

REC: CardioClinics

<https://www.reccardioclinics.org>



36 - CARACTERIZACIÓN GENÉTICA DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA EN GATOS

C. Gil Ortuño¹, M. Sabater Molina¹, P. Sebastián Marcos², P. Carbonell Mesequer³, I. Pérez Sánchez¹, D. López Cuenca³, E. Nicolás Rocamora¹, J. Talavera López², M.J. Fernández del Palacio² y J.R. Gimeno Blanes³

¹Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca, Murcia. ²Hospital Veterinario, Universidad de Murcia. ³Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Resumen

Introducción y objetivos: La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la enfermedad hereditaria cardíaca más común en humanos (0,2%) y gatos (10-15%). Se caracteriza por un aumento del grosor de la pared del ventrículo. El gato es un modelo excelente de la MCH debido a su similitud en el fenotipo, la progresión acelerada y la traslacionalidad de test diagnósticos y de tratamientos. En gatos, solo se han descrito dos mutaciones en el gen MYPBC3. El objetivo de este estudio es identificar nuevas mutaciones en genes asociados a la MCH felina.

Métodos: Se incluyeron 9 gatos con MCH (6 ± 4 años, 77,8% machos) de diferentes razas predispuestas: Persa, Europeo, Sphynx y Cartujo; y 6 controles. La clasificación del fenotipo se realizó por un equipo de veterinarios mediante un examen clínico y ecocardiográfico (fig.) tomando como referencia un espesor de la pared del ventrículo > 6 mm. Para llevar a cabo la secuenciación siguiendo el protocolo SureSelect QXT (Aligent) y la plataforma MiSeq (Illumina). El diseño del panel incluía las regiones codificantes, regiones UTR y regiones de splicing de 18 genes relacionados con MCH. Los resultados fueron procesados usando la secuencia *Felis catus* 9.0 como referencia y dos como programas de llamamiento de variantes. Se siguieron los criterios de las principales guías de genética para la selección de variantes.

Resultados: El 71,4% de las variantes seleccionadas como potencialmente causales fueron de tipo missense, La predicción *in silico* las clasifica como perjudiciales (tabla). Solo una de ellas estaba descrita (FLNC, p.T440M; rs785588805, Ensembl). El 55,6% de los gatos afectados eran portadores de dos o tres variantes, sin embargo, ninguna de las variantes pudo ser asociada a una raza específica. Hasta 5 de los 9 gatos afectados poseen alguna de las variantes en el gen MYH6, ambas en el exón 28 (MYH6 p.A1442T; p.A1402T). Todas variantes seleccionadas se encuentran altamente conservadas entre diferentes especies excepto las variantes FLNC c.2121+4A > C y TNNT2 p.F126C. En cuanto al fenotipo, los gatos afectados fueron clasificados según los hallazgos clínicos y los fenotipos ecocardiográficos: abultamiento septal basilar (1/9), hipertrofia heterogénea (4/9) obstructiva (5/9) y tendones falsos (5/9). Estas afectaciones fueron independientes de las variantes encontradas.

Variantes potencialmente causales

| Gen | Transcrito | cDNA | Proteína | Tipo de mutación | SIFT | Portadores |
|--------|--------------------|---------------|----------|------------------|----------------------------------|------------|
| DES | ENSFCAT00000011259 | c.1288G > C | p.A430P | Missense | deleterious(0,01) | 3 |
| FLNC | ENSFCAT00000000954 | c.1319C > T | p.T440M | Missense | deleterious(0) | 2 |
| FLNC | ENSFCAT00000000954 | c.2121+4A > C | | Splicing | NC | 2 |
| MYBPC3 | ENSFCAT00000002530 | c.1921+4A > C | | Splicing | NC | 1 |
| MYH6 | ENSFCAT00000009093 | c.4324G > A | p.A1442T | Missense | deleterious(0,04) | 2 |
| MYH6 | ENSFCAT00000009093 | c.4204G > A | p.A1402T | Missense | deleterious(0,01) | 3 |
| TNNT2 | ENSFCAT00000023621 | c.377T > G | p.F126C | Missense | deleterious_low_confidence(0,03) | 1 |

DES: desmina; FLNC: filamina C; MYBPC3: proteína C de unión a miosina; MYH6: cadena pesada de miosina 6; TNNT2: troponina T tipo 2; CN: no calculado.

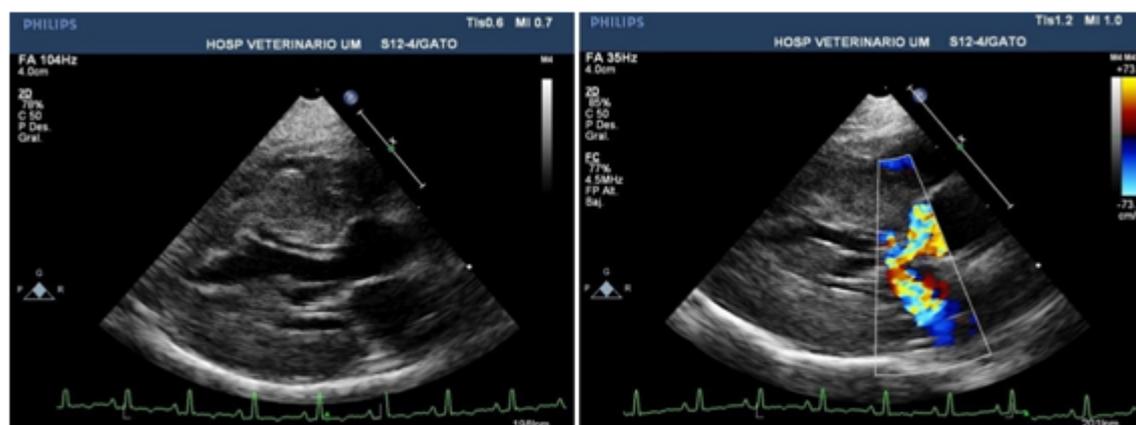


Imagen 1. Imágenes ecocardiográficas de un gato con MHC. A) Hipertrofia del miocardio ventricular izquierda. B) Doppler color mostrando la forma obstructiva.

Conclusiones: Existen nuevos genes, diferentes del MYBPC3, probablemente relacionados con la MCH felina. Los gatos afectados comparten variantes en genes como MYH6, FLNC y DES, destacando la participación del gen MYH6 independientemente de la raza o el fenotipo.