

CANALOPATÍAS EN LA EPILEPSIA IDIOPÁTICA MONOGÉNICA EN PERROS

CHANNELOPATHIES IN MONOGENIC IDIOPATHIC EPILEPSY IN DOGS

F.B. Mancha García, M. Pérez Ruiz y J.A. Gilabert Santos

Departamento de Toxicología y Farmacología. Facultad de Veterinaria. Universidad
Complutense de Madrid

Resumen

La epilepsia es una alteración neurológica común tanto en perros como en personas. Sin embargo, al contrario de lo que ocurre en estos últimos, en los perros es una enfermedad mal caracterizada. En personas, se conoce desde hace tiempo que algunas epilepsias idiopáticas, presentan patrones de herencia mendeliana, es decir, causadas por la mutación en un único gen. La mayoría de estas mutaciones ocurren en genes que codifican para canales iónicos, por lo que son consideradas como canalopatías. En perros, la predisposición de algunas razas a padecer la enfermedad ha animado a algunos grupos de investigación a estudiar los patrones de herencia de la epilepsia idiopática. Esta revisión resume algunos aspectos relativos al interés de abordar el estudio de la implicación de canalopatías en la epilepsia idiopática monogénica en perros y presenta su potencial como futuras dianas tanto de diagnóstico como terapéuticas.

Palabras clave: epilepsia, canalopatías, perros

Summary

Epilepsy is a common neurological disorder both dogs and humans. Nevertheless, unlike occurs in humans, in dogs it is a badly characterized disease. In humans, it is known from some time ago, that some idiopathic epilepsies present patterns of mendelian inheritance, i.e., caused by the mutation in single genes. The majority of these mutations are in genes codifying by ion channels, being consider as channelopathies. In dogs, the predisposition of some breeds to suffer the disease has aimed to some research groups to study the hereditary basis of idiopathic epilepsy. This review summarizes some aspects relating to the interest to tackle the study of channelopathies in monogenic idiopathic epilepsy in dogs and shows its potential as future diagnostic or therapeutic targets.

Key words: epilepsy, channelopathies, dogs

Introducción

La epilepsia es una enfermedad neurológica caracterizada por ataques convulsivos recurrentes, durante los que se pueden producir alteraciones psicológicas, pérdida de consciencia y convulsiones, entre otras manifestaciones clínicas. Es la alteración neurológica más frecuente en perros, con una prevalencia estimada entre el 0,5% y el 5,7% (Chandler, 2006). Se distinguen diversos tipos de epilepsia en función de su fisiopatología y se conoce por epilepsia idiopática aquellos cuadros en los que no ha sido posible identificar una lesión o alteración subyacente en el sistema nervioso central. En perros, se caracterizan por ataques primarios generalizados, en los que ambos hemisferios cerebrales comienzan a mostrar una actividad hipersincrónica de manera simultánea, y que se manifiestan clínicamente por convulsiones y pérdida de la consciencia (“grand mal”). Existen también las llamadas crisis “petite mal”, que cursan con desorientación, aura, tics, etc, bien descritas en la medicina humana pero complicadas de diagnosticar en la clínica de pequeños animales. En el caso del perro, el diagnóstico se complica ya que el clínico depende tanto de la anamnesis como de pruebas diagnósticas que se realizan con normalidad en clínica humana (electroencefalograma, resonancia magnética, análisis del líquido cefalorraquídeo) pero cuyo coste económico las hacen prácticamente inviables en la clínica veterinaria.

Desarrollo

Aunque la mayoría de las epilepsias generalizadas presentan patrones de herencia complejos, unas pocas tienen herencia mendeliana simple y se relacionan con patologías asociadas a mutaciones puntuales en los genes que codifican diversos canales iónicos (Campos-Castelló et al., 2002). Se conocen como canalopatías aquellas patologías como consecuencia de una o varias mutaciones en los genes que codifican las proteínas o algunas de las subunidades que conforman los canales iónicos y que dan lugar a alteraciones en su estructura y en su función.

El estudio de las canalopatías aborda tanto el aspecto estructural, gracias a las técnicas de genética y biología molecular, que nos permiten identificar los genes y como afectan las mutaciones a la estructura de las proteínas que actúan como canales iónicos; como el aspecto funcional, mediante técnicas electrofisiológicas como la de *patch-clamp* o el uso de diferentes técnicas microscópicas, las cuales nos permiten registrar la actividad o caracterizar diferentes tipos de canales iónicos (Lehmann-Horn and Jurkatt-Rott, 2003).

En los últimos años y gracias al desarrollo de diferentes técnicas analíticas se han podido conocer las bases moleculares de patologías muy diversas, tanto en medicina humana como veterinaria, que tienen en común la alteración de diferentes canales iónicos.

En medicina humana, en la que a diferencia de la medicina veterinaria, sí hay síndromes epilépticos bien caracterizados y descritos, se ha encontrado asociación entre ellos y distintas canalopatías que afectan a diversos tipos de canales iónicos tanto activados por voltaje como por ligando (canales de sodio o de potasio voltajes dependientes, receptor de GABA, receptor nicotínico, etc) (Chang and Lowenstein, 2003; Heron, 2007).

La fisiopatología de la epilepsia se explica como un desequilibrio entre excitación e inhibición en el sistema nervioso central que provoca un estado de hiperexcitabilidad. Puesto que diversos canales iónicos están implicados en la producción de potenciales en el sistema nervioso central, tanto excitadores como inhibidores, una alteración de su funcionalidad podría desembocar en este desequilibrio.

El tratamiento farmacológico de la epilepsia está enfocado a reestablecer el equilibrio entre excitación e inhibición en el sistema nervioso central. Los tratamientos suelen ser eficaces aunque no exentos de complicaciones, como los efectos adversos o la ineficacia en algunos individuos. El fármaco más usado en el perro es el fenobarbital, que actúa potenciando la inhibición sináptica actuando sobre los receptores de GABA.

Al considerar la posible implicación de las canalopatías en la epilepsia idiopática, se abre la puerta al uso de otros fármacos que tienen como diana al propio canal afectado. Algunos ejemplos ya utilizados, especialmente en personas, son bloqueantes de canales de sodio (fenitoína, carbamacepina, lamotrigina, valproato, topiramato), activadores del receptor de GABA (benzodiazepinas, barbitúricos, tiagabina), inhibidores del receptor de glutamato (topiramato) o fármacos que actúan sobre canales de calcio (topiramato, gabapentina, etosuximida) (Heron, 2007)

El hecho de que la aparición de cuadros epilépticos sea mayor en determinadas razas (Beagles, Springer Spaniels, Vizslas, Labrador,...) consideradas como especialmente susceptibles ha llevado a pensar que puede existir una predisposición familiar. El estudio realizado por el Canine Epilepsy Research Consortium (<http://www.canine-epilepsy.net/cerc.html>) en más de 8000 perros ha demostrado que la epilepsia se hereda de forma autonómica recesiva y constituye la primera aproximación para profundizar en los mecanismos moleculares de la epilepsia (Patterson et al., 2003).

Conclusiones

El conocimiento actual de la epilepsia en perros dista mucho del alcanzado en la clínica humana, donde se han podido identificar mutaciones en diferentes canales iónicos responsables de síndromes epilépticos bien identificados. Algunas particularidades propias de la medicina veterinaria, que van desde la accesibilidad al animal como la subjetividad de los síntomas referidos por el propietario o el coste económico de algunas pruebas diagnósticas están en la base de la limitación del conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de ésta y otras patologías.

Entre los beneficios derivados de un conocimiento detallado de los mecanismos moleculares de la epilepsia estarían: determinar nuevas dianas farmacológicas y diagnósticas, el desarrollo de tratamientos más específicos y efectivos con menos efectos secundarios, planificar programas reproductivos para reducir su incidencia o simplemente, conocer mejor las bases moleculares de la enfermedad. Sin embargo, todo ello se ve condicionado por representar un esfuerzo tanto económico (estudios de pedigrí, análisis genéticos y funcionales) como personal (implicación de veterinarios, criadores y de investigadores).

Bibliografía

Campos-Castelló J, Canelón de López M, Briceño-Cuadros S y Villalibre-Valderrey I. 2002. *Canalopatías epilépticas*. Rev Neurol., 34:145-149.

Chandler K. 2006. *Canine epilepsy: What can we learn from human seizure disorders?*. Vet J., 172: 207-217.

Chang, BS and Lowenstein, DH. 2003. *Epilepsy*. New Engl J Med., 349:1257-1266.

Heron SE, Scheffer IE, Berkovic SF, Dibbens LM, Mulley JC. 2007. *Channelopathies in idiopathic epilepsy*. Neurotherapeutics, 4:295-304.

Lehmann-Horn F and Jurkatt-Rott K. 2003. *Nanotechnology for neuronal ion channels*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 74:1466-1475.

Patterson EE, Mickelson JR, Da Y, Roberts MC, McVey AS, O'Brien DP, Johnson GS, Armstrong PJ. 2003. *Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas*. J Vet Intern Med., 17:319-325.