



LA CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA EREDITARIA NEL GATTO MAINE COON

una review dei lavori dal 1999 al 2013

Introduzione

Nell'uomo la cardiomiopatia ipertrofica è una delle più comuni malattie cardiovascolari che affligge circa 1 persona su 500. Essa è considerata familiare in almeno il 60% dei casi e presenta un tratto ereditario dominante (Marian & Roberts, 2001; Moolman et al., 2000).

La cardiomiopatia ipertrofica ereditaria (HCM) è una malattia genetica del cuore caratterizzata da una ipertrofia (ispessimento) asimmetrica del ventricolo sinistro (SV) che coinvolge generalmente il setto intraventricolare, anche se tal volta può interessare l'intero SV (Klues et al., 1995). Più di 1000 mutazioni geniche sono state correlate con la cardiomiopatia ipertrofica ereditaria umana (hHCM) (Wang et al., 2010) e diverse di queste mutazioni riguardano geni che codificano per proteine sarcomeriche*, tra cui le catene pesanti dell'alfa e beta miosina, la troponina cardiaca T, I e C, l'alfa tropomiosina, l'actina, la titina e la proteina C cardiaca che lega la miosina (MYBPC3) (Alcalai et al., 2008; Solomn et al., 1990). In particolare, la mutazione sul gene MYBPC3 riguarda il 14-26% dei pazienti con segni clinici di hHCM (van Driest et al., 2005; Maron et al., 1995). Tuttavia oltre a mutazioni per le proteine cardiache altri fattori metabolici possono essere causa di una sintomatologia simile

alla cardiomiopatia (Sachdev et al., 2002; van den Hout et al., 2000). Mutazioni sulla proteina chinasi C2 attivata dall'AMP sono responsabili di un alterato metabolismo energetico cardiaco in alcune forme di cardiomiopatia (Arad et al., 2005).

L'aspetto morfologico associato all'amilosi cardiaca, può inoltre essere indistinguibile a prima vista dall'hHCM causata da mutazioni a livello dei sarcomeri (Seward et al., 2010). Infine, anomalie genetiche a livello del DNA mitocondriale sono legate all'insorgere di sintomi analoghi all'hHCM, sottolineando in questo caso una ereditarietà di tipo materno (Odawara et al., 1999).

L'HCM è stata descritta in diverse specie animali tra cui gatti e cani (Liu et al., 1970; Liu et al., 1979). In particolare, l'HCM è una delle più comuni malattie cardiache feline ed è la maggior responsabile di tromboembolismo aortico e collasso cardiaco associato a morte dell'animale (Fox, 1999; Baty, 2004).

*sarcomero= unità contrattile del tessuto muscolare striato. I sarcomeri sono costituiti da due tipi di filamenti proteici: quelli sottili di actina e quelli spessi di miosina.

L'HCM nel gatto Maine Coon: la mutazione A31P sul gene MYBPC3

Nel 1999, una cardiomiopatia felina ereditaria (fHCM) è stata descritta in una colonia americana di gatti Maine Coon evidenziando un tratto ereditario di tipo autosomico dominante ed una penetranza della malattia di tipo completo (Kittleson et al., 1999). Nel 2005 nella stessa colonia è stata identificata la mutazione A31P sul gene MYBPC3 nei soggetti malati (Meurs et al., 2005). Tale mutazione coinvolge un amminoacido situato nella regione di legame del domino C0 e C1 della proteina C. Ad oggi l'aspetto funzionale di tale regione non è chiaro, tuttavia è evidente nell'uomo che il dominio C0 e la regione di legame C0-C1 possono legarsi alla miosina e/o all'actina (Oakley et al., 2004; Flavigny et al., 1999). Gli autori nel loro lavoro ipotizzano pertanto che la proteina mutata cMyBP-C non sarebbe in grado di integrarsi

correttamente nel sarcomero e quindi causare l'fHCM nella colonia di Maine Coon analizzata (Meurs et al., 2005).

Tale ipotesi è tuttavia aspramente contestata da Wess et al. (2010) che nel loro studio, usando il programma Internet-Based Software della Harvard University, classificano la mutazione A31P come benigna e quindi non responsabile dell'insorgere dell'fHCM nel Maine Coon. La differenza sostanziale nei lavori di Meurs et al. (2005) e di Wess et al. (2010) risiede nel fatto che nel lavoro di Meurs, la predizione della gravità della mutazione A31P osservata nel Maine Coon è fatta sul genoma umano mentre nel lavoro di Wess è stabilita considerando il genoma felino (Wess et al., 2010).

Nel 2009, altre mutazioni su geni codificanti proteine sarcomeriche sono state ricercate dal gruppo Meurs. Tale ricerca si è basata sul fatto che nell'uomo è noto che oltre a mutazioni sul gene MYBPC3, altre mutazioni sui geni MYH7, TNNT2, TNNI3, TPM1, MYL2, MYL3, ACTC sono correlate ad hHCM (Bos et al., 2007; Alcalai et al., 2007). Tuttavia, nelle razze analizzate nel lavoro (Maine Coon, Norvegesi, Siberiani, Sphynx e British Shorthair) non sono state trovate altre mutazioni (Meurs et al., 2009).

Ad oggi l'unica mutazione evidenziata nel Maine Coon, oltre alla A31P, è la A74P ma il lavoro non è mai stato pubblicato su rivista scientifica e gli autori si sono limitati ad esporlo ad un Congresso (Godiksen et al., 2007).

Prevalenza della mutazione A31P

La prevalenza della mutazione A31P sul gene MYBPC3 è stata analizzata da Fries et al. (2008) su un campione di 3.310 gatti provenienti da 21 diversi paesi. Il campione comprendeva 17 razze tra cui:

3238 Maine Coon, 5 Persiani, 2 American Shorthair, 2 DSH, 5 Bengal, 2 Cornish Rex, 1 Devon Rex, 5 Egyptian Mau, 2 Norvegesi, 1 Ocicat, 4 Pixie Bob, 1 Ragamuffin, 8 Ragdoll, 1 Europeo, 8 Scottish Fold, 14 Siberiani e 3 razze sconosciute.

Il campione di gatti Maine Coon testato era rappresentativo dei 4 continenti, con 2120 gatti provenienti dal Nord America, 775 dall'Europa, 223 dall'Asia e 121 dall'Oceania.

Dall'analisi eseguita, la mutazione A31P è stata osservata solo nella razza Maine Coon.

Tale risultato ha permesso di stimare all'incirca la percentuale mondiale di Maine Coon almeno eterozigoti alla mutazione, che è risultata del 34%. In particolare, del 31,7% in Nord America, 37,6% in Europa, 30,9% in Asia, 46,3% in Australia. Del 34% di Maine Coon positivi alla mutazione A31P il 90,7% era eterozigote mentre il restante 9,3% omozigote positivo.

I dati proposti da Fries et al. (2008) sono stati confermati nel lavoro di Jerome et al. (2010) in un'ampia popolazione felina europea. Nel loro studio gli autori analizzano 2744 Maine Coon attestando la % di prevalenza di Maine Coon almeno eterozigoti alla mutazione A31P, intorno al 41%. Tale dato non discosta troppo dal 37,6% individuato da Fries et al. (2008) permettendo quindi di stimare la presenza della mutazione A31P nei Maine Coon in Europa in una forbice dal 37% al 42%. Leggendo questi dati è importante considerare che tali % corrispondono alla presenza della mutazione e non alla % di gatti che sviluppano la malattia (Fries et al., 2008).

Correlazione tra la presenza della mutazione A31P e i sintomi di fHCM

Nell'uomo è noto che, lo spettro di sintomi cardiovascolari in soggetti positivi ad una delle mutazioni correlate all'hHCM va da nessun sintomo a dispnea, formazione di trombi, aritmie e in alcuni casi morte per problemi cardiocircolatori. Tale

eterogeneità di sintomatologia è associata al fatto che l'insorgere dell'hHCM è dato da un insieme di fattori tra cui: mutazioni geniche, genotipo e influenze ambientali.

Quanto osservato nell'uomo sembra presente anche nel Maine Coon. Freeman et al. (2012) nel loro lavoro evidenziano come i Maine Coon affetti da fHCM presentano differenze strutturali e metaboliche rispetto ai Maine Coon sani. Infatti, i Maine Coon fHCM positivi avevano un maggior peso, una maggiore circonferenza dell'addome, una lunghezza maggiore dell'omero, una concentrazione maggiore di glucosio e insulin-like grow factor-1, e una più elevata Homeostasis Model Assessment (HOMA) che quantifica la resistenza all'insulina e la funzionalità delle cellule beta del pancreas. Inoltre, una relazione tra cardiomiopatia e alimentazione è stata osservata nello studio di Pion et al., (1992) indicando come una carenza di taurina sia causa di cardiomiopatia in molti soggetti malati.

Nel Maine Coon uno studio eseguito dal febbraio 2006 al dicembre 2007 da Sampedrano et al. (2009) si è posto per la prima volta l'obiettivo di evidenziare la relazione tra mutazione A31P e sviluppo dell'fHCM in questa razza. Un totale di 96 Maine Coon (31 maschi e 65 femmine) è stato analizzato mediante esame ecocardiografico e testato geneticamente per la mutazione A31P. I risultati hanno evidenziato una elevata correlazione tra segni clinici anche gravi della malattia e omozigosi per la mutazione A31P, mentre l'eterozigosi non è risultata sistematicamente correlata all'insorgere della malattia, che quando si manifestava presentava in genere solo lievi anomalie. Inoltre, anche alcuni soggetti omozigoti negativi alla mutazione A31P presentavano segni di fHCM. Tuttavia, analizzando un range di età dai 2 ai 6 anni, il lavoro non può prevedere lo sviluppo della malattia in tarda età (Sampedrano et al., 2009).

Uno studio sull'associazione tra mutazione A31P, A74T e insorgere di segni clinici della malattia fHCM è stato eseguito anche da Wess et al. (2010) su una popolazione di 83 Maine Coon dall'agosto 2005 all'agosto 2007. I gatti esaminati provenivano prevalentemente da Germania, Austria e Svizzera. I risultati di questo

studio mostrano come una positività alle mutazioni non indica che il gatto svilupperà fHCM. L'omozigosi negativa alle mutazioni può essere legata all'insorgere di fHCM. Pertanto gli autori a conclusione del loro lavoro consigliano agli allevatori di non basare le loro decisioni nell'allevare i Maine Coon sui risultati dei test genetici.

Mary et al. nel 2010 pubblicano un interessante lavoro circa la relazione tra mutazione A31P e fHCM. Nel lavoro sono stati presi in esame 2744 Maine Coon provenienti da diversi paesi europei. La % di gatti omozigoti negativi era 58,5%, quella degli eterozigoti 38% mentre quella degli omozigoti positivi del 3,5%.

Dei 2744 Maine Coon osservati 164 oltre al controllo genetico, sono stati sottoposti ad esame ecocardiografico. La prevalenza di gatti positivi al controllo ecocardiografico era del 7%, indicando che nel Maine Coon 7 gatti su 100 possono sviluppare segni di fHCM, percentuale molto più elevata rispetto alle 0,2 persone su 100 dell'hHCM dell'uomo. In particolare la suddivisione dei gatti positivi al controllo ecocardiografico era circa 2% omozigoti negativi, 9% eterozigoti, 70% omozigoti positivi. Il dato di prevalenza conferma quanto visto in uno studio Svedese il cui risultato per l'fHCM nel Maine Coon è del 10% (Gundler et al., 2008). Nello studio Svedese viene anche evidenziato come a seconda dei valori di riferimento che si considerano come positivi o negativi la % di gatti con fHCM varia dal 10% al 26,2% sottolineando come il dibattito tra valori di riferimento e malattia sia controverso. Inoltre è bene notare che positività all'esame ecocardiografico non vuol dire morte certa del gatto in quanto tale positività comprende sia sintomatologie lievi e appena visibili sia sintomatologie gravi e mortali; nel lavoro questa distinzione non viene fatta.

Mary et al. (2010) nel loro studio indicano come non sono evidenti relazioni tra età e sviluppo della malattia in gatti positivi alla mutazione A31P indicando come la fHCM presenti una penetranza incompleta a differenza di quanto detto da Kittleson et al. (1999). Tale marcata differenza risiede nel fatto che la colonia studiata di Kittleson presentava un elevato grado di inbreeding mentre il campione osservato da Mary risulta molto eterogeneo e diversificato e, pertanto, più attendibile.

Questo indica ancora una volta che come per l'hHCM anche l'fHCM non può essere legata ad un singolo gene ma a più fattori sia genetici che ambientali, che vanno a influenzare lo sviluppo della malattia (Mary et al., 2010). Altro dato interessante di questo lavoro è la distribuzione per sessi della fHCM con una percentuale maggiore di maschi malati rispetto alle femmine (67% contro 33%), indicando come fattori ormonali possano indurre una predisposizione sessuale all'fHCM (Mary et al., 2010).

Basato su un numero più ridotto di Maine Coon (circa 30) è lo studio di Trehieu-Sechi et al. (2012) in cui viene messa in relazione lo sviluppo dell'fHCM con l'età e la razza. I dati seppur preliminari indicano come esiste una possibile relazione tra razza ed età a cui si manifesta la malattia. Nel Maine Coon ad esempio gli autori indicano intorno ai 2,5 anni l'età media a cui compaiono i primi sintomi di fHCM contro gli oltre 10 anni dei Persiani. Inoltre nello studio circa 1/3 dei gatti positivi per la fHCM era omozigote negativo per la A31P, indicando ancora una volta come l'fHCM nel Maine Coon sia legata ad altre mutazioni oltre a quella A31P.

La mutazione A31P del Maine Coon è oggetto anche dello studio di Longeri et al. (2013) su un campione di 232 gatti. Nello studio viene indicato in accordo con i precedenti studi come la mutazione A31P sia esclusiva per il Maine Coon e la % di gatti malati di fHCM nella razza Maine Coon si attestò intorno al 10%. Lo studio indica anche come esista una stretta relazione tra gatti con fHCM e omozigosi positivi alla mutazione A31P e come in tali soggetti sia presente una correlazione positiva con l'avanzare dell'età. La relazione tra eterozigosi e fHCM invece non è così evidente indicando che essa non è presente almeno sino alla media età del gatto; nulla nello studio per mancanza di numero adeguato di soggetti viene detto circa la penetranza della malattia in tarda età. Nel dettaglio la penetranza della malattia è 0,58 per gli omozigoti positivi, 0,08 per gli eterozigoti e 0,05 per gli omozigoti negativi. Nessuna relazione invece è osservata anche in questo studio tra la mutazione A74T e fHCM.

Conclusioni

- La mutazione A31P è specifica per il Maine Coon
- La % mondiale della presenza della mutazione A31P nei Maine Coon è 34% (37-42% in Europa) - La % di Maine Coon malati di fHCM è 7-8%.
- Essere positivi alla mutazione non vuol dire sviluppare fHCM
- Essere affetti da fHCM non vuol dire morire di HCM
- Gli omozigoti positivi alla mutazione A31P hanno una % maggiore rispetto agli eterozigoti e agli omozigoti negativi di sviluppare fHCM (50-70% in più).
- Gli eterozigoti alla mutazione A31P hanno una percentuale lievemente maggiore o uguale agli omozigoti negativi di sviluppare fHCM.
- Gli omozigoti negativi alla mutazione A31P possono ammalarsi di fHCM
- In alcuni studi si è visto un aumento dello sviluppo della fHCM con l'età mentre in altri è stato osservato come mediamente i primi sintomi si sviluppano intorno ai $2 \frac{1}{2}$ anni.
- Fattori genotipici, metabolici e sessuali possono influenzare lo sviluppo della fHCM
- Fattori alimentari possono influenzare lo sviluppo della fHCM

