en las 78 de SPC; de igual manera observaron la presencia de la mutación en 7 de las 215 muestras de Árabes. Se concluyó entonces que la mutación se presenta acotada a la población de Árabes, con una frecuencia alélica en esa población de caballos de 0.0162. En Polonia se muestrearon 808 Árabes y no se encontraron portadores, así como tampoco se encontraron en Turquía, donde se utilizó una muestra de 239 caballos Árabes (Bilgen, Kul, Ertrugum, Erzurum,2017;Bugno et al., 2019; Gabresky, et al., 2012)

b) El neonato: un período crítico

De la gestación de una yegua, que tiene una duración promedio de 340 días (rango normal: 320-360 días), nacerá una nueva y valiosa vida que ha sido en el mejor de los casos programada monitoreada y esperada. El nacimiento de un potro, suele acontecer en un pesebre, donde suele ser vigilado junto a su madre, por su cuidador. Durante el periodo crítico de neonato, que comprende desde el nacimiento a los 15 días de vida, se producen las tasas más altas de enfermedad y muerte, principalmente en los primeros 10 días. El potro recién nacido esta predispuesto a enfermedades multifactoriales que incluyen traumatismos, enfermedades congénitas e infecciones, principalmente por vía oral durante las primeras 24 horas de vida (Archer, 2013; Franco y Oliver, 2015;Rizzoni y Miyamichi, 2012).

Algunas enfermedades neonatales se presentan con mayor frecuencia independientemente de la raza en cuestión; se ha descrito una tríada de afecciones más prevalentes que incluyen en primer lugar la septicemia, seguida del síndrome de asfixia perinatal y prematuridad/dismaturidad. A esta edad también son frecuentes los traumatismos por accidente como las fracturas de costillas, la disuria con rotura del tracto urinario y uroabdomen, isoeritrolisis neonatal, síndrome de cólico, neumonías, hernias umbilicales, uraco persistente, onfaloflebitis, poliartritis séptica , síndrome de osteomielitis y deformidades flexurales (Carr, 2014;Rizzoni y Miyamichi,2012). Las causas más frecuentes de mortalidad son complicaciones durante el parto, distocias, anomalías congénitas, septicemia, enfermedades respiratorias, diarreas, y traumas musculoesqueléticos. Como respuesta a esta problemática se han diseñado protocolos de diagnóstico rápido y tratamiento acertivo que permitan aumentar las probabilidades de sobrevivencia del potro, prevenir futuras complicaciones y evitar la disminución en el potencial de su futuro rendimiento deportivo (Franco y Oliver, 2015).

La enfermedad del potro lavanda es una de las enfermedades que ocurre en el periodo inmediato después del nacimiento y que se caracteriza por presentar signos neurológicos. Otras enfermedades neonatales pueden cursar con sintomatología nerviosa y deben considerarse dentro del diagnóstico diferencial del síndrome del potro lavanda: encefalopatía hipóxica isquémica, septicemia neonatal, meningitis e hidrocefalia y algunos trastornos asociados a la raza como el Síndrome del potro blanco letal (OLWS), Malformación occipitoatlantoaxial (OAAM) y Epilepsia idiopática juvenil de los Árabes. Otros diagnósticos diferenciales para el síndrome del potro lavanda son: encefalitis, abiotrofia cerebelosa (AC), inmunodeficiencia combinada grave (SCID) y eventualmente la encefalitis producida por Herpesvirus equino tipo 1 (Edward y Finno, 2020; Efendic et al., 2018; Fanelli, 2005).

c) Examen clínico del potro recién nacido y parámetros vitales en las primeras 24 horas de vida.

Algo fundamental a la hora de evaluar el estado de salud de cualquier neonato es tener presente que esperamos encontrar. En principio debemos tener en cuenta que el parto eutócico de una yegua que normalmente dura aproximadamente 20 minutos, entrega un potro que normalmente es esternal, mantiene la cabeza erguida y tiene reflejo de succión en segundos a minutos de nacido (máximo 15 minutos).

Parámetro	Edad		
	<10 minutos	<12 horas	24 horas
Frecuencia cardíaca	<60	100 -200	80-100
Frecuencia respiratoria	40-60	20-40	20-40
Temperatura	37-39°C	37-39 °C	37-39 °C

Tabla 1. Modificado de Santana, 2019.

A los 30 minutos, el potro ya vocaliza en respuesta a los relinchos de la madre. En 60-120 minutos, el potro estará firme de pie luego de varios intentos de pararse, que alterna entre decúbito esternal y lateral. En 120-180 minutos estará mamando, siendo normal que mientras busca la ubre realice movimientos bruscos de cabeza y cuerpo. Las mucosas que durante el parto pueden ser grises o cianóticas, se vuelven rosadas al nacer y el tiempo de llenado capilar es de 2 segundos. Puede haber equimosis en las escleróticas y membranas mucosas por la presión en su pasaje por el canal de parto, así como también pueden estar inyectadas en comparación a los adultos. En la primera semana la pupila aparecerá circular volviéndose más pequeña y oval en el correr de los días. La frecuencia y esfuerzo respiratorio deben disminuir durante las primeras 24 horas de vida. La frecuencia cardíaca debe aumentar después de unos minutos de nacido (ver tabla 1), y durante la auscultación cardíaca es común escuchar un soplo sistólico por algunos días.

La mayoría defeca en las primeras 24 horas, expulsando el meconio (primera defecación) que es de un color marrón oscuro. Posteriormente las heces serán de color amarillo tostado. También se espera que orinen dentro de las primeras 24 horas; algunos machos no logran exteriorizar el pene para orinar, debido a la

persistencia del frenillo, lo cual generalmente se resuelve con el tiempo. Los recién nacidos carecen de respuesta de amenaza (comportamiento aprendido durante los primeros 15 días de vida) y sus movimientos suelen ser exagerados en respuesta a cualquier estimulación auditiva o visual. Su comportamiento está dirigido a tener estrecho contacto con su madre que lo amamanta por periodos de 1-5 minutos, hasta 8 veces por hora, lo cual normalmente permite al potro ganar entre 0,5 y 1 kilo de peso por día. (Carr, 2014; Mackay, 2005; Santana, 2019).

Existen signos clínicos que nos pueden alertar de que algo anda mal en la salud del neonato, por ejemplo la incapacidad para adquirir el decúbito esternal y/o pararse y el deterioro del reflejo de succión o la disfagia (tos después de mamar, reflujo de leche por la nariz y signos de neumonía).

Como se mencionó, la frecuencia cardíaca debe aumentar luego de nacer y si la bradicardia persiste puede indicar hipoxia, hipoglicemia e hipotermia. Las causas de taquicardia de más de 200 latidos/minuto a las 2-4 hs de nacido y más de 120 latidos/min a las 24 hs, pueden significar dolor, hipovolemia, fiebre, anemia y/o excitación. El colapso de la pared torácica con retracción prominente de las costillas y esfuerzo abdominal durante la inspiración, acusa esfuerzo respiratorio y sugiere disfunción respiratoria o cardíaca. Las mucosas pálidas pueden indicar anemia o shock hipovolémico. La ictericia puede indicar hemólisis (isoeritrolisis neonatal), disfunción placentaria en el útero o disfunción hepática. La cianosis puede no ser evidente incluso en situaciones de hipoxia severa cuando el potro cursa además con anemia. Las petequias en mucosas, así como el hipopión y las hemorragias oculares, pueden indicar septicemia (Adams y Mayhew, 1984; Carr, 2014; Mackay, 2005).

El potro debe observarse a distancia, al igual que la ubre de la yegua, ya que en situaciones donde el potro no está alimentándose, la ubre estará llena y se deberá hacer un examen detallado de cada uno de los sistemas del potro. Además de algunas características comportamentales que pueden aportar información precoz sobre el estado neurológico del recién nacido, un examen neurológico detallado es esencial en un potro que no puede ponerse de pie (Santana, 2019).

d) Examen neurológico

En un potro normal la expresión facial cambia de “en blanco” a alerta en sus primeras horas de vida y como característica exclusiva de las denominadas crías precociales, comienza a realizar intentos de pararse y mamar, tras lo cual será capaz de seguir la marcha de su madre, mostrando un sistema nervioso completamente funcional (Adams y Mayhew, 1984; Zucolilli, 2020).

Si bien el examen neurológico tiene un componente importante de subjetividad, desviaciones en el comportamiento normal descrito nos alerta sobre la existencia de algún trastorno (ver tabla 2). Durante los tres primeros días el potro normal se vuelve cada vez más seguro, se vincula con su madre, desarrollando interés por su entorno, su caminata es vivaz e hipermétrica y en general en su primer día de vida ya es capaz de trotar y galopar. Mientras el potro se desenvuelve libremente, debemos observar cualquier interacción con la madre, su conformación y tono muscular. El examen debe ser organizado, fijando primero nuestra atención en la cabeza; ésta debe ubicarse por encima del plano horizontal en el potro de pie y visto desde frente, posicionarse en el plano medio del eje largo del cuerpo, sin evidencias de rotación o inclinación. Los globos oculares normalmente tienen una ligera rotación ventromedial en el recién nacido. (Adams y Mayhew, 1984; Estepa, Mendoza y Aguilera, 2007; Mackay, 2005; ver tabla 2).

Localización neuroanatómica basada en los resultados del examen neurológico

Evaluación	Caminos	Principales signos de trastorno
Comportamiento	Prosencéfalo principalmente cerebro	Disminución de afinidad por la presa, inquietud ,presión de la cabeza, caminar compulsivamente
Vigilancia	Todo el cerebro	Letargo, estupor, coma Semicompulsivo
Evitación nasal	V, protuberancia, corteza cerebral	Hipoalgesia facial
Evitación visual	II, tálamo, corteza cerebral	Ceguera
Posición de la cabeza	VIII, rombencéfalo	Inclinación de la cabeza, giros, inclinación del cuerpo, caminar en círculos, ataxia, nistagmo
Posición y movimiento de los ojos	III, IV, VI, VIII, mesencéfalo, rombencéfalo	Estrabismo, nistagmo
Reflejos de movimiento	V, VII, protuberancia, rombencéfalo	Parálisis facial, hipoalgesia facial, ausencia de reflejos de movimientos
Reflejo de deslumbramiento	II, subcortical, mesencéfalo, VII	Ausencia de reflejo de deslumbramiento
Reflejo fotopupilar	II, mesencéfalo, III	Ausencia de reflejo fotopupilar
Mamar	V, VII, XII, puente, rombencéfalo, cerebro	Succión débil o ausente
Tragar	IX, X, rombencéfalo	Flujo de leche desde la

		nariz
Reflejo cervicofacial	Nervios espinales cervicales y médula espinal, VII, rombencéfalo	Reflejo cervicofacial disminuido
Reflejo cutáneo del tronco	Nervios espinales torácicos y médula espinal, plexo braquial, nervio torácico lateral	Lesión de médula espinal con reflejo caudal disminuido
Sensación cutánea	Nervios periféricos, médula espinal, corteza cerebral	hipoalgesia cutánea / anestesia
Paso	VIII, cerebelo, rombencéfalo, médula espinal, nervios periféricos	Ataxia
Fuerza de las extremidades	Médula espinal, nervios periféricos	Debilidad de extremidades a nivel de la lesión o caudal a este nivel
Reflejo flexor (miembro pélvico) rotula, ciáticos	Médula espinal, nervios periféricos (L3 -S2)	Debilidad de extremidades pélvicas, reflejos disminuidos o ausentes
Reflejo flexor (miembro torácico) bíceps, tríceps	Médula espinal, nervios periféricos (C6-T2)	Debilidad de miembros torácicos, reflejos disminuidos o ausentes
Reflejo de pinza anal / cola	Médula espinal, cola de caballo, nervios periféricos (S2-Co)	Reflejo de pinza anal /caudal reducido o ausente

Tabla 2. Referencias para la exploración neurológica del recién nacido. Tomado de Mackay, 2005.

Posteriormente se evalúa la funcionalidad de los nervios pares craneales. Un asistente deberá sostener al potro rodeándolo con sus brazos si está de pie, o situarlo en decúbito esternal si esta recostado.

Nervio olfatorio I: En general este par craneal es difícil de evaluar por no poder eliminar estímulos visuales y auditivos que interfieren con la interpretación de los resultados (Archer, 2013).

Nervio óptico II: Después de comprobar que ambas pupilas son simétricas, se focaliza una luz fuerte en uno de los ojos, lo cual debe provocar parpadeo en el ojo

ipsilateral (reflejo de deslumbramiento) y contracción pupilar en ambos, conocida como respuesta pupilar directa y consensuada (Adams y Mayhew ,1984; Mackay, 2005).

Nervio oculomotor III, Troclear IV y Abducent VI: Al mover la cabeza lateralmente, lo normal es encontrar un nistagmo fisiológico con la fase rápida en dirección al movimiento de la cabeza. Al levantar la barbilla los ojos deben ubicarse central en la órbita y mantener su posición absoluta (parecen girar ventral en relación al eje largo de la cabeza) (Adams y Mayhew, 1984; Mackay, 2005).

Nervio trigémino V y facial VII: El tocar suavemente el canal auditivo y tabique nasal deberá provocar respuesta de evitación del animal. Con una pinza hemostática podemos evaluar los reflejos: tocar la comisura labial causará retracción del labio, tocar los cantos medial y lateral del ojo evocará cierre del parpado y tocar el pabellón auricular causará movimiento del mismo. Al palpar músculos de la cara, se debe encontrar simetría y cierto tono. Debemos recordar que los potros son hipersensibles a los estímulos en cara y nariz (Adams y Mayhew, 1984; Mackay, 2005).

Nervio vestibulococlear VIII: Al mover la cabeza en el plano horizontal debe aparecer el nistagmo fisiológico normal, con movimiento rápido en dirección del movimiento de la cabeza. Si ocurriera nistagmo cuando la cabeza esta inmóvil, debe considerarse anormal. Los potros responden con movimientos bruscos y exagerados al ruido. (Adams y Mayhew 1984; Mackay, 2005).

Glossofaríngeo IX, Vago X y Nervio Accesorio espinal XI: Introducir un dedo enguantado o limpio en la boca y evaluar el reflejo de succión, pasada una hora del nacimiento este debe de ser fuerte. Observar la deglución al mamar y descartar regurgitación por la nariz (Adams y Mayhew, 1984; Mackay, 2005).

Hipogloso XII: Por inspección y palpación de la lengua podemos evaluar este par craneal. Potros normales pueden dejar la lengua fuera de la boca inmediatamente después de mamar, sin embargo, algunos débiles no posicionan la lengua completamente dentro de la cavidad oral (Adams y Mayhew, 1984; Mackay, 2005).

Reflejos cervicofaciales, reacciones posturales, sensación cutánea y fuerza: Al pinchar el musculo braquiocefálico evaluamos el reflejo cervicofacial, esperando una contracción del musculo braquiocefálico y espasmos de la cara. El reflejo del panículo cutáneo se observa pinchando la piel de cada espacio intercostal, a lo que se esperan espasmos del musculo cutáneo. En caso de déficit de estos reflejos, se evalúa la reacción a la sensación cutánea, pellizcando la piel con una pinza hemostática. Para evaluar las respuestas posturales, deslizar la punta de la hemostática enérgicamente por el musculo longissimus dorsi en dirección caudal, a lo que el potro responderá extendiendo y luego relajando su columna lumbosacra sin doblar las extremidades pélvicas. Pasando la hemostática a lo largo de la región glútea hacia caudal es normal que ocurra una flexión enérgica con posterior relajación de la pelvis y columna lumbosacra. La fuerza de las extremidades se evalúa presionando hacia distal sobre la cruz, sobre la pelvis y tirando de la cola hacia los laterales, a lo que el potro debe responder resistiendo firme después de ceder ligeramente. El tono del esfínter anal es normal cuando al presionar en el ano con una hemostática, el potro contrae el esfínter anal y flexiona la cola (Adams y Mayhew ,1984; Mackay, 2005).

Marcha: durante las primeras 2 horas posteriores al nacimiento el potro puede incorporarse asumiendo una postura con base amplia, y dar zancadas cortas, rápidas y dismétricas hacia adelante. Los neonatos parecen rebotar al contactar el

suelo, las extremidades son un poco más rígidas y con movimientos hipermétricos en comparación con los adultos. Con el tiempo el potro adquiere una marcha simétrica y precisa, estrecha la base de sustentación y aprende a mamar descansando una extremidad posterior (Adams y Mayhew, 1984; Mackay, 2005).

Evaluación de los miembros: se debe posicionar al potro en decúbito lateral, y probar el tono de cada extremidad durante flexión y extensión pasiva. El reflejo de empuje extensor que está presente durante 18 horas pos parto, se descubre estabilizando el nudo, manteniendo las articulaciones de las falanges extendidas, mientras se empuja el resto de las articulaciones del miembro hacia la flexión, a lo que el potro responderá con un fuerte empuje extensor. A diferencia de un animal con rigidez extensora, el tono extensor normal de los miembros anteriores en el neonato puede relajarse con repetidos intentos de flexión. El reflejo flexor se evidencia al pellizcar la piel a nivel del nudo provocando una flexión enérgica de la extremidad ipsilateral y en algunos casos extensión del miembro contralateral (reflejo extensor cruzado, que puede presentarse hasta la 3era semana de edad). Los reflejos tricípital y bicípital en miembros anteriores (segmento medular C6-T2) y los reflejos ciáticos, rotulianos y de gastrocnemio (segmento medular L3-S2), suelen ser hiperreflexivos en neonatos (Adams y Mayhew, 1984; Mackay, 2005).

Las convulsiones pueden ser difíciles de detectar en el neonato equino; movimientos repetitivos, temblores, movimientos oculares anormales, hiperestesia (es normal que los neonatos tengan una reacción exagerada a los estímulos), excesivo tono muscular extensor en decúbito, chapoteos y opistótonos pueden ser signos que indiquen su presencia (Carr, 2014; Page, 2006). Algunas de las afecciones neonatales que pueden originar convulsiones son la hidrocefalia, encefalopatía hipoxico-isquémica, meningitis, sepsis, trauma craneal, narcolepsia-cataplejía, epilepsia idiopática de potros árabes y anomalías genéticas como deficiencia de la enzima ramificadora de glucógeno y el síndrome del potro lavanda (Carr, 2014; Mackay, 2005).

Genética

El genoma equino fue inicialmente secuenciado en la Universidad de Cornell (USA), por un grupo de investigación del instituto Broad del MIT y la Universidad de Harvard que trabajó desde 2006 a 2009, teniendo como referencia a “Crepúsculo”, una hembra PSC (sangre pura de carreras); al final de ese período, se publicó por primera vez un borrador de alta calidad del genoma equino, (Wade et al., 2009). Hoy sabemos que el caballo doméstico posee un cariotipo compuesto de 64 cromosomas ($2n=64$; ver figura 3), con 2.428.790.173 pares de bases y 20.449 genes codificantes identificados. Posterior a la secuenciación y ensamblaje de este genoma, se constató la presencia de 53 % de grupos sinténicos conservados con relación al genoma humano (Bowling, 2000; Ensembl, s.f; Llambí y Arruga, 2018).

Teniendo presente la homología que existe entre el genoma equino y demás mamíferos, es posible que existan características fenotípicas que reflejen esto; así el análisis genómico puede ayudar a identificar genes causantes de enfermedades en equinos. Esto implica que los defectos en genes homólogos pueden causar fenotipos similares en diferentes especies, de hecho varias enfermedades genéticas del caballo son homólogas a las de otros mamíferos, incluido el hombre; algunos ejemplos son el Síndrome del potro blanco letal (LWFS), Inmunodeficiencia Combinada Grave (SCID) y SPL (Bowling, 2000; Brooks et al., 2010).

El LWFS es causado por una mutación consistente en una sustitución de un dinucleótido en el codón 118 del gen del receptor de endotelina B (EDNRB) en el ECA17. En los homocigotas para el alelo mutado causa un fenotipo caracterizado por una capa que puede ser completamente blanca (ausencia de melanocitos), iris azul y ausencia completa del plexo mioentérico intrínseco en el intestino, lo que provoca íleo paralítico, una condición de pronóstico grave. Caballos de pintura tobiano, Pura Sangre y Cuarto de Milla pueden ser portadores del alelo mutado (Edwards, Carrie y Finno, 2020;Reissmann y Ludwig, 2013). En humanos, la mutación del mismo gen cuando el genotipo es recesivo, da lugar a la enfermedad de Hirschprung (HSCR), que se caracteriza por deficiencia de los ganglios nerviosos entéricos que llevan al desarrollo de megacolon, con bloqueos intestinales y constipación crónica (Benavides y Guenet, 2000).

Otra de las enfermedades homologas entre equinos y humanos es la SCID que se presenta en la raza Árabe. En el equino afectado ocurre una delección de 5 pares de bases en el gen PRKDC, que codifica la proteína quinasa dependiente de ADN (DNA-PK), resultando en una proteína de longitud incompleta con ausencia de función. Este rasgo se hereda en forma autosómica recesiva y origina el síndrome caracterizado por falta de linfocitos T y B, y agamaglobulinemia una vez que han desaparecido los anticuerpos maternos. Los signos clínicos comienzan a los 10 días de nacido el potro, presentándose bronconeumonía y diarrea (Aleman, Finno, Weich y Penedo, 2018; OMIA,s.f.). En humanos existen varios genes que pueden originar inmunodeficiencias a causa de mutaciones, un ejemplo es la mutación del PRKDC, que da lugar a la condición conocida como Inmunodeficiencia Combinada Grave, con un fenotipo al cual le faltan células T o B y que presenta alta sensibilidad a la radiación. Otras mutaciones en el gen PRKDC dan lugar a variantes de una enfermedad conocida como inmunodeficiencia 26, que puede o no presentar anomalías neurológicas. Si bien estos genes son homólogos entre animales (entre ellos el equino) y humanos, en éstos últimos la actividad kinasa no se pierde completamente (Klug, Cummings, Spencer y Palladino, 2013; OMIM,s.f.; van de Burg,van Dongen y van Gent, 2009;). En humanos afectados por la mutación en el gen MYO5A ocurre el síndrome de Griselli tipo 1, si bien esta condición no es tan grave como el SPL y la mutación no provoca la pérdida de una parte de la proteína codificada, se consideran genes homólogos. (Edwards, Carrie y Finno, 2020).

El ser humano ha domesticado y criado animales favoreciendo la reproducción de fenotipos de interés, resultando en la cría altamente selectiva de las razas puras, lo que ha llevado a presión endogámica y aparición de trastornos genéticos, como es el caso del Síndrome del potro lavanda (Bugno, 2019). Actualmente existen más de 350 razas de caballos y se han catalogado más de 237 trastornos equinos con una base genética. Algunos trastornos genéticos son específicos de la raza Árabe, siendo considerados los más graves la SCID (inmunodeficiencia combinada grave), CA (abiotrofia cerebelosa), SPL (síndrome del potro lavanda), OAAM1 (malformación occipitoatantoaxial), JIS (epilepsia idiopática juvenil) y GPT (timpanismo de la bolsa gutural). (Hendricks 2007; WAHO, 2020).

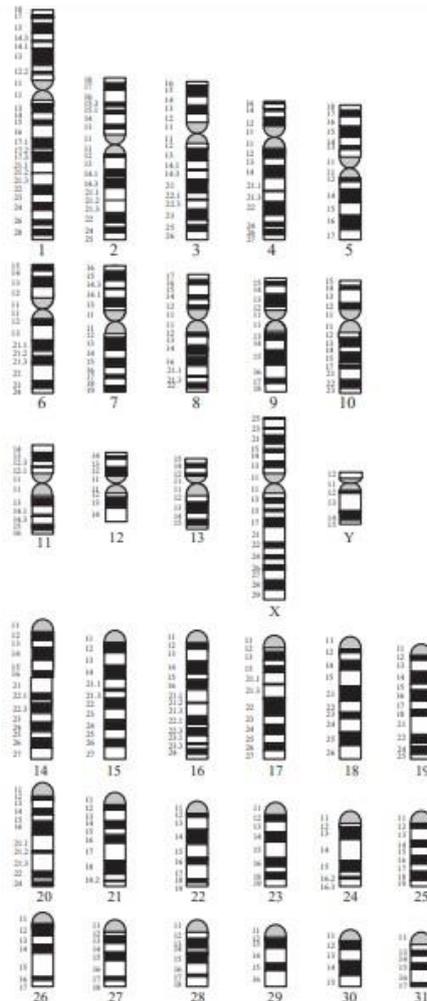


Figura 3. Dibujo esquemático de los cromosomas equinos con bandas G. Mediante esta tinción de bandas se pueden identificar los diferentes cromosomas. En el cromosoma 1 es donde se ubica el gen MYO5A. Tomado de Bowling y Ruvinsky, 2000.

Sistema Nervioso y Sistema Tegumentario. Origen embriológico y efectos pleiotrópicos de la mutación en MYO5A.

Durante la etapa embrionaria se consolida el plan de desarrollo definitivo del sistema nervioso, el cual finaliza luego del nacimiento en un tiempo que difiere entre las especies. Tras el proceso de gastrulación, se originan las tres hojas germinativas del embrión: endodermo, mesodermo y ectodermo. Este último forma la placa neural que constituye el neuroectodermo y forma el tubo neural .

La neurulación, proceso por el cual se forma el tubo neural por inducción de la notocorda, se compone de una neurulación primaria, aquella que a partir de la placa neural desarrolla el 90% del tubo neural en el embrión de los mamíferos y una neurulación secundaria, que corresponde al desarrollo de los segmentos sacros y coccígeos de la medula espinal. En la neurulación primaria se dividen tres grupos celulares con destinos diferentes: el neuroectodermo y células del tubo neural que estarán destinadas principalmente a formar el encéfalo y la medula espinal (sistema nervioso central) y las células de la cresta neural (CCN) que migraran y formaran gran parte del sistema nervioso periférico (Rao y Jacobson, 2005; figura 4). Las células pluripotenciales de la cresta neural, pasan de un estado epitelial a

mesenquimatoso y comienzan a migrar desde una posición paramediana a lo largo del tubo neural hacia diferentes sectores del embrión para dar origen a diversas estirpes celulares; el llamado mesoectodermo genera la mayoría de los huesos y cartílagos del cráneo, cara y faringe, leptomeninges, dermis de cara y cuello y células del músculo liso de la cara. Las neuronas y glías del sistema nervioso simpático (incluyendo glándulas adrenales) y parasimpático también se originan del mesoectodermo. Los melanocitos también proceden del ectodermo, pues se originan de CCN. Debido a la importancia de su evolución en la ontogenia, estas CCN se consideran actualmente como la cuarta hoja germinativa del embrión (Rodríguez 2020).

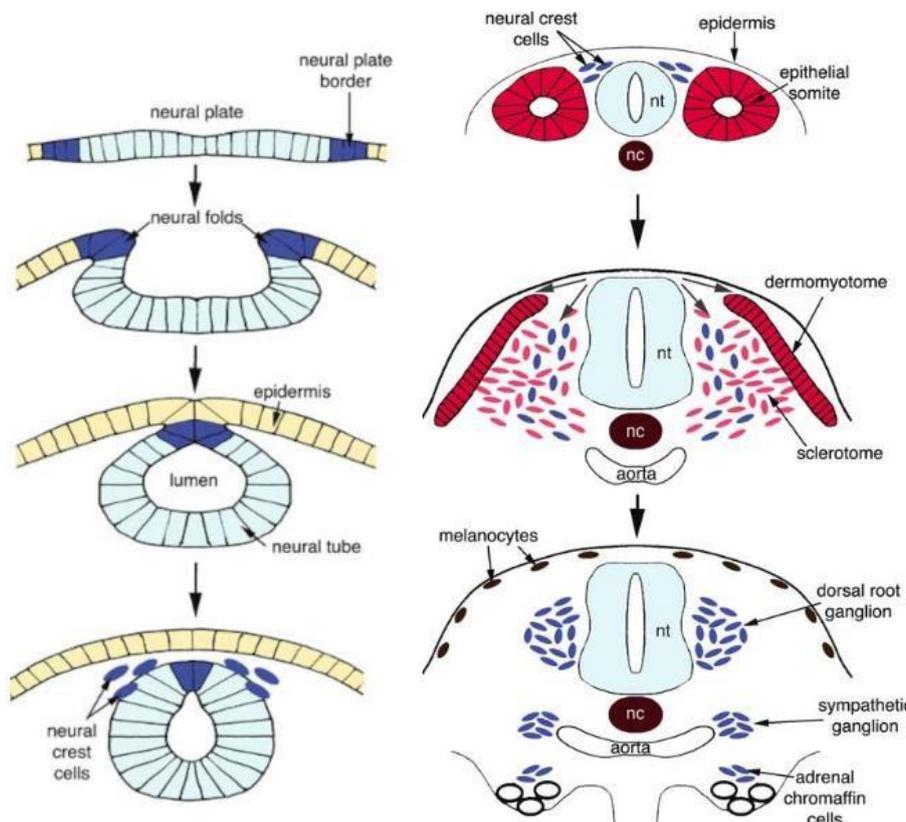


Figura 4. Desarrollo temprano del embrión. Nótese el origen ectodérmico de las células de la cresta neural (izquierda) y los linajes a los que da origen esta población de células mesenquimales derivados de las células de la cresta neural (derecha). Uno de esos linajes, corresponde a los melanocitos. Modificado de Rao y Jacobson, 2005.

La piel tiene un doble origen embrionario: la epidermis proviene del ectodermo no neural, mientras que la dermis proviene del mesodermo lateral y paraxial. En la segunda mitad de la vida intrauterina la epidermis es invadida por los melanocitos derivados de la cresta neural y posteriormente por las papilas de la dermis. Dermis y epidermis interactúan formando las glándulas sudoríparas y en el equino, a partir del octavo mes de vida intrauterina, la piel comienza a poblarse de folículos pilosos, a partir de los cuales se forman también las glándulas sebáceas.

Neuronas y melanocitos no solo comparten un mismo origen (las CCN), sino que también la expresión de algunos genes; por esta razón, existen mutaciones que

afectan a ambos tipos celulares, generando efectos pleiotrópicos (un gen mutado afecta a más de un rasgo), donde un defecto asociado a la pigmentación puede también generar alteraciones en órganos que involucran células nerviosas (Bellone y Ávila, 2020; Reissmann y Ludwig, 2013).

Enfermedades equinas que se relacionaron con efectos pleiotrópicos son el Síndrome del potro blanco letal (LWFS) y el Síndrome del potro lavanda (SPL). Ambas enfermedades afectan al equino recién nacido, el cual aparece con grados variables de despigmentación en el pelaje, asociado a signos neurológicos que lo llevan a la muerte. El primero de los síndromes difiere del segundo porque la mutación causante ocurre en el gen asociado a la endotelina B EDNRB, un receptor de ligandos vasoactivos, asociado a proteínas G que controla indirectamente la migración y proliferación de melanocitos de la cresta neural (Yang et al., 1998). Los signos nerviosos corresponden a una disfunción del intestino, causado por la ausencia de neuronas parasimpáticas en los plexos mesentéricos. Las razas afectadas dan a luz un potro completamente blanco (Bellone, 2010). El Síndrome del potro lavanda es causado por una mutación del gen MYO5A que afecta negativamente la expresión de la proteína miosina VA, de particular importancia en el funcionamiento de melanocitos y ciertas células nerviosas. El potro recién nacido es incapaz de adquirir el decúbito esternal e incorporarse, lo cual limita su autonomía y alimentación.

Dependiendo del genotipo del individuo, homocigosidad o heterocigosidad y la influencia epistática, la expresión fenotípica de la pigmentación de los pelajes y los trastornos asociados, varía ampliamente (Reissmann y Lewig, 2013).

El conocimiento sobre los efectos pleiotrópicos de los genes muchas veces se ha basado en estudios que utilizan muestras pequeñas, comparaciones inter especie y estudios en linajes consanguíneos, lo cual deja una importante interrogante: ¿son los observados efectos pleiotrópicos o son mutaciones de más de un gen que se heredan juntos con un mismo patrón de herencia en locus adyacentes de un autosoma? Las enfermedades de origen genético específicamente las que aparecen cuando el fenotipo del individuo solo se expresa con un genotipo homocigota recesivo como ocurre en el SPL, son enfermedades con una baja presentación en la población y muchas veces de difícil diagnóstico debido al solapamiento de los signos clínicos a medida que la enfermedad avanza y aparecen otras complicaciones. En estos casos el diagnóstico molecular para confirmar el diagnóstico clínico se vuelve fundamental.

Bases celulares y moleculares de la enfermedad y su presentación clínica.

La miosina VA es una proteína motora, asociada a los microfilamentos de actina, que se encarga de transportar o inmovilizar sobre el citoesqueleto de actina, diversos tipos de organelos membranosos y probablemente también complejos de ribonucleoproteínas (Calliari et al., 2014). Si bien esta proteína se expresa prácticamente en todas las células, es particularmente abundante en células neuronales, neuroendocrinas y melanocitos, lo cual explica parcialmente la sintomatología observada; por ejemplo, los signos neurológicos pueden ser en parte ocasionados por una alteración en el transporte y reciclaje de las vesículas sinápticas, dificultando la comunicación neuronal (Wöllert et al., 2011); simultáneamente esta proteína es también necesaria para el tráfico de los melanosomas desde los melanocitos a los queratinocitos, lo cual a su vez podría ser

Las miosinas de la Clase V y la miosina VA.

Las primeras evidencias sobre la existencia de proteínas de la Clase V, surgen por vez primera en el año 1988, cuando investigadores estudiaban el sistema nervioso de conejo y posteriormente de pollo (Larson et al., 1988). En ese momento la evidencia señalaba la presencia de actividad bioquímica relacionada con la hidrólisis de ATP dependiente de actina, con características diferentes a la de las miosinas conocidas. En 1992, Espreafico advirtió que esta miosina, que compartía propiedades con las ya estudiadas en cerebro de ratón y en *Saccharomyces cerevisiae*, cosedimentaba junto a la calmodulina en muestras de cerebro de pollo y tenía un peso molecular aparente de 190 kDa. Se la nombro tentativamente p190 y posteriormente “miosina V” de acuerdo al orden en que se descubrió su pertenencia a esta familia. (Espreafico et al., 1992).

Las miosinas de Clase V, poseen una característica biológica que las hace únicas y claramente distinguibles del resto de los integrantes de la familia: son capaces de desarrollar movimientos “procesivos”. Esto quiere decir que a diferencia del resto de las miosinas que generan fuerzas de tensión a partir de un punto de anclaje (como es el caso de la miosina muscular) ,o de translocar una carga de un sitio a otro adyacente sin moverse, las miosinas procesivas son capaces de desplazarse sobre el microfilamento de actina llevando la carga consigo haciendo un trabajo análogo al realizado por kinesinas o dineínas sobre los microtúbulos (Metha et al., 1999).

Las miosinas de la clase V con actividad biológica, son complejos multiproteicos de tamaño relativamente importante (600 kDa, aproximadamente), compuestos por dímeros de dos cadenas pesadas iguales, de unos 200 kDa cada una. Ambas cadenas poseen actividad ATPasica en su extremo amino proximal ubicado en una región globular (“cabeza”) donde poseen el sitio de unión a la actina (figura 6), y se disponen en paralelo una junto a otra orientadas en una misma dirección, lo cual les confiere implicancias funcionales importantes. La región “caudal proximal” de la proteína forma una α -hélice y es la responsable de la dimerización de molécula. Este dominio se continúa con una región “globular caudal distal”, que es la responsable (vía adaptadores) de la unión a la carga que transporta. La región globular y la región caudal proximal, están conectadas entre sí por un dominio característico presente en la mayoría de las miosinas, que contiene sitios para la unión de proteínas reguladoras, que corresponden en su mayoría a la calmodulina (“CaM” en figura 5). Estos sitios son llamados “motivos IQ” pues consisten en la región consenso IQXXRGXXR(K), repetidas en tándem. El número de motivos IQ existente en el tándem determina que tan importante es el efecto “palanca” o el largo del paso que da la molécula sobre el microfilamento entre cada ciclo catalítico. Las miosinas de la clase V poseen 6 motivos IQ en tándem en cada cadena pesada, lo que le dará un largo de paso de unos 30 a 38 nm de longitud (figura 7). Esto es consistente con los 36 nm de largo que tienen las seudo repeticiones que presenta cada filamento de actina y que le posibilitaran a la miosina V desplazarse sobre el microfilamento de actina, sin espiralarse.

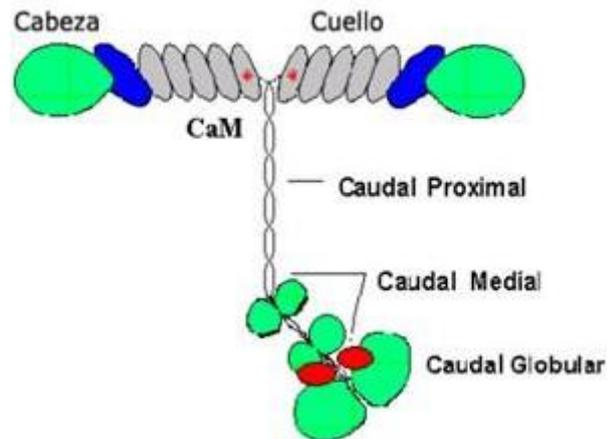


Figura 6. Estructura cuaternaria de la miosina VA. La molécula biológicamente activa consta de dos cadenas pesadas enrolladas entre sí a nivel de la región Caudal Proximal. Las áreas sombreadas en verde corresponden a conformaciones globulares a nivel de la región ATPasica (Cabeza), donde interacciona con los microfilamentos y áreas caudales, donde interacciona con la carga. Regiones grises representan moléculas de calmodulina asociadas al cuello y las azules, a cadenas “elementales” de función poco conocida. En rojo, se localizan las “cadenas livianas de dineína”, que sirven de adaptadores entre la miosina y la carga. Tomada de Calliari, 2008.

La característica procesiva de esta miosina ha sido observada directamente in vivo en levaduras (Myo4p en figura 5), transportando el ARNm ASH1 y retículo endoplásmico en axones neuronales (miosina Va en figura 5); esta observación despertó inicialmente un gran interés en la comunidad científica, sin embargo, aún no se ha podido demostrar que el recorrido de distancias relativamente largas (superiores a una micra) sea el comportamiento habitual de esta proteína. Por lo anterior, la relevancia biológica de esta característica tan peculiar es dudosa.

En mamíferos, la miosina V está representada por tres genes que codifican las miosinas VA, VB y VC, respectivamente (figura 5). La homología secuencial es muy alta entre ellas, estando las diferencias representadas por variaciones en los dominios caudales (responsables de unir la carga). En este punto es importante destacar que, si bien estos subtipos de miosina tienen como función común el tráfico vesicular intracelular, se expresan en diferentes tejidos, siendo la variante Va, significativamente más abundante en melanocitos y en neuronas.

Como se comentó, los filamentos de actina estimulan la actividad magnesio ATPasa y motora de la miosina V (figura 7). Experimentos in vitro sugieren que esta proteína puede desplazarse sobre microfilamentos de actina a velocidades máximas superiores a 300 nm/s y que esta velocidad puede ser modificada por las variaciones de concentración de calcio presente en el citoplasma celular. En presencia de mayores cantidades de calcio, la miosina disminuye la velocidad de desplazamiento y aumenta su interacción con la actina. La regulación de la actividad enzimática por calcio es importante para entender la función de la proteína específicamente en la movilización de vesículas sinápticas en la terminal axonal, previo a su liberación.

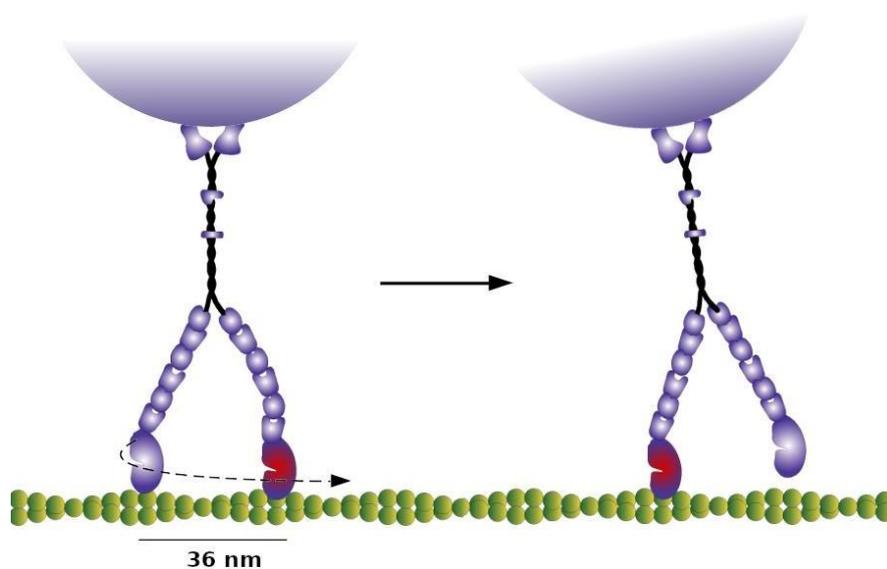


Figura 7. La miosina V es capaz de desplazarse sobre microfilamentos, llevando la carga consigo. Las regiones con actividad enzimática (ATPásica) son las que interactúan alternadamente con la actina, a distancias constantes de 36 nm.

La interacción de la miosina con su carga no es directa, sino que entre ambas hay proteínas adaptadoras de tipo Rab. Este detalle es importante desde el punto de vista funcional ya que las variantes en la secuencia de los dominios globulares caudales de las diferentes miosinas V (VA, VB y VC), así como sus correspondientes variantes de *splicing*, determinan su interacción con una Rab específica y esto a su vez la identidad de la carga a transportar (Nascimento et al,1996).

Sabemos que la miosina VA transporta y localiza organelos sobre microfilamentos y originalmente se postuló que estaría implicada en el transporte dirigido de vesículas de diversa identidad hacia la periferia celular, básicamente de vesículas sinápticas con neurotransmisores a los extremos neuronales; esto explicaría las observaciones hechas en ratones de laboratorio portadores de la misma mutación, los cuales sufrían trastornos neurológicos severos y muerte unas 2 a 3 semanas del nacimiento. A raíz del cuadro sintomatológico presentado por estos animales se estudió su sistema nervioso y se halló que las espinas dendríticas de las células de Purkinje del cerebelo carecían de retículo endoplásmico. Este tipo celular posee dimensiones muy importantes debido fundamentalmente a su arborización dendrítica que funciona como relevo inhibitorio de las señales que provienen de la corteza cerebelar y se transmiten a los núcleos basales. La ausencia de retículo, se asoció con la pérdida de regulación local de calcio y por ende, de la función inhibitoria de estas neuronas. El déficit en el transporte de retículo en los animales mutantes para el gen en cuestión, dió lugar a la postulación de este organelo entre las posibles cargas intracelulares movilizadas por la miosina VA. Ya para el año 1999 se confirmaba la importancia de la miosina en el transporte de vesículas sinápticas, derivados de retículo endoplásmico, melanosomas y vacuolas (estas últimas, en levaduras); más adelante se la identificó transportando otras cargas incluyendo complejos de ribonucleoproteína (Calliari et al., 2014; Canclini et al., 2020; Takagishi et al., 1996; Tittus,1997)

En 2001, Ohashi et al, sugirieron por primera vez el transporte de ARNm por parte de la miosina VA, siendo en el año 2006 cuando se confirmó como

transportador del ARNm recientemente sintetizado. Poco después, se evidenció que en ausencia de miosina VA, se retrasa la exportación de ARNm desde el núcleo al citoplasma (Salerno-Pinto et al., 2008). La miosina VA puede estar presente en las células gliales centrales o periféricas lo cual podría explicar en parte la disfunción neurológica en individuos con la mutación del gen MYO5A (Calliari et al., 2002; Espreafico et al., 1992; Yoshimura et al., 2006).

En resumen, la miosina VA cumple funciones de movilización o anclaje de membranas de diverso tipo, al citoesqueleto de actina. No es claro aún cuál es su función asociada a los RNAs, en algunos casos podría ser encargada del transporte, mientras que en otros, actuaría como reguladora.

Origen de la mutación en MYO5A y su fenotipo en diferentes especies afectadas.

Cientos de mutaciones que inducen cambios en la coloración del pelaje de ratones de laboratorio han sido descritas hasta la fecha. Una de las más conocidas y caracterizadas genéticamente ha sido la mutación "dilute". Este carácter recesivo que aparece en líneas de animales con altos niveles de endocría, se ve clínicamente como una aclaración en la coloración del pelaje. La mayoría de estas mutaciones se asocian también a sintomatología neurológica (opistótonos y convulsiones), presente a pocos días del nacimiento. El alelo dilute original es producto de la inserción ectópica parcial de un provirus en el ADN del huésped, el virus causante de la leucemia murina *Emv* -3. Con la tecnología disponible en 1991 y la secuencia ya conocida de este provirus, se clonaron las regiones genómicas flanqueantes al ADN viral. De la comparación de las secuencias clonadas con las bases de datos existentes, se concluyó que la inserción estaba presente en un gen codificante para una proteína muy similar a las miosinas conocidas en esa época, (Mercer et al., 1991). Poco después quedó claro que la inserción de *Emv*-3 generaba en realidad dos mutaciones, una con un fenotipo caracterizado únicamente por la dilución del pelaje ("dilute viral") y otra mucho más frecuente que presentaba, además, la sintomatología neurológica ("dilute letal"). En la primera, la inserción afecta solo al exón "D" del gen MYO5A, (que se expresa en melanocitos), mientras que la segunda incluye regiones más amplias del gen, al que inactiva completamente. Como consecuencia el fenotipo "viral", no presenta evidentes efectos pleiotrópicos y no compromete la función neurológica; en cambio la mutación "dilute-letal" incluye alteraciones en zonas del ARNm que afectan todas las variantes de splicing de la miosina, incluyendo la específica de melanocitos y la específica de sistema nervioso.

Clínicamente la mutación de MYO5A en equinos es análoga (al menos desde el punto de vista clínico y patológico) a la variación "dilute letal" murina (Seperack et al., 1995).

¿Cómo la mutación de MYO5A afecta la pigmentación y el funcionamiento del sistema nervioso?

a) El fenotipo "dilución del color" del pelaje.

Sabemos que una variante de splicing de miosina VA se expresa en sistema nervioso y otra en melanocitos. En estos últimos, estas proteínas se sitúan preferentemente en la región cortical, por debajo de la membrana plasmática, en

asociación con los melanosomas. En ausencia de miosina VA, la distribución de melanosomas se ve profundamente alterada, destacando la importancia de la proteína en el proceso de localización. Esto resultó evidente en ratones portadores de la mutación *dilute* (con pelaje de color diluido) por una distribución anormal del pigmento en el citoplasma del melanocito. Una observación detallada de estas células anormales, revela que mientras en los melanocitos normales el pigmento se distribuye en el citoplasma, con una tendencia a acumularse en las dendritas más distales de la célula, en los melanocitos *dilute* los melanosomas se localizan en forma casi completa en la región peri nuclear (figura 8). En este caso, el aspecto de los melanosomas (tamaño, densidad de melanina en el interior y número), parece normal, por lo que se concluye que no hay interferencia con la síntesis y empaquetamiento del pigmento sino que el defecto está en el mecanismo para trasladar y capturar los melanosomas en la periferia celular (figura 9) (Provance et al., 1996). Pero entonces, ¿cómo una simple alteración de la distribución del pigmento y sin cambios en su cantidad total, son capaces de generar cambios en la coloración del pelaje?

En los melanocitos, los melanosomas se asocian a kinesina y dineína para ser movilizados a través de microtúbulos por el citoplasma celular y requieren la miosina VA para ser anclados a los filamentos de actina en la periferia celular. En mamíferos, las vesículas de 0,3 a 1 μm de diámetro y llenas de pigmento (melanina), son producidas en el área perinuclear de los melanocitos y son trasladados a los queratinocitos ubicados en la capa superficial de la piel y en el folículo piloso, lo cual se termina reflejando en la coloración del pelaje. La producción de melanina es regulada por hormonas como el cortisol, las hormonas tiroideas y la hormona estimuladora de melanocitos. En peces, anfibios y reptiles que tienen la propiedad de variar la coloración de su piel en base a claves medioambientales (mimetismo, camuflaje), no existen melanocitos propiamente dichos, sino células llamadas melanóforos. En estos animales el efecto de aparición y desaparición del color, o sus cambios de tono tienen que ver con el control de la agregación de los melanosomas en el citoplasma celular. Así, una dispersión del pigmento en forma homogénea en el citoplasma, le conferirá color a la piel y la reagrupación de los melanosomas en la región perinuclear generará un efecto de aclaramiento del color. La simple redistribución del mismo pigmento, genera un impacto visual diferente. Al igual que en los melanocitos, este movimiento reversible de los melanosomas, es mediado por las proteínas motoras ya referidas: kinesinas (para los movimientos centro-periferia), las dineínas (para los movimientos periferia-centro) y miosina VA para su instalación y anclaje al citoesqueleto de actina. En este aspecto, los melanocitos y los melanóforos trabajan de la misma forma con la diferencia de que estos últimos no transfieren el pigmento a otra célula (Aspergen et al., 2009; Langford, 2002).

Miosina VA, kinesinas y dineínas forman el complejo motor múltiple; cuando la mutación de la miosina VA ocurre, los melanosomas no se anclan a la actina periférica de los melanocitos, condición necesaria para su posterior transferencia al queratinocito, razón por la cual los melanosomas son encontrados acumulados en las regiones perinucleares de la célula (figura 8 y 9) sin transferirse a queratinocitos de la piel y el pelo ,originando despigmentación y un efecto de “dilución del color del pelaje”.

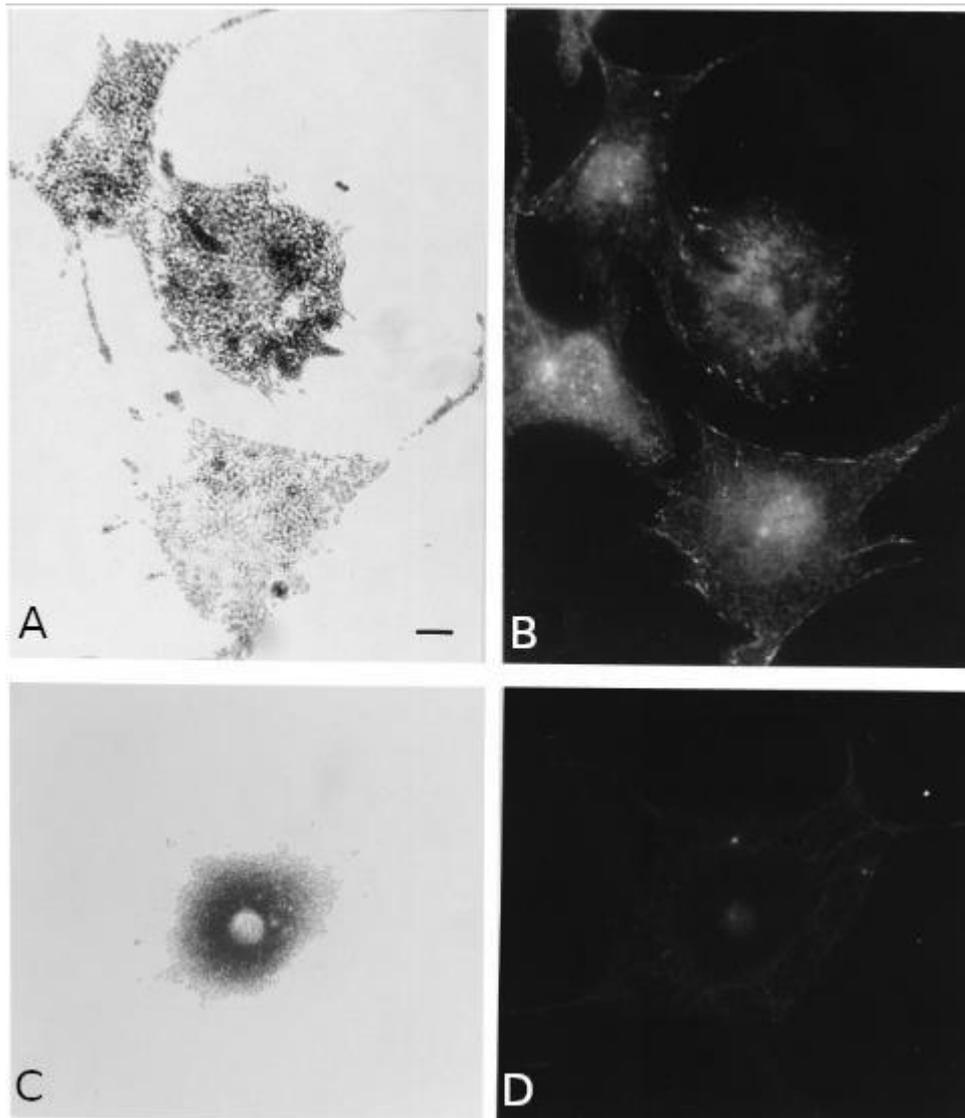


Figura 8. Distribución de melanosomas en melanocitos normales (A y B) y melanocitos procedentes de animales mutantes Dilute-viral (C y D), cultivados in vitro. A, dispersión normal de melanosomas en la célula. B, la misma célula en la que se observa la distribución citoplásmica de miosina VA, por inmunofluorescencia. C, ubicación perinuclear de los melanosomas en la célula carente de miosina VA. D, la inmunofluorescencia para detectar la miosina VA es negativa en este caso. Modificada de Provance et al.,1996.

Varias son las hipótesis que intentan explicar la transferencia de los melanosomas desde los melanocitos a los queratinocitos. Se sabe que un solo melanocito interactúa con varios queratinocitos, lo cual es estimulado por la radiación UV y la hormona estimuladora de melanocitos. Para que ocurra transferencia de melanosomas, primero éstos deben ser capturados en la periferia del melanocito. Se ha planteado la hipótesis de que la transferencia de melanina al queratinocito es un mecanismo de excreción de sustancias. En efecto, se ha observado que junto con la melanina suelen encontrarse fármacos o sustancias extrañas de las cuales los tejidos se deshacen. Es importante tener en cuenta que los queratinocitos (destinatarios de la melanina y compuestos mencionados que se

pueden excretar con ella), no tienen un rol metabólico activo, sino que son una barrera protectora celular y están condenados a morir y desprenderse del cuerpo. Por esta razón, la forma en que el pigmento es transferido, podría ser mediante exocitosis de melanosomas por parte de melanocitos y posterior fagocitosis por queratinocitos, o directamente por fagocitosis de las células productoras de pigmento, por parte de estas células epidérmicas. Otra opción considerada es que se forma un poro entre membranas celulares por donde pasan los melanosomas, o que se transfiere un exosoma conteniendo varios melanosomas encapsulados en una membrana.

Queda claro entonces cómo se vincula la disfunción de la miosina VA (o su ausencia) al fenotipo caracterizado por la dilución del color del pelaje y como este proceso complejo puede alterarse cuando falla la localización de los melanosomas en la periferia citoplasmática del melanocito (figura 8). En este sentido es interesante destacar que la simple falla en el mecanismo de interacción carga-transportador, por un desorden en la función del mecanismo adaptador miosina VA-melanosoma puede dar lugar a un resultado similar al generado por la ausencia de la miosina VA. Ya habíamos comentado que el sistema de moléculas adaptadoras que median entre la región globular distal de la miosina VA y la vesícula en cuestión, determina la identidad de la carga a transportar. Para el caso específico del melanosoma se demostró que en otras especies se requieren dos interactores específicos: las proteínas Rab27 y melanofilina. En efecto, mientras la mutación dilute genera menor intensidad de color, la mutación en Rab27 (mutación “ashen”) genera el fenotipo “pálido” y la de melanofilina (mutación “leaden”), el fenotipo “plomizo”. Estas observaciones son interesantes porque confirman que la razón del fenotipo con pelaje “dilute” se debe a un defecto del sistema de anclaje del melanosoma al citoesqueleto periférico de la célula a través de la miosina VA (Aspengren et al., 2009 ;Nagashima et al., 2002). Las mutaciones “ashen” y “leaden” no han sido reportadas en equinos, aún.

b) El fenotipo neurológico

Los mecanismos que resultan alterados en los melanocitos por la mutación de miosina VA, explican claramente las consecuencias sobre el pelaje, pero nada aportan a la explicación del fenotipo neurológico que es simultáneo y grave. Esto quiere decir que hay otros mecanismos, dependiente de miosina VA, que son críticos en el sistema nervioso y que no pueden ser compensados en su ausencia.

En el sistema nervioso, la miosina VA, se encuentra expresada a nivel central y periférico, tanto en el soma neuronal como en dendritas y axones (localización periaxoplasmica) cumpliendo con la función de anclar o mover a corta distancia a organelos derivados del retículo endoplásmico, gránulos de ARNm y vesículas sinápticas (Calliari et al., 2014; Maschi, Gramlich y Klyachko, 2018; Prekeris y Terrian, 1997; Tabb et al., 2004;). La asociación de miosina VA con las placas ribosomales periaxoplasmicas (regiones axonales ricas en ribosomas) y su alta expresión en las células de Schwann, sugiere que podría estar involucrada tanto en la mielinización axonal, la regeneración o algún otro tipo de proceso plástico (Calliari et al., 2002; Sotelo-Silveira et al., 2004).

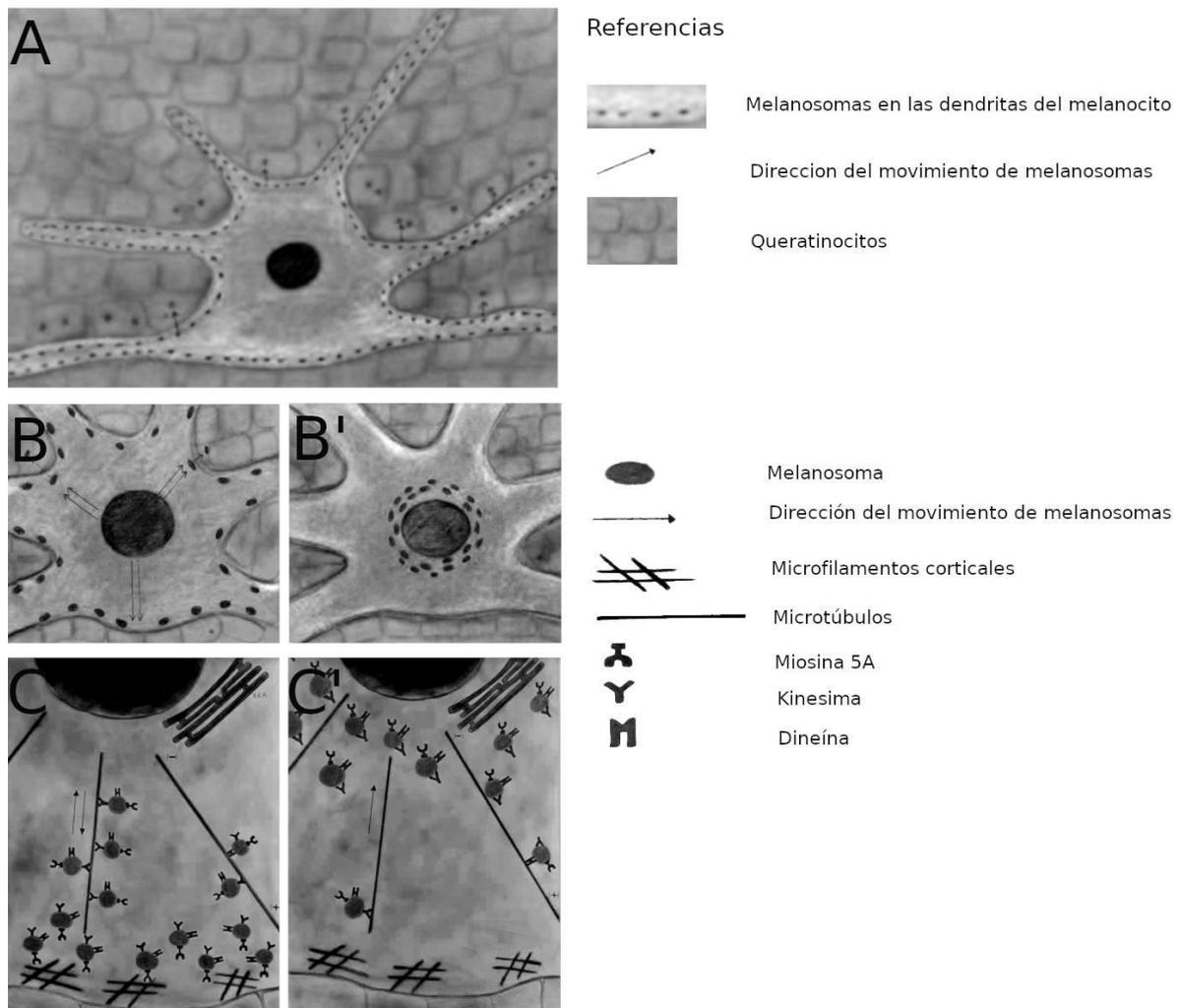


Figura 9. Papel de la miosina VA en la pigmentación de la piel y el pelo. A; en los melanocitos, la melanina sintetizada por estas células e incorporada a los melanosomas, se transporta a las regiones más distales de la célula, las llamadas “dendritas” del melanocito. El paso siguiente es la transferencia del pigmento al queratinocito adyacente, lográndose así la coloración de piel y pelos. B y B’; Para poder localizar los melanosomas en las partes más distales del melanocito y lograr la ulterior transferencia al queratinocito (B), es necesaria la actividad de la miosina VA en esta región. En ausencia de esta proteína, las vesículas con el pigmento no se retienen en las regiones periféricas y son devueltas a su sitio de origen (B’). C y C’; Para poder llegar a la periferia los melanosomas son transportados hasta allí por un mecanismo dependiente de microtúbulos y kinesinas. Estos organelos poseen también dineínas por lo cual pueden transportarse también en sentido retrógrado, hacia el núcleo (doble flecha en C). En ausencia de miosina VA, los melanosomas no pueden ser retenidos en el citoesqueleto de actina cortical y tienden a ser llevados por la dineína a la región perinuclear (C’).

Las funciones de esta proteína relativas a la funcionalidad y plasticidad sináptica son:

a) *Liberación de vesículas sinápticas.* A nivel de la pre sinapsis, las vesículas sinápticas tienen un ciclo de almacenamiento, liberación y reciclaje, que es permanente. Este ciclo es importante pues asegura una buena funcionalidad, mejorando la eficiencia en la comunicación inter celular y evitando el fenómeno de

“agotamiento sináptico”. Allí, la miosina VA captura y retiene en los microfilamentos de actina cortical, las vesículas sinápticas cargadas con el neurotransmisor y preparadas para ser liberadas (figura 10). La miosina VA fue observada en asociación a vesículas sinápticas y otros componentes membranosos no identificados, moviéndose bidireccionalmente por transporte rápido axonal entre el soma y las regiones más distales del axón y a nivel de la terminal sináptica se ha descrito su asociación con el sistema sinaptofisina-sinaptobrevina presente en la vesícula, a su vez regulado por calcio. Los autores de estas observaciones demostraron que si la miosina era inhibida farmacológicamente, disminuía la liberación de neurotransmisores desde la terminal sináptica. Mas tarde, fue identificada la Rab3A como proteína adaptadora específica en el reconocimiento miosina-vesícula sináptica. La participación de esta miosina del control en algún punto del ciclo vesicular, tal vez no sea una función común a todos los tipos de sinapsis, pero ha sido demostrado al menos en las sinapsis excitatorias (glutamatérgicas) de las regiones CA1-CA3 del hipocampo (Evans et al., 1998; Prekeris y Terrian, 1999; Schnell y Nicoll, 2001; Wöllert et al., 2011).

b) *Secreción de péptidos*. La participación en la exocitosis de péptidos contenidos en gránulos secretores derivados del sistema de Golgi, en células endócrinas y neuroendócrinas (páncreas, adrenales) o de vesículas grandes de “núcleo denso” (en terminales sinápticas), ejemplifica la variedad de funciones que miosina VA ejecuta en el sistema nervioso. En particular, las vesículas de núcleo denso contienen BDNF (Factor neurotrófico derivado de cerebro), un péptido neuromodulador de gran importancia que ejerce profundos efectos en la actividad sináptica y otros. Esta observación ha llevado a postular que la regulación defectuosa de la exocitosis en ausencia de miosina VA, da lugar a la liberación de neuropéptidos y hormonas en ubicación, tiempo y cantidades anormales (Rudolf, Bittins y Hermman, 2011).

c) *Reciclaje de membranas y plasticidad sináptica*. Es destacable que el reciclaje de membranas dependiente de miosina VA ha demostrado ser importante en la post sinapsis, al menos a nivel de las neuronas de la región CA1 del hipocampo. Se conoce desde hace años, la importancia de esta miosina en reciclaje de receptores AMPA de glutamato. El reciclaje de receptores de glutamato (que se integran o remueven de la membrana post sináptica por endo y exocitosis), es un mecanismo de plasticidad sináptica, permite potenciar o deprimir la conectividad eléctrica entre neuronas (figura 10). El ajuste fino de la conectividad entre sinapsis, genera circuitos y redes neuronales. Se cree que la información eléctrica dispersa en forma de redes interconectadas es la base de la generación de memorias (Correia et al., 2008).

Se ha observado la presencia de esta miosina a nivel de la unión neuromuscular, asociada a los receptores nicotínicos de acetil colina. No es clara su función allí, pero se la ha asociado al reciclaje de los mencionados receptores. La observación de que la miosina se va acumulando a nivel de la post sinapsis, inmediatamente debajo de la membrana a medida que la sinapsis va madurando durante el desarrollo pos natal temprano, ha sugerido que esta proteína es importante al menos para la organización de esta particular sinapsis. Por lo anterior, la miosina VA está involucrada en forma indirecta en el control de los movimientos musculares involuntarios (Röder et al., 2012).

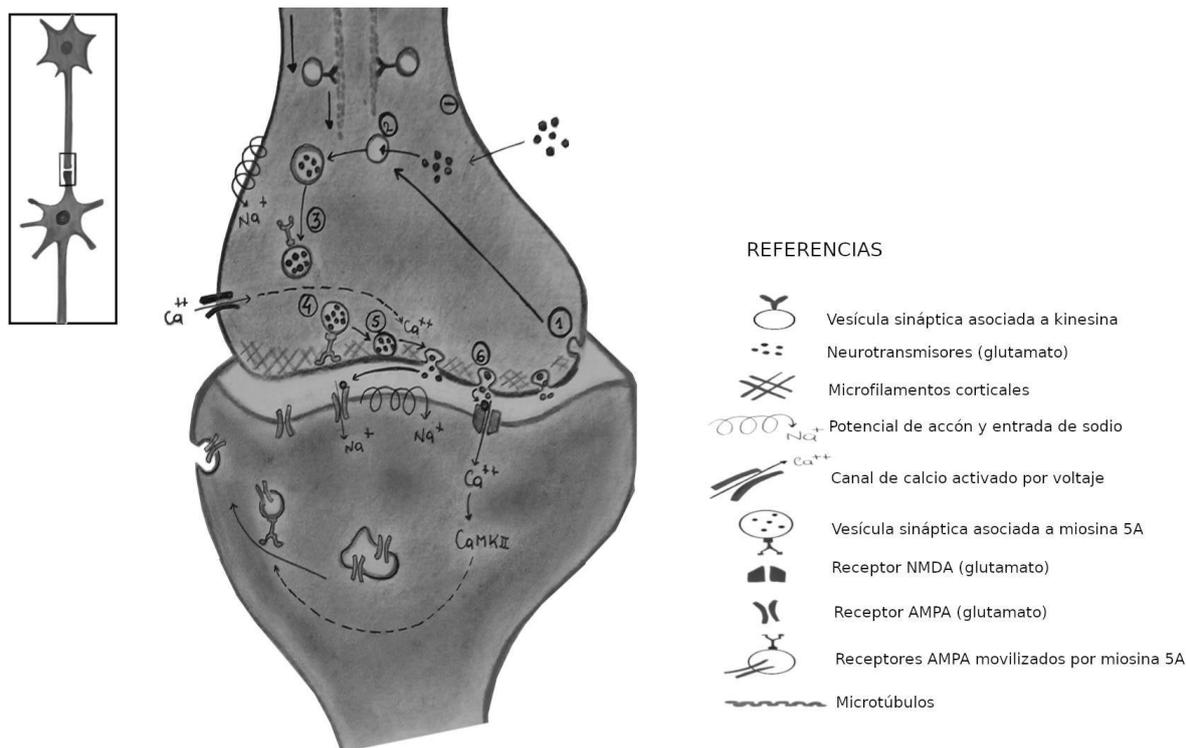


Figura 10. Funciones propuestas para la miosina VA en el territorio sináptico. A nivel de la pre sinapsis, una parte de las vesículas sinápticas allí presentes llegan desde el soma por transporte basado en microtúbulos y kinesina. Una vez allí, sufren un ciclo que implica el reciclado por endocitosis (1), su llenado con neurotransmisores re incorporados desde el medio extracelular (2), su reserva (3) a la espera de la señal de liberación por exocitosis, que suele estar asociada a la entrada de calcio desde el exterior, como consecuencia de la despolarización de membrana (4-5). Tanto los pasos 4, como 5 requieren miosina VA y el anclaje de la vesícula a microfilamentos corticales. En la pos sinapsis, la miosina VA participa del reciclado de receptores de glutamato de tipo AMPA. Su ciclo de inserción en la membrana pos sináptica o su retiro de allí, está regulado por la actividad eléctrica y es clave para modular la respuesta excitatoria en la célula blanco.

d) *Organización del retículo endoplásmico.* La participación de esta proteína en la organización del retículo endoplásmico de las neuronas de Purkinje en el cerebelo, puede considerarse una función más entre las asociadas al tráfico de otros componentes subcelulares, por ejemplo las vesículas sinápticas ya mencionadas. Como se ha discutido previamente, la desorganización del retículo endoplásmico observado en neuronas de Purkinje tiene consecuencias muy importantes y se cree que da cuenta de la parte más espectacular de la sintomatología neurológica asociada al fenotipo dilute, caracterizados por convulsiones desencadenadas por estímulos que, en otras circunstancias, producirían una respuesta motora normal. Sabemos que el retículo endoplásmico es el principal reservorio de calcio intracelular y que este calcio es fundamental para la señalización de una amplia gama de respuestas celulares. Se especula que al menos en el animal dilute, la desorganización del retículo endoplásmico neuronal (definido básicamente por su ausencia), genera una falta de regulación del metabolismo del calcio y sintomatología neurológica (Takagishi et al., 1996; Wagner et al., 2011).

A pesar de los avances a lo largo de los años con respecto al conocimiento de las miosinas, y las observaciones en los mutantes dilute con ausencia de retículo endoplásmico en las espinas dendríticas de las neuronas de Purkinje, aún no se conoce con exactitud la patogenia de la enfermedad causada por la mutación de la miosina VA, que lleva indefectiblemente a la muerte del animal que la padece. Probablemente la patogenia sea multifactorial.

En resumen, la miosina VA en neuronas tiene una función clave en la comunicación sináptica, tanto en la pre sinapsis, como en la post sinapsis y probablemente también alteraciones en la organización o maduración sináptica debido a la desregulación de la función del BDNF. Sabemos que la comunicación sináptica es dependiente de la señalización por calcio y dependiendo de las circunstancias, el calcio puede provenir del medio extracelular o del intracelular. Este último se almacena y se regula a nivel del retículo endoplásmico que en condiciones normales está localizado en el soma celular y también en el territorio sináptico. Los animales dilute no pueden organizar su retículo endoplásmico en las regiones alejadas del soma, con las consecuencias previsibles. Los individuos mutantes para MYO5A tienen retrasos en la maduración de las uniones neuromusculares, lo que junto a las demás alteraciones propenden a la disfunción neurológica y podrían dar cuenta, al menos en parte de los síntomas relacionados. Otras disfunciones asociadas a la mutación, como la viabilidad, diferenciación, crecimiento celular y efectos vasculares e inflamatorios, podrían explicarse como efectos indirectos atribuibles al deterioro general del individuo.

Diagnóstico molecular del síndrome del potro lavanda

Si bien desde mediados del siglo pasado existen referencias de cuadros clínicos compatibles con el síndrome equino en cuestión, el fenotipo de potro lavanda fue descrito recién en 2005 por Fanelli, cuando observó potros de raza Árabe que compartían el aspecto desvanecido de color de pelaje y los signos neurológicos tras lo cual morían. Tiempo después, con el avance de la tecnología, lo que Fanelli observó clínicamente, se correlacionó con la mutación de la miosina VA. La mutación fue detectada en base al *screening* de polimorfismos de nucleótido simple (SNP) en el genoma entero de 6 pacientes con diagnóstico clínico de SPL y controles sanos, usando chips comerciales capaces de discriminar más de 50 mil eventos por genoma (EquineSNP50 genotyping BeadChip, Illumina). Así se evidenció que la mutación involucra solo una base, la pérdida de una citocina en la posición 4459 (c.4459delC), en el exón 30 del gen MYO5A, ubicado en el cromosoma ECA 1 (ECA1 g.138235715del). Este evento, común a todos los pacientes analizados, genera un corrimiento del marco de lectura y la aparición de un codón "stop" prematuro. Conociendo el sitio de mutación y las secuencias flanqueantes, se propuso un método de diagnóstico basado en la amplificación por PCR (reacción en cadena de la polimerasa), de esas regiones génicas a partir de DNA extraído de individuos afectados. Los productos del PCR (copias de DNA de la región flanqueante al sitio de mutación), serán de secuencia diferente dependiendo de si el equino es portador de la mutación o normal. Las secuencias de fragmentos amplificados a partir del gen normal, poseen un par de sitios de corte de la enzima de restricción Fau I. Esta enzima reconoce los patrones en la cadena 5' "CCCGC(N)4" y en la cadena 3' "GGGCG(N)6", mientras que, en el fragmento amplificado a partir del gen mutado, uno de los sitios de corte se pierde, por esta razón cuando los productos de amplificación de la PCR se incuban con la

mencionada enzima, se generan productos de digestión que tienen diferentes tamaños según se trate del gen mutado o normal. Los fragmentos de digestión generados se separan en un gel de agarosa, observándose tres fragmentos (bandas) cuando se trata de un gen normal, y dos fragmentos cuando el gen porta la mutación (ver figura 11) (Fanelli, 2005;Brooks et al.,2010)

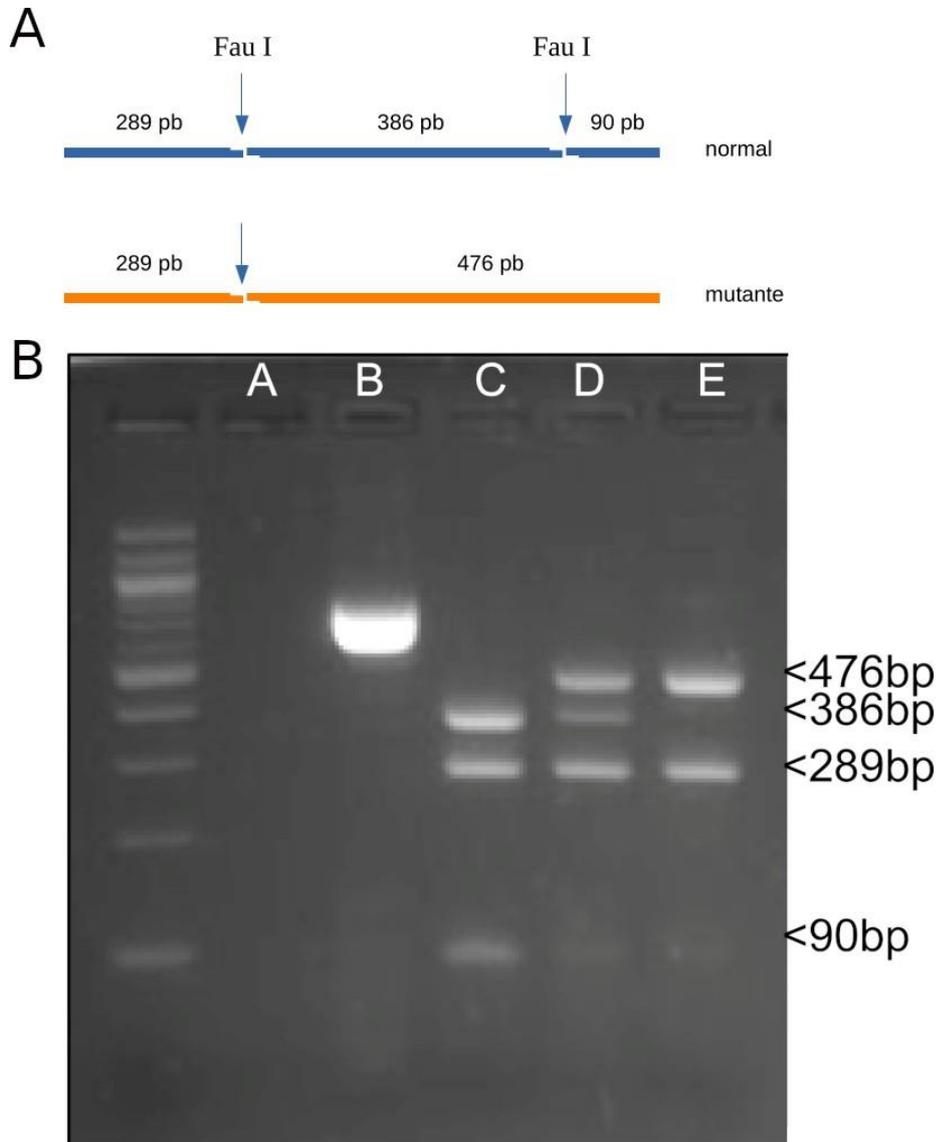


Figura 11. Diagnóstico de Síndrome de Potro Lavanda en base a la detección de la mutación en el gen MYO5A. A; Esquema que muestra los sitios de corte de Fau I y el número y tamaño de los fragmentos de digestión con esta enzima de restricción. Nótese que, en el fragmento de PCR del paciente portador de la mutación, se pierde uno de los dos sitios de corte y por lo tanto el tamaño de los fragmentos de digestión, será diferente. B; Electroforesis en un gel de agarosa en el que se visualizan los casos posibles que podemos encontrar. Izquierda, fragmentos de DNA de tamaño conocido (comienza en 100 pares de bases y aumentando de 100 en 100); B, tamaño del fragmento amplificado por PCR y sin digerir (765 pb); C, fragmento de amplificación digerido de un individuo no mutante; D, fragmento de

amplificación digerido de un individuo portador heterocigota pero fenotípicamente sano; E, fragmento de amplificación digerido de un individuo con SPL.

Las Universidades actualmente poseen grandes bancos de datos de ADN equino provenientes de diferentes razas ,registrados con parentesco verificado y conocido pedigrí, que se remontan a varias generaciones, los cuales son claves para las investigaciones genéticas ya que solo mediante la recolección de un gran número de muestras se puede establecer la prevalencia de los alelos mutantes y desarrollar pruebas para portadores de enfermedades genéticas. Los caballos de raza Árabe pueden presentar ciertos trastornos hereditarios como la Inmunodeficiencia combinada grave, Malformación occipitoatlantoaxial, Abiotrofia cerebelosa y Síndrome del potro lavanda, todas enfermedades hereditarias autosómicas (genes no ligados al sexo) y recesivas para las cuales existen pruebas diagnósticas. Implementar medidas para prevenir el nacimiento de potros afectados, incluye realizar pruebas genéticas para evitar el cruzamiento de dos padres portadores. Esto no significa perder grupos de pedigrí favoritos por el criador, sino asegurarse de que un ejemplar portador sea cruzado con un no portador , siempre teniendo en cuenta que en el intento de eliminar por completo un trastorno genético, podría empobrecer el acervo genético para la raza (WHAO,2020).

Varios laboratorios en el mundo cuentan con las pruebas genéticas para diagnóstico de enfermedades hereditarias de los Árabes, uno de los más importantes es el Laboratorio de Genética Veterinaria de la Universidad de Davis, el cual realiza pruebas de parentesco con ADN en el ganado y en equinos desde 1990. Actualmente posee varias pruebas para diagnosticar enfermedades genéticas del equino entre las que figura el diagnóstico del Síndrome de Potro Lavanda, así como la detección de los portadores del gen MYO5A mutado (individuo heterocigoto). Para realizar dicha prueba, el laboratorio requiere una muestra de 20 -30 pelos del equino en cuestión, que posean raíces fuertes, correctamente orientados y con una cinta que delimite el excedente de pelo. La muestra, al ser recibida es sometida a la extracción de ADN y posteriormente estudiada para dilucidar el genotipo del equino, de forma similar a la detallada anteriormente. Las muestras pueden ser enviadas desde cualquier parte del mundo (<https://vgl.ucdavis.edu/>).

En Uruguay, en lo que se relaciona a enfermedades genéticas de los caballos Árabes, se verificó un caso clínico de abiotrofia cerebelosa en un potro de esta raza, diagnosticado a partir de muestras remitidas por estudiantes de UdelaR al Laboratorio de Genética Veterinaria en Davis, siendo el primer caso clínico de esta enfermedad hereditaria diagnosticado en el país, (Gagliardi et al.,2018).

Tratamiento

Actualmente no existe tratamiento resolutivo para esta enfermedad. En principio mientras no se confirma el diagnóstico, se brinda tratamiento de sostén. Indefectiblemente el pronóstico es grave y se debe recurrir a la eutanasia (Edward, Carrie y Finno, 2020).

Cuidados del paciente neonato

Cuando el potro esta en decúbito lateral prolongado desarrollará atelectasia pulmonar, por lo que es importante mantenerlo en decúbito esternal el mayor tiempo posible para permitir la mayor entrega de oxígeno a los tejidos. Con el mismo

objetivo puede realizarse oxigenoterapia insuflando 5 litros de oxígeno por minuto. Los miembros deben vendarse y acolchar la cabeza o proteger los ojos aplicando lubricante y vendas para evitar las úlceras de córnea y abrasiones oculares. La cabeza debe mantenerse elevada para evitar el aumento de la presión intracraneal y la exacerbación del edema cerebral (Bowling y Ruvinsky,2000).

Las convulsiones deben controlarse en principio con diazepam a una dosis de 0.1 -0,44 mg/kilo intravenoso, hasta efecto (5-20 mg cada 50 kilos). Otra opción es el midazolán en una dosis de 0.04-0,1 mg por kilo intravenosa lento mediante infusión continua (2-5mg por hora), para controlar las convulsiones a largo plazo. En caso de que las convulsiones no puedan ser controladas con diazepam o midazolán, se administra fenobarbital 2-3 mg/kilo intravenoso en forma lenta (20 minutos), y en caso de que sean refractarias se utiliza Propofol en infusión continua intravenosa a razón de 4 mg /kilo.(Bowling y Ruvinsky,2000; Brown, Morrise y Reed,2015).

Fluidoterapia : la velocidad de infusión de líquidos intravenosos en potros es de 20 ml/ kilo durante 10-20 minutos. En caso de shock este bolo puede repetirse hasta 200 ml por kilo durante las primeras dos horas mediante catéteres de 10 G o 14 G. La velocidad de infusión para mantenimiento debe ser de 2-4 ml por kilo por hora. El requerimiento de fluidos para un neonato por día es de 70 a 100 ml por kilo. Se pueden administrar coloides para expandir el volumen plasmático y así provocar mejor perfusión tisular, para lo cual puede utilizarse plasma a razón de 20ml/kilo, en administración intravenosa lenta, (Pereira et al., 2010). Pueden utilizarse antibióticos como penicilina procaínica 20000UI/kg IM /24 hs y Gentamicina 6 .6 mg/kilo IM /24 hs (Pereira et al.,2010;Madigan y Magdesian,2014;Delgado,2020).

Eutanasia

Para establecer como aceptable un método de eutanasia la Asociación Americana de Medicina Veterinaria (AVMA), sugiere considerar aspectos tales como la capacidad de inducir pérdida de conciencia y muerte con un mínimo de dolor y angustia, en un tiempo razonable, que sea fiable (irreversible) y seguro para el operador (AVMA, 2007). Idealmente, el método de eutanasia debe ser compatible con la evaluación, examen o uso posterior de tejidos. Finalmente, deben preverse eventuales impactos ambientales del método y la deposición de los restos del animal.

La eutanasia se realiza en dos etapas: 1) Primero se insensibilizará al animal al dolor, con pérdida de la conciencia a través de la inyección intravenosa de anestésicos. Lo más frecuentemente utilizado es xilacina 0,5-1 mg/kg/iv, seguido de una combinación de ketamina-benzodiacepina(Diazepam) a dosis de 2 mg/Kg y 0,1 mg/kg respectivamente, intravenoso. Posteriormente se administra una sobredosis de barbitúricos (en bolo).

2) Alternativamente, se puede utilizar lidocaína intratecal durante la anestesia. En un área sobre el espacio atlanto occipital, con la cabeza del caballo flexionada para distender el espacio intervertebral, se inserta una aguja justo entre el borde craneal del atlas y la línea media, hasta que se penetre la duramadre. Se eliminan 30-60 mililitros de líquido cerebroespinal y se administra el mismo volumen de clorhidrato de lidocaína al 2 % (Tracy y Turner, 2021).

La muerte se diagnostica por ausencia de latidos cardíacos, ausencia de respiración y ausencia de reflejo corneal.

Discusión

El síndrome del potro lavanda es una enfermedad que ha sido diagnosticada en caballos de raza Árabe de origen egipcio. Los Árabes son una raza antigua, fundadora de una gran parte de las razas de equinos que conocemos actualmente. En Uruguay varios criadores de equinos se dedican a esta raza por lo que podría ocurrir el nacimiento de potros afectados por enfermedades hereditarias, como la ya diagnosticada abiotrofia cerebelosa. El nacimiento de potros homocigotas para el alelo mutado que causa el Síndrome del potro lavanda, podría estar ocurriendo y formar parte de las causas de muerte en el periodo neonatal. En Uruguay no hay estadísticas públicas sobre la prevalencia de enfermedades genéticas en equinos y tampoco de herramientas diagnósticas utilizadas frecuentemente en tales casos.

Uruguay es un país ecuestre, donde la hípica incluye el trabajo con equinos, la actividad deportiva, el turismo y el esparcimiento. En su conjunto conforma una actividad económica importante con un mercado laboral considerable, sobre todo si tenemos en cuenta empleos directos e indirectos. Los aficionados y quienes sentimos un gran amor por estos hermosos y nobles animales que son los equinos, queremos preservar su salud y prevenir su sufrimiento. La Enfermedad del potro lavanda es un fenotipo incompatible con la vida que ocasiona un gran malestar al recién nacido, quien va presentando complicaciones a medida que pasan los días, hasta culminar con la muerte. Las complicaciones que se presentan dificultan aún más el diagnóstico certero por parte del médico veterinario; la hipoglicemia, la septicemia, la atelectasia pulmonar, las escaras desarrolladas por el decúbito prolongado, la endotoxemia, la coagulación intravascular diseminada y otras afecciones, suman sintomatología y signos clínicos al cuadro. Si además consideramos que la enfermedad del potro lavanda es una enfermedad rara, es posible que actualmente en nuestro país, si se presentaran casos clínicos de esta índole, no se identifiquen.

Desde el punto de vista del análisis de los mecanismos básicos responsables de la enfermedad, la mutación de MYO5A equina es un buen ejemplo de integración de conocimiento básico y aplicado. Es un buen ejemplo también para entender la integración funcional de una multiplicidad de elementos, aparentemente aislados pero que hacen a un todo a nivel del individuo. Por ejemplo, ¿qué tiene que ver el color del pelaje con el funcionamiento de una sinapsis? ¿Porque las variantes tejido-específicas de procesamiento de un ARN mensajero puede generar efectos pleiotrópicos cuando éste está mutado? ¿Porque la Enfermedad del Potro Lavanda es una condición incurable? Estas preguntas solo se pueden abordar cuando el profesional tiene conciencia de la complejidad de los equilibrios que sostienen la función y cómo su alteración se traduce en enfermedad.

Conclusiones

Los equinos reproductores generalmente son seleccionados por ciertas características fenotípicas de importancia para la raza y/o actividad para la cual se destinan. Los métodos para diagnosticar portadores del gen mutado MYO5A, pueden ayudar a evitar cruzamientos entre portadores del alelo defectuoso, evitando casos clínicos de potro lavanda. A pesar de que conocer el genotipo de los padres puede ser una herramienta favorable para dirigir la cría de equinos, esta cuestión puede verse obstaculizada en algunos casos por el afán de perpetuar ciertas

características fenotípicas que interesan a los criadores por sobre cualquier posibilidad de que se presente una enfermedad genética.

Las pérdidas económicas por enfermedad pueden motivar a los criadores a asumir el costo de la inversión en pruebas genéticas para descartar la presencia de esta y otras mutaciones. El trabajo actual de los médicos veterinarios es concientizar a los propietarios de equinos, de lo importante que es la prevención de las enfermedades genéticas y que cuando se presentan generan un triste desencadenamiento de la vida del neonato. El Código de Ética de la Arabian Horse Association requiere la divulgación del estado de portador de SPL, si se conoce, para “cualquier caballo capaz de reproducirse que se ofrece para reproducción, venta o arrendamiento” (<https://ceh.vetmed.ucdavis.edu/>). Sería recomendable entonces que los criadores guíen su selección, no solo en base a los rasgos fenotípicos favoritos, sino también en base al genotipo de los padres de las futuras generaciones de potros, evitando la presentación de enfermedades hereditarias como la angustiosa y grave enfermedad del potro lavanda.

Referencias Bibliográficas

- Adams, R., y Mayhew, I. (1984). Neurological examinations of new born foals. *Equine Veterinary Journal*, 16(4) 306-312. doi: 10.1111/j.2042-3306.1984.tb01933.x
- Aleman, M., Finno, C.J., Weich, K., y Pennedo, MCT. (2018). Investigation of known genetic mutations of arabian horses in egyptian arabian foals with Juvenile Idiopathic Epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(1), 465-468. doi: 10.1111/jvim.14873
- Archer, D. (2013). *Handbook of equine emergencies*. Edimburgo: Elsevier. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/book/9780702045455/handbook-of-equine-emergencies>
- Aspengren, S., Hedberg, D., Sköld, H. N., y Wallin, M. (2009). New insights into melanosome transport in vertebrate pigment cells. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 272, 245-302. doi: 10.1016/S1937-6448(08)01606-7
- Associations American Veterinary Medical. (2007). *Guidelines on euthanasia*. Recuperado de <https://olaw.nih.gov/sites/default/files/Euthanasia2007.pdf>
- Ayala, F., y Espinosa, O. (2015). Enfermedades de los potros neonatos y su epidemiología: una revisión. *Revista de medicina Veterinaria*, (29), 91-105.
- Bellone, R. (2010). Pleiotropic effects of pigmentation genes in horses. *Genetic Animal*, 41,100-110. doi: 10.1111/j.1365-2052.2010.02116.x
- Bellone, R. R., y Ávila, F. (2020). Genetic Testing in the Horse. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 36(2), 211-234. doi: 10.1016/j.cveq.2020.03.003
- Benavides, F., y Guenet, J.L. (2000). Modelos murinos de enfermedades humanas. *Medicina (Buenos Aires)*, 61, 215-231.
- Bierman, A., Guthrie, A., y Harper, C. (2010). Lavender foal syndrome in Arabian horses is caused by a single-base deletion in the MYO5A gene. *Animals Genetics*, 41(2), 199-201. doi 10.1111/j1365-2052.2010.02086.x
- Bilgen, N., Kul, C., Ertrugum, O., y Erzurum, F. (2016). Molecular screening of LFS and PSSM-1 diseases in Arabian horse population in turkey. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, 23(2), 339-342.
- Bowling, A., y Ruvinsky A. (2000). *The Genetics of the horse*. Oxon: CAB.
- Brooks, S. A., Gabreski, N., Miller, D., Brisbin, A., Brown, H. E., Streeter, C., ...Antczak, D. F. (2010). Whole-genome SNP association in the horse: identification of a deletion in myosin Va responsible for Lavender Foal Syndrome. *PLoS Genetics*, 6(4), e1000909. doi: 10.1371/journal.pgen.1000909

- Bugno-Poniewierska, M., Stefaniuk-Szmukier, M., -Kajtoch, A. P., Fornal, A., Piórkowska, K., y Ropka-Molik, K. (2019). Genetic screening for cerebellar abiotrophy, severe combined immunodeficiency and lavender foal syndrome in Arabian horses in Poland. *Veterinary Journal (London)*, 248, 71-73. doi: 10.1016/j.tvjl.2019.04.012
- Calliari, A. (2008). *Implicancia de la proteína miosina Va en los procesos de generación de asimetrías y polarización celular* (Tesis de doctorado). Montevideo: Universidad de la República. Recuperado de <https://hdl.handle.net/20.500.12008/4092>
- Calliari, A., Farías, J., Puppo, A., Canclini, L., Mercer, J. A., Munroe, D., ... Sotelo-Silveira, J. R. (2014). Myosin Va associates with mRNA in ribonucleoprotein particles present in myelinated peripheral axons and in the central nervous system. *Developmental Neurobiology*, 74(3), 382-396. doi: 10.1002/dneu.22155
- Calliari, A., Sotelo-Silveira, J., Costa, M. C., Nogueira, J., Cameron, L. C., Kun, A., ... Sotelo, J. R. (2002). Myosin Va is locally synthesized following nerve injury. *Cell Motility and the Cytoskeleton*, 51(4), 169-176. doi: 10.1002/cm.10017
- Canclini, L., Cal, K., Bardier, C., Ruiz, P., Mercer, J.A., y Calliari, A. (2020). Calcium triggers the dissociation of myosin-Va from ribosomes in ribonucleoprotein complexes. *FEBS Letter*, 594(14), 2311-2321. doi: 10.1002/1873-3468.13813
- Carr, E. (2014). Field Triage of the Neonatal Foal. *Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 30(2), 283-300. doi: 10.1016/j.cveq.2014.05.001
- Córdoba, M. M., Cervantes, I., y Bartolomé, E. (2007). *Otras razas equinas en Andalucía. Las razas ganaderas de Andalucía. Patrimonio ganadero andaluz*. Recuperado de <http://hdl.handle.net/11441/52388>
- Correia, S. S., Bassani, S., Brown, T. C., Lisé, M. F., Backos, D. S., El-Husseini, A., ... Esteban, J. A. (2008). Motor protein-dependent transport of AMPA receptors into spines during long-term potentiation. *Nature Neuroscience*, 11(4), 457-466. doi: 10.1038/nn2063
- Delgado, R. (2020). *Enfermedades respiratorias y digestivas en potrillos durante la lactancia*. Recuperado de <http://rid.unrn.edu.ar/handle/20.500.12049/6996>
- Desnos, C., Huet, S., y Darwen, F. (2007). Should I stay or should I go? myosin V function in organelle trafficking. *Biology of the Cell*, 16, 411-423. <http://doi:10.1042/BC20070021>
- Dorbeker, R. (2019). *Caracterización clínica y genética de pacientes pediátricos con síndrome de Griscelli tipo 2, experiencia en un centro de tercer nivel*. Recuperado de https://ru.dgb.unam.mx/handle/DGB_UNAM/TES01000685003
- Edward, L., y Finno, C. (2020). Genetics of equine neurologic disease. *Veterinary Clinical of Equine*, 36(2), 255-272. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2020.03.006>
- Efendic, M., Macesic, N., Somardzija, M., Votja, A., Korabi, N., Copak, H. ..., Prvanovic, N. (2018). Determination of sub-lethal mutation causing lavender foal syndrome in

Arabian horses from Croatia. *Journal of Equine Veterinary Science*, 61, 72-75. doi: 10.1016/j.jevs.2017.11.014

Ensembl. (2023). Recuperado de <https://m.ensembl.org>

Espreafico, E. M., Cheney, R. E., Matteoli, M., Nascimento, A. A., De Camilli, P. V., Larson, R. E., y Mooseker, M. S. (1992). Primary structure and cellular localization of chicken brain myosin-V (p190), an unconventional myosin with calmodulin light chains. *The Journal of Cell Biology*, 119(6), 1541-1557. doi: 10.1083/jcb.119.6.1541

Estepa, J., Mendoza, F., y Aguilera, E. (2007). Consideraciones clínicas en neonatología equina. *Anales. Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental*, 20(1), 159-172.

Evans, L. L., Lee, A. J., Bridgman, P. C., y Mooseker, M. S. (1998). Vesicle-associated brain myosin-V can be activated to catalyze actin-based transport. *Journal of Cell Science*, 111(14), 2055-2066. doi: 10.1242/jcs.111.14.2055

Fanelli, H. (2005). Coat colour dilution lethal (lavender foal Syndrome): a tetany syndrome of Arabian foals. *Equine Veterinary Education*, 17(5), 260-263. doi: 10.1111/j.2042-3292.2005.tb00386.x

Ferrari, A. (2012) *El sector ecuestre en Uruguay*. Montevideo: Promoción de inversiones, exportaciones e imagen país. Recuperado de <https://www.uruguayxxi.gub.uy/es/noticias/articulo/el-sector-ecuestre-en-uruguay/#.Y636TTepmQM>

Gabreski, N., Haase, B., Amstrong, C., Distl, O., y Brooks, S. (2012). Investigations of allele frequencies for lavender foal syndrome in the horse. *Animal Genetics*, 43(5), 650-650 doi: 10.1111/j.1365-2052.2011.02305.x

Klug, W., Cummings, C., y Palladino, M. (2013). *Conceptos de genética* (8ª ed.). Madrid: Pearson Education.

Langford, G.M. (2002). Myosin-V, a versatile motor for short-range vesicle transport. *Traffic*, (3), 859-65. doi: 10.1034/j.1600-0854.2002.31202.x.

Larson, R. E., Pitta, D. E., y Ferro, J. A. (1988). A novel 190 kDa calmodulin-binding protein associated with brain actomyosin. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira de Pesquisas Medicas e Biologicas*, 21(2), 213-217.

Llambí, S., y Arruga, M. (2018). *Selecciones de Genética Veterinaria*. Recuperado de <https://hdl.handle.net/20.500.12008/23919>

MacKay, R. J. (2005). Neurologic disorders of neonatal foals. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 21(2), 387-vii. doi: 10.1016/j.cveq.2005.04.006

Madigan, J., y Magdesian, K. (2014). Manual of equine neonatal medicine. *Ivis*. Recuperado de <https://www.ivis.org/library/manual-of-equine-neonatal-medicine>

- Maschi, D., Gramlich, M. W., y Klyachko, V. A. (2018). Myosin V functions as a vesicle tether at the plasma membrane to control neurotransmitter release in central synapses. *Elife*, 7, e39440. doi: 10.7554/eLife.39440
- Mehta, A. D., Rock, R. S., Rief, M., Spudich, J. A., Mooseker, M. S., y Cheney, R. E. (1999). Myosin-V is a processive actin-based motor. *Nature*, 400(6744), 590-593. doi: 10.1038/23072
- Nagashima, K., Torii, S., Yi, Z., Igarashi, M., Okamoto, K., Takeuchi, T., y Izumi, T. (2002). Melanophilin directly links Rab27a and myosin Va through its distinct coiled-coil regions. *FEBS letters*, 517(1-3), 233-238. doi: 10.1016/s0014-5793(02)02634-0
- Nascimento, A. A., Cheney, R. E., Tauhata, S. B., Larson, R. E., y Mooseker, M. S. (1996). Enzymatic characterization and functional domain mapping of brain myosin-V. *The Journal of Biological Chemistry*, 271(29), 17561-17569. doi: 10.1074/jbc.271.29.17561
- National Human Genome. (s.f.). Recuperado de <https://www.genome.gov>
- Nicholas F. W. (2003). Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA): a comparative knowledgebase of genetic disorders and other familial traits in non-laboratory animals. *Nucleic Acids Research*, 31(1), 275-277. doi: 10.1093/nar/gkg074
- Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. (2023). Recuperado de omim.org
- Page, P., Parker, R., Harper, C., Guthrie, A., y Neser, J. (2006). Clinical, clinicopathologic, postmortem examination findings and familial history of 3 Arabians with lavender foal syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(6), 1491-1494. doi: 10.1892/0891-6640(2006)20[1491:ccpefa]2.0.co;2
- Pereira de Melo, U., Ferreira, C., Silveira Palhares, M., y Monteiro da Silva Filho, J. (2010). Choque circulatório em equinos. *Semina: Ciências Agrárias*, 31(1), 205-229.
- Pérez., E. (2018). *La domesticación del caballo* (Tesis de grado). Facultad de Ciencias, Universidad D'Alacant, San Vicente del Raspeig.
- Prekeris, R., y Terrian, D. M. (1997). Brain myosin V is a synaptic vesicle-associated motor protein: evidence for a Ca²⁺-dependent interaction with the synaptobrevin-synaptophysin complex. *The Journal of Cell Biology*, 137(7), 1589-1601. doi: 10.1083/jcb.137.7.1589
- Provance, D. W., Wei, M., Ipe V., y Mercer, J. A. (1996). Cultured melanocytes from dilute mutant mice exhibit dendritic morphology and altered melanosome distribution. *The Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(25), 14554-14558. doi: 10.1073/pnas.93.25.14554
- Provance, D., y Mercer, J. (1999). Myosin-V: head to tail. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 56, 233-242.

- Rao, M., y Jacobson, M. (2005). *Developmental Neurobiology*. New York: Kluwer.
- Reissmann, M., y Ludwig, A. (2013). Pleiotropic effects of coat colour associated mutations in humans, mice and other mammals. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 24, 576-586. doi: 10.1016/j.semcd.2013.03.014
- Rizzoni, L., y Miyamichi, T. (2012). Principais doenças dos neonatos equinos. *Acta Veterinaria Brasilica*, 6, 9-16. doi: 10.21708/avb.2012.6.1.2694
- Röder, IV., Strack, S., Reischl, M., Dahley, O., Khan, M. M., Kassel, O., ... Rudolf, R. (2012). Participation of myosin Va and Pka type I in the regeneration of neuromuscular junctions. *PLoS One*, 7(7), e40860. doi: 10.1371/journal.pone.0040860
- Rodríguez, R.F., Rodríguez, M.N., Francioli, A.L.R., Carvalho, R.C., Rigoglio, N., Jacob, J.C.F., ... Miglino, M.A. (2014). Embryonic and fetal development of the cardiorespiratory apparatus in horses (*Equus Caballus*) from 20 to 115 days of gestation. *Journal Cytology y Histology*, 5, 1000240. doi: 10.4172/2157-7099.1000240
- Rodríguez, Y., Blanco, E., Ceballos, E., González, D., De Armas, M., y Rodríguez. (2020) Neural crest, fourth embryonic germinative leaf. *Revista Médica Electrónica*, 42. Recuperado de <http://ref.scielo.org/hw968g>
- Rudolf, R., Bittins, C., y Hermann (2011). The role of myosin V in exocytosis and synaptic plasticity. *Journal Neurochemistry*, 116(2), 177-191. doi:10.1111/j1471-4159-201007110.x
- Salerno, V. P., Calliari, A., Provance, D. W., Jr, Sotelo-Silveira, J. R., Sotelo, J. R., y Mercer, J. A. (2008). Myosin-Va mediates RNA distribution in primary fibroblasts from multiple organs. *Cell Motility and the Cytoskeleton*, 65(5), 422-433. doi: 10.1002/cm.20272
- Santana, J. (2019). *Encefalopatía neonatal equina* (Tesis de maestría). Facultad de Medicina Veterinaria, Lisboa.
- Scnell, E., y Nicoll, R.A. (2001). Hippocampal synaptic transmission and plasticity are preserved in myosin Va mutant mice. *Journal of Neurophysiology*, 85(4),1498-1501. doi: 10.1152/jn.2001.85.4.1498.
- Sector ecuestre en Uruguay* .(2021).Uruguay XXI. Recuperado de <http://www.uruguayxxi.gu.uy/es/centro-informacion/articulo/sector-ecuestre/>
- Seperack, P. K., Mercer, J. A., Strobel, M. C., Copeland, N. G., y Jenkins, N. A. (1995). Retroviral sequences located within an intron of the dilute gene alter dilute expression in a tissue-specific manner. *The EMBO Journal*, 14(10), 2326-2332. doi: 10.1002/j.1460-2075.1995.tb07227.x

- Sociedad de Criadores de Caballos Árabes del Uruguay. (s.f.). Recuperado de <https://www.sccau.com.uy>
- Sotelo-Silveira, J. R., Calliari, A., Cárdenas, M., Koenig, E., y Sotelo, J. R. (2004). Myosin Va and kinesin II motor proteins are concentrated in ribosomal domains (periaxoplasmic ribosomal plaques) of myelinated axons. *Journal of Neurobiology*, 60(2), 187-196. doi: 10.1002/neu.2001
- Tabb, J. S., Molyneaux, B. J., Cohen, D. L., Kuznetsov, S. A., y Langford, G. M. (1998). Transport of ER vesicles on actin filaments in neurons by myosin V. *Journal of Cell Science*, 111(21), 3221-3234. doi: 10.1242/jcs.111.21.3221
- Takagishi, Y., Oda, S., Hayasaka, S., Dekker-Ohno, K., Shikata, T., Inouye, M., y Yamamura, H. (1996). The dilute-lethal (dl) gene attacks a Ca²⁺ store in the dendritic spine of Purkinje cells in mice. *Neuroscience Letters*, 215(3), 169-172. doi: 10.1016/0304-3940(96)12967-0
- Tarr, C. J., Thompson, P. N., Guthrie, A. J., y Harper, C. K. (2014). The carrier prevalence of severe combined immunodeficiency, lavender foal syndrome and cerebellar abiotrophy in Arabian horses in South Africa. *Equine Veterinary Journal*, 46(4), 512-514. doi: 10.1111/evj.12177
- Tennent-Brown, B. S., Morrice, A. V., y Reed, S. (2015). The Equine Neonatal Central Nervous System: Development and Diseases. *Veterinary Clinics of North America. Equine practice*, 31(3), 587-600. doi: 10.1016/j.cveq.2015.08.002
- Tesan, M. (2015). *Síndrome del potro lavanda* (Monografía de grado). Universidad Nacional de Rio Negro, Viedma.
- Titus M. A. (1997). Motor proteins: myosin V--the multi-purpose transport motor. *Current Biology: CB*, 7(5), R301-R304. doi: 10.1016/s0960-9822(06)00143-6
- Turner T. A. (2021). When All Else Fails: Alternative Methods of Euthanasia. *Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 37(2), 515-519. doi: 10.1016/j.cveq.2021.04.014
- UCDavis. Veterinary Medicine. Center for Equine Health. (s.f.). Recuperado de <https://vgl.ucdavis.edu>
- van der Burg, M., van Dongen, J. J., y van Gent, D. C. (2009). DNA-PKcs deficiency in human: long predicted, finally found. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 9(6), 503-509. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283327e41
- Wade, C. M., Giulotto, E., Sigurdsson, S., Zoli, M., Gnerre, S., Imsland, F., ... Lindblad-Toh, K. (2009). Genome sequence, comparative analysis, and population genetics of the domestic horse. *Science (New York, N.Y.)*, 326(5954), 865-867. doi: 10.1126/science
- Wagner, W., Brenowitz, S. D., y Hammer, J. A. (2011). Myosin-Va transports the endoplasmic reticulum into the dendritic spines of Purkinje neurons. *Nature Cell Biology*, 13(1), 40-48. doi: 10.1038/ncb2132

- Wilkins, A., Wrangham, R., y Tecumseh, W. (2014) The “Domestications Syndrome” in Mammals: A Unified Explanation based on Neural Crest Cell Behavior and Genetics. *Genetics*, 197, 795-808. doi:10.1534/genetics.114.165423
- Wöllert, T., Patel, A., Lee, Y. L., Provance, D. W., Jr, Vought, V. E., Cosgrove, M., ... Langford, G. M. (2011). Myosin5a tail associates directly with Rab3A-containing compartments in neurons. *The Journal of Biological Chemistry*, 286(16), 14352–14361. doi: 10.1074/jbc.M110.187286
- World Arabian Horse Organization. (s.f.). Recuperado de www.waho.org
- Yang, G. C., Croaker, D., Zhang, A. L., Manglick, P., Cartmill, T., y Cass, D. (1998). A dinucleotide mutation in the endothelin-B receptor gene is associated with lethal white foal syndrome (LWFS); a horse variant of Hirschsprung disease. *Human Molecular Genetics*, 7(6), 1047-1052. doi: 10.1093/hmg/7.6.1047
- Yoshimura, A., Fujii, R., Watanabe, Y., Okabe, S., Fukui, K., y Takumi, T. (2006). Myosin-Va facilitates the accumulation of mRNA/protein complex in dendritic spines. *Current biology: CB*, 16(23), 2345–2351. doi: 10.1016/j.cub.2006.10
- Zucolilli, G. (2020). *Embriología sistemática*. La Plata: Universidad Nacional de la Plata.