

Kardiomiopatia przerostowa u kotów – w poszukiwaniu wadliwych genów

Rafał Niziołek

z Prywatnej Praktyki Kardiologicznej w Warszawie

Etiologia i epidemiologia kardiomiopatii przerostowej

Kardiomiopatia przerostowa jako pierwotna choroba serca jest jedną z najczęstszych przyczyn nagłych zgonów młodych ludzi, a prawie 60% to przypadki osób blisko spokrewnionych, tzw. rodzinna kardiomiopatia przerostowa (familial hypertrophic cardiomyopathy – FHCM). U ludzi kardiomiopatia ta zazwyczaj jest związana z mutacją jednego genu dziedziczącego się jako gen dominujący autosomalny. Co więcej, większość mutacji (z których obecnie znanych jest prawie 200) to mutacje punktowe zmiany sensu (typu missense), polegające na zamianie w eksonie jednego nukleotydu na inny. Badania genetyczne wśród ludzi z rodzinną kardiomiopatią przerostową wykazały dużą częstość występowania następujących mutacji – β -MHC (35–50%), MYBPC3 (15–20%) i TNNT2 (15–20%). Mutacje te łącznie stanowią prawie 70–80% przypadków rodzinnej kardiomiopatii przerostowej wśród ludzi (1).

Niektórzy autorzy donoszą również o większej skłonności pewnych ras kotów do tej choroby. Do tej pory opisano typowe dla niej zmiany u kotów ras: maine coon, norweskich leśnych, syberyjskich, brytyjskich krótko- i długowłosych, tureckich rasy van, sfinksów, devon rex, german rex oraz scottish fold (2). Najczęściej jednak kardiomiopatia przerostowa występuje u domowych kotów europejskich (3). Podobna jak u ludzi choroba rozwija się u kotów rasy maine coon, które stały się modelem kardiomiopatii rodzinnej ludzi (2, 4).

Problem kardiomiopatii u kotów jest bardzo poważny. Dotyczy przede wszystkim kotów w średnim wieku, głównie samców. Badania Ambergera i wsp. (2) wykazały dużą skłonność kotów do powstawania tego rodzaju choroby. Spośród 552 kotów, które w ciągu 8 lat trafiły do klinik w Bernie i Genewie, objawy kliniczne chorób serca stwierdzono u 408 kotów, pozostałe 144 zwierzęta nie miały żadnych objawów klinicznych. Większość kotów z objawami miała zmiany w badaniu echokardiograficznym typowe dla kardiomiopatii przerostowej (67,7%), pozostałe z nich miały różnego rodzaju wrodzone deformacje układu krążenia (32,3%). Większość kotów rasowych była asymptomatyczna (80,6%), u 8,3% stwierdzono kardiomiopatię przero-

stową, a 6,9% miało wyniki niejednoznaczne. Wszystkie koty z dwóch ostatnich grup miały skurczowe szmery sercowe o nasileniu od I do IV/VI. Obserwacje brytyjskich badaczy przeprowadzone na uniwersytecie w Bristolu były podobne. Spośród kilku rodzajów kardiomiopatii u kotów najczęściej występowała klasyczna kardiomiopatia przerostowa (57,5%), kardiomiopatia restrykcyjna stanowiła 20,7%, zaś rozstrzeniowa i niesklasyfikowana były najrzadsze (odpowiednio po 10,7%). Ponad połowę kotów stanowiły koty nierasowe (57,5%; 3).

Choroba ta w zasadzie nie jest klasyfikowana jako wada wrodzona, albowiem żaden człowiek ani kot nie rodzi się z typowymi dla niej zmianami. Jednakże u niektórych ras kotów udowodniono, że za rozwój pierwotnej kardiomiopatii przerostowej odpowiada nieprawidłowa ekspresja pewnych genów, które na skutek mutacji doprowadzają do powstawania wadliwie zbudowanych i nieprawidłowo funkcjonujących białek tworzących miocyty mięśnia sercowego. Prawie połowa pierwotnych przypadków kardiomiopatii przerostowej (hypertrophic cardiomyopathy – HCM) ma charakter choroby wrodzonej, dziedziczącej się jako cecha autosomalna dominująca (4, 5).

Obraz kliniczny charakteryzuje się istotnym hemodynamicznie przerostem lewej komory, zgrubieniem przegrody międzykomorowej oraz powiększeniem lewego przedsionka, wywołanym cofaniem się krwi przez zastawkę mitralną (ryc. 1, 2, 3). Zmiany przerostowe mogą być symetryczne (dotyczyć przegrody i ściany lewej komory) lub niesymetryczne (2, 3, 5, 6). Czasem spotyka się również izolowany przerost przegrody w okolicy ujścia z lewej komory (3, 5). Najczęstszym objawem kardiomiopatii przerostowej jest duszność, ale niekiedy jedynym objawem jest nagła śmierć sercowa bez żadnych wcześniejszych objawów. Klinicznie może rozwijać się obrzęk płuc, często też pojawia się płyn w klatce piersiowej. Konsekwencją tych zmian jest powstanie zastoinowej niewydolności krążenia, choroba zatorowo-zakrzepowa lub nagła śmierć sercowa. W badaniu sekcyjnym makroskopowo widoczny jest przerost mięśnia sercowego i rozrzedzenie lewego przedsionka (ryc. 4). Zmiany histopatologiczne obejmują hipertrofię miocytów oraz zmiany o charakterze włóknienia miokardium (5).

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) in cats – searching of damaged genes

Niziołek R. • Private Veterinary Practice for Cardiology, Warsaw.

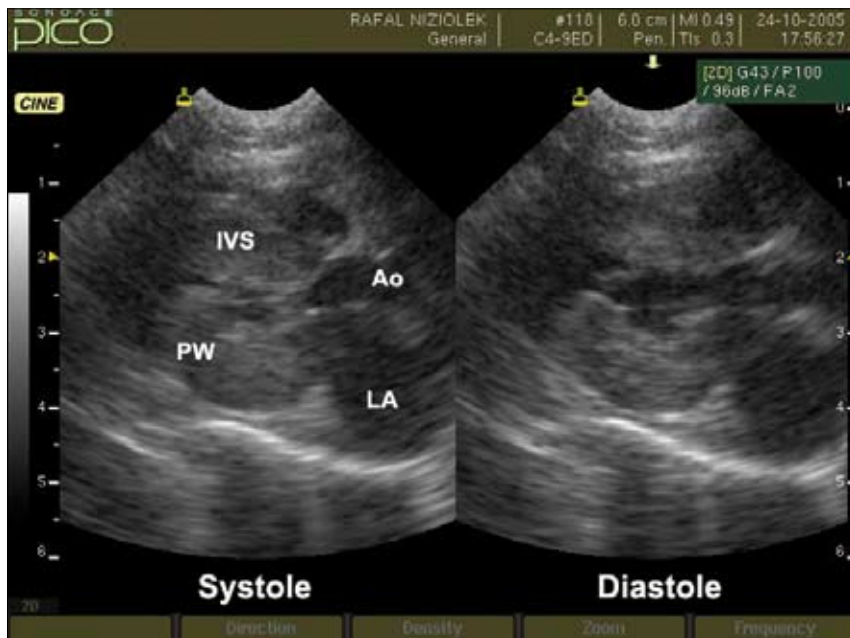
Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is one of the most common primary heart diseases in cats. It affects most likely adult cats aged 1–6 years. The etiology is still unknown but many studies described the familial and inherited origin of HCM in Maine Coon, Ragdoll, British Shorthair and Persian breeds. Some authors suggest similarity of feline familial HCM to HCM in humans. They suggest also that feline HCM could be a model for human disease. Genetic studies revealed autosomal dominant mutations in genes encoding sarcomeric proteins in Maine Coons and Ragdolls. In these breeds MYBPC3 gene was the first mutation found to be associated with the HCM. It could provide a valuable model of investigating inheritance, pathophysiological mechanisms and breeding.

Keywords: HCM, cardiomyopathy, mutations, MyBPC3 gene, cats.

Genetyczne uwarunkowania kardiomiopatii

Spośród prawie 12 genów, które zostały zidentyfikowane jako możliwe przyczyny kardiomiopatii przerostowej u ludzi, 10 z nich to geny kodujące białka sarkomerowe (ryc. 5). Cztery z tych genów, które kodują elementy grubych miofilamentów (tj. miozyny), wyodrębniono jako najbardziej istotne do rozwoju choroby. Są nimi gen kodujący łańcuch ciężki β -miozyny (MYH7), gen kodujący białko C wiążące miozynę (MyBPC3) oraz dwa geny dodatkowe MLC (MYL2 i MYL3). Inne geny odpowiedzialne są za kodowanie białek tworzących cienki miofilament miocytu (aktynowy) – troponiny T (gen TNNT2), troponiny I (TNNI3), troponiny C (TNNC1), α -tropomiozyny (TPMI), aktyny (ACTC) oraz titiny (TTN). Pozostałe dwa geny nie są związane z tworzeniem białek tworzących sarkomer i są to geny PRKAG2 oraz LIM. Szczególnie ten pierwszy jest istotny, ponieważ mutacja w obrębie tego genu powoduje u ludzi występowanie groźnych i śmiertelnych arytmii komorowych oraz zespołu preekscytacji Wolffa-Parkinsona-White'a (7).

Wiadomo, że zmienność fenotypowa i ekspresja genów zależne są od wielu czynników, w związku z tym stopień przerostu, czas pojawienia się zmian w sercu i objawów klinicznych, a także nasilenie tych objawów nie jest identyczny (7). Największe znaczenie ma rola, jaką w funkcjonowaniu sarkomeru pełni zmienione pod wpływem mutacji białko. Ustalono, że do roz-



Ryc. 1. Obraz echokardiograficzny kardiomiopatii przerostowej u kota przedstawiający projekcję prawoboczną podłużną i przekrój przez lewą komorę. Widoczny jest znaczny przerost ściany wolnej lewej komory oraz przegrody międzykomorowej z zamknięciem drogi odpływu z lewej komory; obraz po lewej stronie przedstawia fazę skurczu, a po prawej – rozkurczu

woju kardiomiopatii o ciężkim przebiegu dochodzi najczęściej, gdy mutacja dotyczy białek łańcucha ciężkiego β -miozyny, czyli białka β -MHC (gen *MYH7*). W badaniach eksperymentalnych Mariana i wsp. (8) oceniono u kotów ekspresję mutacji w obrębie tego genu. W odróżnieniu od myszy, u których mutacja dotyczy białka α -MHC (łańcuch ciężki α -miozyny), zarówno u kotów, jak i ludzi zachodziło duże podobieństwo w ekspresji zmutowanych genów białka β -MHC. W dość krótkim czasie następowały chaotyczne zmiany ułożenia filamentów w obrębie sarkomeru podobne do zmian obserwowanych u lu-

dzi. Oznacza to, że w kardiomiopatii przerostowej zaburzenie struktury sarkomeru jest pierwotnym defektem, a przerost jest tylko kompensacją tych zmian (8).

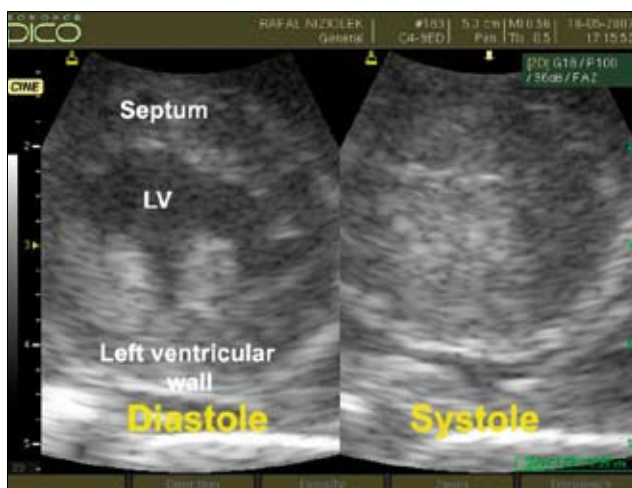
Łagodniejsza postać kardiomiopatii ma miejsce wówczas, gdy mutacja dotyczy jedynie genu *MyBPC3* (białko C wiążące miozynę). U ludzi mutacje tego genu związane są z późniejszym wystąpieniem objawów klinicznych oraz lepszym rokowaniem (9). Istotna jest również lokalizacja mutacji, szczególnie dobrze widoczne to jest w przypadku mutacji genu *MYH7*. Zmiana lokalizacji aminokwasów może w jednym przypadku powodować łagodne zmiany kliniczne, w in-

nym natomiast może doprowadzać do niewydolności krążenia lub nagłej śmierci sercowej (10). Co ciekawe, mutacje części genów (*MYH7*, *MyBPC3*, *TNNT2*, *TPM1*, *ACTC*, *TTN*) wywołujących kardiomiopatię przerostową odpowiadają również u ludzi za występowanie kardiomiopatii rozstrzeniowej, która niezmiernie rzadko występuje u kotów, a jest typową chorobą mięśnia sercowego psów ras dużych i olbrzymich (7).

Trzeba ponadto pamiętać o modyfikacjach wywołanych czynnikami środowiskowymi, które również mogą wpływać na zmienność fenotypową osobników z identycznymi mutacjami. Innymi słowy, dwa koty z identyczną mutacją w obrębie genu *cMyBPC3* badane w tym samym czasie mogą mieć inne zmiany kliniczne oraz obraz echokardiograficzny. Zmienność fenotypowa powstaje na skutek innej ekspresji genu i może powodować złe funkcjonowanie białka w sarkomerze, nieprawidłową jego budowę lub oba czynniki jednocześnie.

Podłoże genetyczne kardiomiopatii przerostowej u kotów

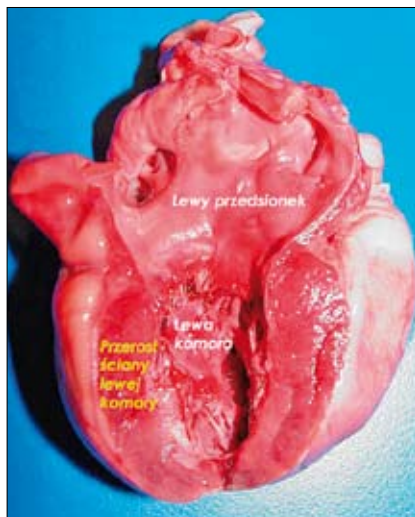
W latach 90. opisano pojawienie się pierwszych przypadków kardiomiopatii przerostowej w hodowli kotów rasy maine coon. Kittleson i wsp. (5), opierając się na rodzinnych skłonnościach ludzi do tego typu choroby, stworzył eksperymentalną kolonię spokrewnionych ze sobą kotów. W badaniu wzięło udział 35 kotów z jednej hodowli, które zbadano szczegółowo i aby określić modele dziedziczenia zaplanowano krycia pomiędzy kotami bez zmian w sercu, ze zmianami w sercu oraz pomiędzy kotami ze zmianami i bez zmian, czyli pomiędzy dwoma grupami. Kryterium wstępnym były wyniki badań echokardiograficznych,



Ryc. 2. Obraz echokardiograficzny kardiomiopatii przerostowej u kota rasy maine coon (genotyp HCM/HCM) przedstawiający projekcję prawoboczną poprzeczną przez lewą komorę na wysokości mięśni brodawkowatych. Po lewej stronie faza rozkurczu (widoczne zmiany echogeniczności mięśni brodawkowatych), zaś po prawej widać całkowite zamknięcie światła lewej komory serca. Obraz odpowiada zaawansowanej postaci kardiomiopatii przerostowej



Ryc. 3. Projekcja prawoboczną podłużną u kota z ryc. 2 przedstawiająca znacznie powiększony lewy przedsionek, widoczne jest również zwięźlenie drogi odpływu z lewej komory serca

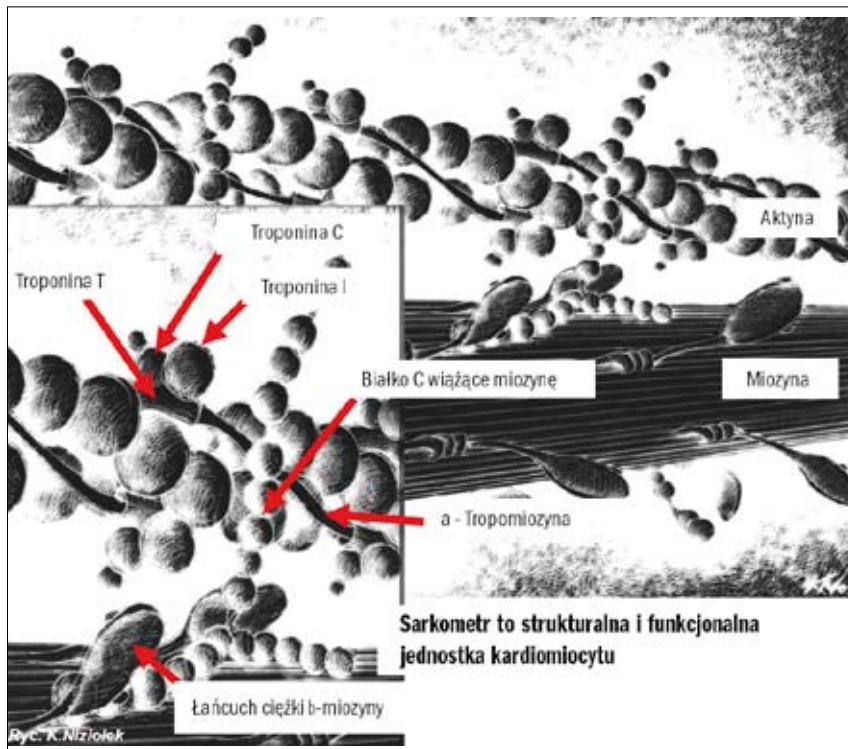


Ryc. 4. Obraz sekcyjny serca kota z kardiomiopatią przerostową. Widoczne jest znaczne pogrubienie ściany lewej komory oraz rozstrzeń lewego przedsionka. Grubość ściany wynosiła 10 mm

w których zwracano szczególną uwagę na przerost ściany lewej komory, przegrody oraz wygląd mięśni brodawkowatych, a także występowanie tzw. skurczowego ruchu płata zastawki mitralnej (SAM).

Na podstawie zmian regularnie obserwowanych i schematu dziedziczenia ustalono, że kardiomiopatia przerostowa dziedziczy się jako cecha autosomalna dominująca z całkowitą penetracją, bez wpływu płci. Taki typ oznacza w praktyce, że nie można mówić o występowaniu „zdrowego nosicielstwa”. Wystarczy jeden nieprawidłowy allel, aby u kota rozwinęły się zmiany typowe dla kardiomiopatii przerostowej. Dodatkowo, zwykle mutacja dominująca związana jest z ekspresją genów kodujących jakiegoś ważne białka strukturalne. W badaniach stwierdzono, że zmienna ekspresja genu zależna była przede wszystkim od typu kojarzenia kotów (5).

W późniejszym okresie badania Meurs, Kittlesona i wsp. u wszystkich kotów z objawami choroby z grupy stworzonej przez Kittlesona zidentyfikowały mutację A31P genu *MyBPC3*, która do niedawna uważana była za jedyną udowodnioną przyczynę powstawania rodzinnej kardiomiopatii przerostowej u rasy maine coon. Mutacja ta jest tak zwaną mutacją punktową (dotyczy jednego nukleotydu) i jest zlokalizowana w eksonie (kodującej części cząsteczki DNA) białka C wiążącego miozynę, różni się od prawidłowego kodonu (sekwencji trzech aminokwasów) jednym aminokwasem (G-C-C zamiast C-C-C, gdzie G to guanina, a C to cytozyna). Zmieniony aminokwas znajduje się w miejscu, w którym miozyna łączy się z aktyną. W modelach komputerowych tego zmutowanego białka stwierdzono zmiany struktury istotne dla funkcjonowania całego sarkomeru oraz nieprawidłowe interakcje pomiędzy białkiem



Ryc. 5. Jednostka funkcjonalna mięśnia sercowego – sarkomer. Mutacja genu *MYBPC3* prowadzi do zmian funkcjonowania białka C wiążącego miozynę. Prawdopodobnie u kotów zachodzą również inne mutacje w obrębie białek tworzących strukturę sarkomeru

wiążącym C a innymi białkami. Dodatkowo mutacja ta wpływa na inne białko – miozynę, które również nie funkcjonowało prawidłowo, a jego ilość w miokardium znacznie się zmniejszyła. Miozyna jest małym białkiem, które oddziałuje na titynę oraz miozynę, będąc jednym z czynników stabilizujących miofibryle (11).

Koty z wadliwym genem, niezależnie od tego czy były homozygotami (oba allele wadliwe), czy heterozygotami (jeden allel prawidłowy, jeden wadliwy), miały różną zmienność fenotypową choroby. Część z nich prezentowała łagodny obraz choroby z umiarkowanym przerostem, a część – znaczny przerost ściany i przegrody międzykomorowej. U części z nich rozwinęła się zastoinowa niewydolność krążenia, kilka osobników zmarło z powodu nagłej śmierci sercowej (sudden cardiac death – SCD). Koty z tego badania były szczegółowo badane i w wieku 2–3 lat stwierdzono różne stopnie nasilenia kardiomiopatii przerostowej (w badaniu echokardiograficznym), jednakże jedna heterozygotyczna kotka nie miała żadnych zmian w badaniu ultrasonograficznym do 7 roku życia (5).

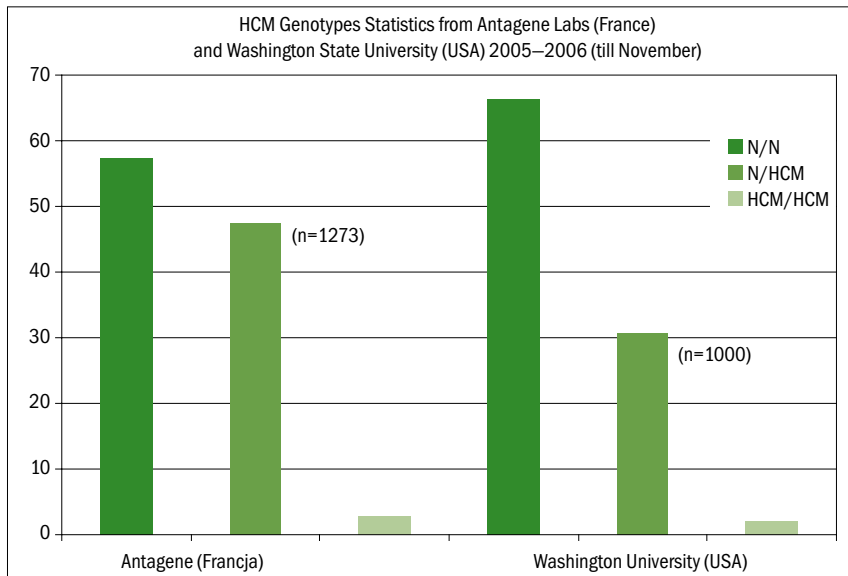
Stwierdzono pewną korelację pomiędzy genotypem a rozwojem choroby. Sześć kotów homozygotycznych (C/C) miało średniego stopnia lub ciężką kardiomiopatię przerostową i zmarło w wieku poniżej 4 lat, z czego cztery nagle. Jeden z tych kotów, mimo prawidłowych badań echokardiograficznych, zmarł w trakcie znieczulenia ogólnego. W grupie dziesięciu kotów heterozy-

gotycznych trzy nadal żyją (osiągnęły wiek 8–12 lat), jeden kot umarł nagle, zaś u pięciu kotów z tej grupy rozwinęła się ciężka postać kardiomiopatii przerostowej z zastoinową niewydolnością krążenia (5).

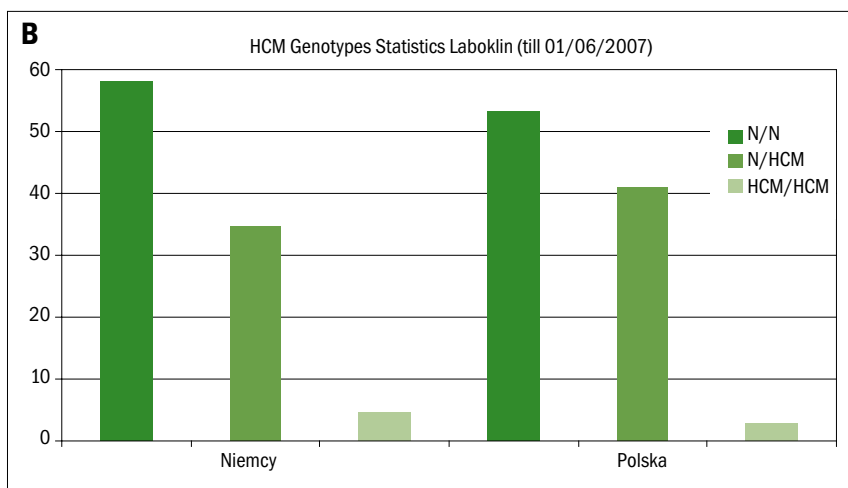
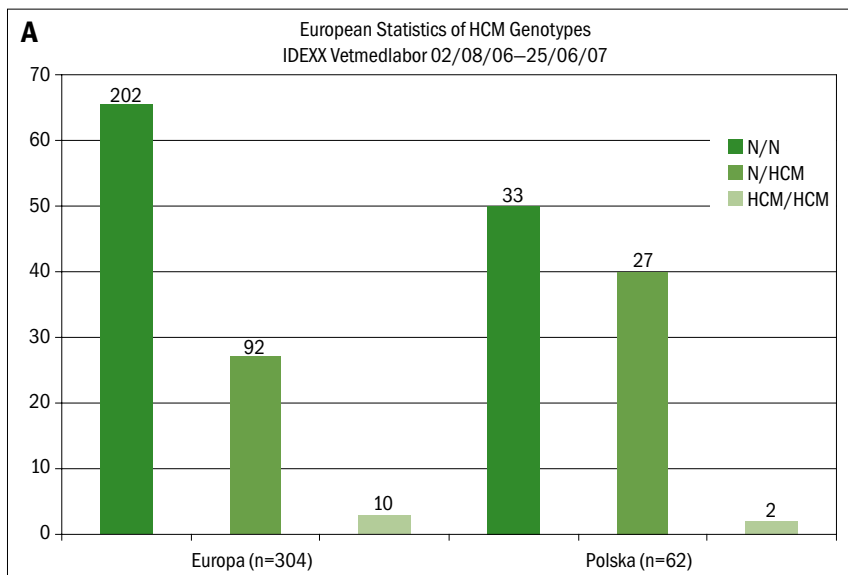
Mimo niewątpliwie dużego znaczenia tego badania dla dalszej przyszłości hodowlanej kotów rasy maine coon, zalecana jest duża ostrożność w interpretowaniu wyników z uwagi na niewielką liczbę kotów uczestniczących w badaniu, co oznacza, iż nie można na podstawie zbadanego genotypu wnioskować o rozwoju choroby, czasie przeżycia oraz skłonności do nagłej śmierci sercowej. Potrzeba dokładniejszych badań na dużej grupie kotów i kilku lat, aby można byłoby prześledzić naturalny rozwój choroby zależnie od rodzaju mutacji.

Praktyczne wykorzystanie wiedzy naukowej, czyli jak poprawić genotyp populacji

Ostatnio hodowcy kotów rasy maine coon zaczęli traktować wyniki testów genetycznych na obecność mutacji punktowej w genie kodującym białko *MyBPC3* jako rodzaj wskazówki do dalszego rozrodu kotów, co było zamysłem badaczy, którzy wykryli ten gen i stworzyli metodę oceny jakościowej genotypu. Szczególne kontrowersje wśród badań kotów hodowlanych wzbudzają wyniki kotów heterozygotycznych (wynik testu n/HCM). Część hodowców wyeliminowała już z programów hodowlanych (kastrowanie kocurów, sterylizacja kotek) koty,



Ryc. 6. Statystyki występowania poszczególnych genotypów wśród zbadanych we Francji (Antagene) oraz Stanach Zjednoczonych (Washington State Univesity Labs) kotów rasy maine coon. Dane obejmują wyniki badań ponad 1000 kotów, co pozwala określić występowanie poszczególnych genotypów wśród całej populacji



Ryc. 7A i 7B. Statystyki badań genotypów kotów z kardiomiopatią przerostową, które obejmują również koty z Polski. Dwa laboratoria niemieckie wykonujące badania udostępniły niniejsze wyniki. W przypadku laboratorium IDEXX Vetmedlabor podano również liczbę kotów zbadanych, a wyniki polskich kotów zostały wyodrębnione ze wszystkich badań pochodzących z Europy

które miały takie wyniki. Czy eliminacja kotów heterozygotycznych z programów hodowlanych jest słuszną?

Odpowiedź na to nurtujące wszystkich pytanie nie jest łatwa. Z jednej strony szybka eliminacja hodowlana heterozygot przyniosłaby szybko poprawę puli genu *MyBPC3* przy założeniu, że nikt nie rozmnaża homozygot typu HCM/HCM (C/C według oficjalnej nomenklatury znakowania genetycznego), a „uzdrowienie” rasy nastąpiło w krótkim okresie. Rekomendacje genetyków (w tym prof. Jerolda Bella z Tufts Cummings School of Veterinary Medicine) zwracają szczególną uwagę na konieczność ostrożnej eliminacji hodowlanej kotów niosących tę mutację; według ostatnich szacunków liczba heterozygot oraz homozygot to prawie 35–40% populacji (ryc. 6, 7A i 7B). Profesor Bell porównał sytuację, w jakiej obecnie znajdują się koty tej rasy do podobnego problemu z dziedziczeniem genów powodujących wielotorbielowość nerek u kotów perskich (polycystic kidney disease – PKD). Nawet mimo licznej puli populacyjnej, eliminacja 38% kotów niosących wadliwy gen byłaby dewastująca dla całej rasy. Wraz ze zmutowanym genem utraciliby dużo innych dobrej jakości genów i dobrych pod względem fenotypu kotów (12).

Logiczna jest eliminacja (kastrowanie i sterylizacja) homozygot, natomiast w przypadku kotów heterozygotycznych wskazany jest program hodowlany pozwalający, przez odpowiedni dobór kotów do krycia, utrzymać różnorodność genetyczną w obrębie rasy. Genetycy populacyjni nie zalecają usuwania 30% populacji zwierząt i ich materiału genetycznego z powodu występowania jednej tylko mutacji. Profesor Jens Haggstrom z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej i Nauk o Zwierzętach Szwedzkiego Uniwersytetu Nauk Rolniczych w Uppsali, czołowy specjalista w dziedzinie kardiomiopatii przerostowej u kotów, zwrócił uwagę na możliwość powstawania innych szkodzących rasie mutacji (powodujących inne choroby, w tym na przykład wielotorbielowość nerek, którą rasa ta też jest zagrożona) na skutek tak zwanego efektu szyjki od butelki, w jakiej może znaleźć się w niedalekiej przyszłości populacja kotów rasy maine coon (13). Podobnie uważa większa część specjalistów, w tym prof. Meurs, podkreślając duże rozpowszechnienie się heterozygot (około 33% kotów na świecie), tym bardziej że do dziś nieznaną jest dokładna ekspresja genów wywołujących kardiomiopatię przerostową, a także ich liczba. U ludzi występuje prawie 200 mutacji w obrębie genów kodujących kilkanaście różnych białek tworzących sarkomer, które mogą indukować powstawanie kardiomiopatii przerostowej.

Obecny stan wiedzy nie pozwala również na jednoznaczne stwierdzenie czy ta muta-

cja powoduje 90 czy 10% przypadków kardiomiopatii przerostowej u rasy maine coon (14). Specjaliści europejscy i część amerykańskich, z uwagi na jeszcze niedokładnie poznane kwestie ekspresji zmutowanego genu, dopuszczają warunkowe krycie kotów z genami *n/HCM*, pod warunkiem że spełnione są inne warunki. Warunki te są następujące: badania echokardiograficzne nie wykazują żadnych zmian, u pokrewnych kotów nie stwierdzono zmian w sercu, partnerem jest kot z genotypem *n/n*, a wszystkie kocięta, które rodząc się muszą mieć określony odziedziczony genotyp. Jeden z najlepszych na świecie specjalistów od kardiomiopatii przerostowej u kotów rasy maine coon i autor pierwszych doniesień na ten temat prof. Mark D. Kittleson z University of California w Davis, jest znacznie bardziej ostrożny i restrykcyjny w ustaleniach zaleceń hodowlanych. Uważa, że nie powinno się kojarzyć ze sobą kotów heterozygotycznych z wolną od mutacji homozygotą (kojarzenie *n/HCM* z *n/n*). Z jego badań wynika, że w grupie kotów urodzonych z kojarzenia kotów zdrowych (*a/a*) z kotami chorymi (*A/a*) tylko 10/28 (35,7%) była zdrowa, 12/28 (42,8%) miało kardiomiopatię przerostową, a 6/28 (21,4%) została poddana eutanazji z powodu wrodzonej wady klatki piersiowej (mostek lejkowaty) lub przepukliny sznura pępowinowego (tab. 1). Wydawać by się mogło, że przeżycie tylko 1/3 kotów z tych miotów wskazuje na poważne zagrożenie populacji przy takim kojarzeniu (5). Jednakże jego badania skończyły się w 1999 r. i nie obejmowały szczegółowego typowania genetycznego, gdyż wtedy nie było jeszcze dokładnie wiadomo, jakich genów szukać i jak je zbadać – test wprowadzono dopiero w 2005 r. i w pierwszej kolejności poddano badaniom koty z jego badań. Można jedynie podejrzewać, że koty, które zostały uśpione po urodzeniu z powodu wad były homozygotami *A/A* (co sugerowali sami autorzy badania), co oznacza, że oboje z rodziców tych kotów miało przynajmniej jedną wadliwą mutację. W przypadku kojarzenia homozygoty wolnej od mutacji z heterozygotą zmutowaną (jako kojarzenie obecnie dopuszczone warunkowo) teoretycznie nie istnieje możliwość wystąpienia homozygotycznego potomstwa. Inną wadą badania Kittlesona i wsp., którą wszyscy autorzy również podkreślają, to niewielka liczba uczestniczących w niej kotów, co nie pozwala w prosty sposób przenieść wyników tego badania na całość populacji kotów rasy maine coon. Potrzebne jest duże badanie kliniczne, które oprócz typowania genetycznego przeprowadzonego u jak największej grupy kotów, jednocześnie prowadzi będzie regularne okresowe badania echokardiograficzne kotów z ustalonym genotypem. Wyniki takiego badania z uwagi na dość długi okres rozwoju cho-

Tabela 1. Efekty krycia w różnych grupach kotów z badania przeprowadzonego na Uniwersytecie Kalifornijskim w Davis przez prof. Marka D. Kittlesona

Efekty krycia w hodowli kotów maine coon na Uniwersytecie w Davis		
Grupa 1 Kojarzenie zdrowy × chory (<i>a/a</i> × <i>A/a</i>)	7 miotów – 28 kociąt	5 – przepuklina sznura pępowinowego (<i>omphalocele</i>) 1 – mostek lejkowaty 12 – kardiomiopatia przerostowa 10 – zdrowe
Grupa 2 Kojarzenie chory × chory (<i>A/a</i> × <i>A/a</i>)	2 mioty – 10 kociąt	3 – martwo urodzone (pdp <i>A/A</i>) 1 – mostek lejkowaty 4 – kardiomiopatia przerostowa 2 – zdrowe
Grupa 3 Kojarzenie zdrowy × zdrowy	1 miot – 2 kocięta	2 – zdrowe

roby (nawet do 7–8 lat) na razie nie będą szybko osiągalne.

Istotną jest również kwestia dostępności testu określającego genotyp kotów. Na razie w Europie badania te wykonują tylko trzy akredytowane laboratoria – IDEXX Vetmedlabor i Laboklin w Niemczech oraz laboratorium Antagene we Francji. Jeśli test komercyjny pojawił się na przełomie 2005/2006, oznacza to, że koty, które poddano badaniom na samym początku jego istnienia, miały wykonane dopiero jedno lub dwa badania echokardiograficzne, które u kotów hodowlanych zalecane jest co 12 miesięcy. Czas pokaże relacje pomiędzy wynikiem testu a wynikami corocznych badań echokardiograficznych, kotów ze wszystkich grup (*n/n*, *n/HCM* i *HCM/HCM*).

Kardiomiopatia przerostowa u innych ras kotów

Niedawno, w maju 2007 r., opublikowano wyniki badań zespołu dr Meurs dotyczące odkrycia mutacji genu *MyBPC3* u kotów rasy ragdoll (15). Rasa ta wykazuje również specyficzną postać kardiomiopatii przerostowej, której szczególną cechą jest wyjątkowo, jak na koty, wczesny rozwój postaci możliwej do rozpoznania w badaniach echokardiograficznych (15). Niektórzy autorzy podają już 15 miesięcy jako wiek, w którym występują pierwsze objawy w porównaniu do klasycznej postaci kardiomiopatii (5–7 lat). Mimo odkrycia mutacji tego samego genu, zaskakujące było to, iż inna była lokalizacja mutacji (w innym miejscu kodonu dochodziło do zamiany argininy na tryptofan). Jednocześnie nie stwierdzono żadnych innych zmian w eksonie 3 kodującym fragment białka MYBPC3, który ulegał mutacjom u kotów rasy maine coon.

Ragdolle, które są częściowo spokrewnione z kotami perskimi, nie są w żaden

sposób spokrewnione z rasą maine coon, co oznacza, iż mutacja ta nastąpiła niezależnie. Wspólny odległy przodek obu ras kotów nie miał mutacji genu *MyBPC3*! Implikuje to dalsze poszukiwania mutacji w innych rasach kotów mniej lub bardziej spokrewnionych ze sobą, co być może przyczyni się do odkrycia dalszych mutacji genetycznych wywołujących kardiomiopatię przerostową. Obecnie trwają badania nad kardiomiopatią przerostową u kotów norweskich leśnych oraz u kotów rasy sfinks.

Addendum

Na ostatniej konferencji poświęconej badaniom nad ludzkim genomem (Human Genome Meeting zorganizowanej przez Human Genome Organisation w Mont-realu, 21–24 V 2007 r.) naukowcy ze Statens Serum Institut w Kopenhadze, wykorzystując zwierzęcy model (koty rasy maine coon) ludzkiego HCM, przedstawili wyniki badania nad inną mutacją w obrębie genu *MyBPC3*. Prześledzili ekson 3 tego genu w grupie 204 kotów tej rasy (24 miało HCM, 19 było o nią podejrzewanych). Okazało się, że koty te miały, oprócz mutacji A31P (odkrytej przez Kittlesona i wsp.), również inną nową mutację zwaną A74T. Na podstawie dokładnych badań wśród grupy badanej stwierdzono obecność dwóch wariantów genetycznych wywołujących HCM u tej rasy kotów. Co więcej, określono, iż oba warianty mutacji w obrębie genu *MyBPC3* (A31P i A74T) odpowiedzialne są za mniej niż 50% przypadków choroby (16). Naukowcy wysunęli hipotezę (wcześniej już podejrzewaną), że koci model ludzkiej kardiomiopatii przerostowej jest bardziej niejednorodny niż dotychczas sądzono i należy oczekiwać w niedługim czasie odkrycia nowych mutacji w kolejnych genach biorących udział w budowie i funkcjonowaniu sarkomeru.

Podziękowania

Do napisania tego artykułu skłonili mnie częściowo lekarze weterynarii, którzy często pytali o mało znany mi temat testów genetycznych w kierunku kardiomiopatii przerostowej u kotów, oraz hodowcy, pytający o to samo przy okazji badania ich kotów. Składam gorące podziękowania dr Ewie Gawlik (IDEXX Vetmedlabor Polska) oraz dr. Jorga Balzerowi – genetykowi z Laboratorium IDEXX Vetmedlabor za wyjaśnienia zawitych kwestii genetycznych oraz umożliwienie opublikowania ich badań statystycznych. Podziękowania należą się również dr. Markowi Wojtackiemu. Dzięki niemu w artykule pojawiły się dane statystyczne z laboratorium Laboklin.

Szczególne podziękowania kieruję do moich mentorów – prof. Clarence'a Kvarta oraz prof. Jensa Haggstroma z Uniwersytetu w Uppsali w Szwecji za stałą pomoc, jakiej mi udzielają w kwestii kardiomiopatii kotów.

Piśmiennictwo

- Roberts R., Sigwart U.: New concepts in hypertrophic cardiomyopathies. Part I. *Circulation* 2001, **104**, 2113–2116.
- Amberger C., Riesen S., Boujon C.: The challenge of early recognition of feline heart diseases. *Proceedings of 24th ACVIM Forum*, Louisville 2006, s. 108–110.
- Ferasin L., Sturgess C. P., Cannon M. J.: Feline idiopathic cardiomyopathy: a retrospective study of 106 cats (1994–2001). *J. Feline Med. Surg.* 2003, **5**, 151–159.
- Fox P. R., Liu S.-K., Maron B. J.: Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy in the domestic cat. *Circulation* 1995, **92**, 2645–2651.
- Kittleson M. D., Meurs K. M., Munro M. J., Kittleson J. A., Liu S. K., Pion P. D., Towbin J. A.: Familial hypertrophic cardiomyopathy in maine coon cats: an animal model of human disease. *Circulation* 1999, **99**, 3172–3180.
- Fuentes V. L.: Feline cardiomyopathy – establishing a diagnosis. W: *Proceedings of the 20th Annual ACVIM Forum*, s. 120–128.
- Hyun C., Filippich L. J.: Molecular genetics of sudden cardiac death in small animals – a review. *Vet. J.* 2006, **171**, 39–50.
- Marian A. J., Yu O. T., Mann D. L., Graham F. L., Roberts R.: Expression of mutation causing hypertrophic cardiomyopathy disrupts sarcomere assembly in adult feline cardiac myocytes. *Circ. Res.* 1995, **77**, 98–106.
- Van Driest S. L., Vasile V. C., Ommen S. R., Will M. L., Tajik A. J., Gersh B. J., Ackerman M. J.: Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004, **44**, 1904–1910.
- Niimura H., Bachinski L. L., Sanwatan-Aroj S.: Mutations in the gene responsible for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 1998, **338**, 1248–1257.
- Meurs K. M., Sanchez X., David R. M., Bowles N. E., Towbin J. A., Reiser P. J., Kittleson J. A., Munro J. M., Dryburgh K., MacDonald K. A., Kittleson M. D.: A cardiac myosin binding protein C mutation in the Maine Coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Hum. Mol. Genet.* 2005, **14**, 3587–3593.
- Bell J. S.: The genetic test for Persian-related PKD: Will it be constructive or destructive?. The Winn Feline Foundation Website (www.winnfelinehealth.org).
- Haggstrom J.: Recommendations for the breeders of Maine Coon cats (letter). Main Coon Breeders and Fanciers Association. www.mcbfa.org/recommendations.html.
- Meurs K. M.: Inherited hypertrophic cardiomyopathy in the cat. Webinar – website seminar, December 2005.
- Meurs K. M., Norgard M. M., Ederer M. M., Hendrix K. P., Kittleson M. D.: A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in ragdoll hypertrophic cardiomyopathy. *Genomics* 2007, **90**, 261–264.
- Nyberg M. T., Koch J., Christiansen: Intra-allelic genetic heterogeneity of hypertrophic cardiomyopathy in the Maine Coon cat. *Human Genome Meeting, HUGO*, poster abstracts, Montreal 2007.

Lekarz wet. R. Niziołek, Prywatna Praktyka Kardiologiczna, ul. Van Gogha 3b/36, 03-188 Warszawa, e-mail: rafal@niziolek.com.pl