



CANIS *et* FELIS

Revista veterinaria profesional
de animales de compañía

Revista bimestral * 22 Euros
Nº 130 - Octubre 2014

5 (2014) - Año XXII



**GENÉTICA DE PERROS Y GATOS: PATOLOGÍAS HEREDITARIAS
Y OTROS ASPECTOS DE INTERÉS EN LA CLÍNICA VETERINARIA**



Desde 1989 CIAB laboratorios de análisis
clínicos veterinarios sigue las normas
de control y garantía de calidad.

- Hematología
- Bioquímica
- Parasitología
- Microbiología
- Inmunología
- Diagnóstico por PCR
- Hormonas
- Perfiles funcionales

Recogemos muestras a nivel local y nacional



El laboratorio en tu clínica

www.ciab.es | rodrigo@ciab.es | 91 361 33 14

C/ Coslada, 12. Bajo Drcha. 28028 Madrid



CIAB

Centro de
Investigación y
Análisis Biológicos

Patologías hereditarias en el gato

Sevane N, Dunner S

Laboratorio de Genética. Dpto. de Producción Animal. Facultad de Veterinaria, UCM.

Los avances en el conocimiento del genoma del gato están permitiendo la detección de la base molecular de diversas enfermedades hereditarias. Este conocimiento ha permitido desarrollar análisis de ADN para su diagnóstico, siendo útil en animales sintomáticos para confirmar el diagnóstico, en individuos asintomáticos pero cuya historia familiar los pone en riesgo de desarrollar una enfermedad genética en el futuro y, especialmente, para el control y posible eliminación de enfermedades hereditarias dentro de una población. Es importante también concienciar a los dueños de gatos de raza de la importancia de realizar los test diagnósticos de las enfermedades hereditarias descritas para cada raza. El adquirir un animal sano y que no sea portador de enfermedades hereditarias, especialmente aquellas para las cuales las opciones de tratamiento son muy limitadas y con muy mal pronóstico, evitaría promover el sufrimiento de esos animales; ya que los criadores pondrían un mayor interés en controlar los cruces de portadores, y disminuiría la pérdida de mascotas de forma prematura por una patología “evitable”.

INTRODUCCIÓN

A pesar de su historia relativamente breve (ver el capítulo 2 sobre origen y diversidad de las especies canina y felina), las razas de gato muestran un grado destacable de subestructuración poblacional, debido al aislamiento reproductivo y a los reducidos censos con que se constituyen, presentando también una alta incidencia de enfermedades hereditarias. Los censos efectivos pequeños de las poblaciones, agravado por el excesivo uso en los esquemas de cruzamiento de machos especialmente demandados (efecto fundador) y el desarrollo de líneas dentro de las razas, incrementan la probabilidad de expresión de mutaciones deletéreas raras. Hasta la fecha, la base de datos de internet OMIa recoge una lista de más de 300 caracteres hereditarios en el gato doméstico, de los cuales en casi 50 la mutación causal es conocida. Muchas de estas condiciones no se dan fuera de la raza o grupos de razas en los cuales se ha descrito inicialmente la mutación causal, como la gangliosidosis en el korat o la enfermedad de almacenamiento de glucógeno de tipo IV (GSDIV) en el bosque de Noruega, posiblemente debido a las limitaciones impuestas en los cruzamientos por los gestores de los registros de las razas. Otras, como el riñón poliquístico (PKD), pueden haberse extendido a razas nuevas a partir de razas parentales ampliamente usadas, como es el caso del persa. Con la sofisticación actual en la monitorización clínica de los gatos, así como la naturaleza endogámica de muchas razas, se siguen detectando nuevas enfermedades y nuevos casos de patologías no descritas previamente. El desarrollo de las herramientas genéticas en esta especie, incluyendo mapas genéticos completos y la secuenciación del genoma completo del gato, así como la aplicación de herramientas comparativas complementarias desarrolladas en otras especies, ha permitido y permitirán la identificación de nuevas mutaciones causales de desórdenes hereditarios felinos.

Al igual que sucede en el perro, una mayoría de las enfermedades y caracteres hereditarios de los que se conoce la mutación causal en el gato son de herencia simple, controladas por una única mutación en un gen específico, y con una incidencia elevada en determinadas poblaciones. En la mayor parte de los casos, la identificación de esas mutaciones se ha realizado mediante el estudio de genes candidatos asociados en otra especie con la misma enfermedad. Hasta la fecha, y a excepción de la mutación causante de la distrofia muscular, todas las demás mutaciones descubiertas en el gato son autosómicas. Algunas de ellas presentan una gran prevalencia, como el riñón poliquístico (PKD), con una frecuencia del alelo mutado de entre el 30-38% en el persa a nivel mundial. Aunque los problemas genéticos se pueden encontrar también en el gato común, las bajas tasas de endogamia previenen un incremento de la incidencia de la enfermedad.

Las enfermedades recesivas o dominantes que no causan presentaciones clínicas tempranas pueden pasar completamente desapercibidas y propagar sus genes deletéreos. Algunas razas pueden tener también problemas de salud, genéticos o no, debido a la conformación estética deseada para la raza. El acortamiento de las estructuras del cráneo y los canales nasales provocan que los persas tengan ojos llorosos, cráneos asimétricos y problemas de mordida. De forma anecdótica, las

estructuras finas y elegantes de abisinios y siameses exacerban la luxación patelar. La raza más grande, el maine coon, está siendo investigada por posibles problemas de displasia de cadera, un problema muy común en razas grandes de perro. Probablemente, estos problemas más complejos tienen un componente genético, pero determinar el número y efecto de los genes que intervienen en ellas es difícil, por lo que las recomendaciones se limitan a mejorar las prácticas de cruzamientos.

Los distintos fenotipos, deseables o no, pueden ser el resultado del efecto de un solo gen, de la interacción de varios genes, de la acumulación de exposiciones ambientales, o de combinaciones entre ellas. El veterinario puede elegir distintos tipos de terapia, manejo clínico, o hacer distintas pronosis si sabe que un fenotipo tiene un origen genético. Si la misma condición se encuentra en otra especie, también puede tener la oportunidad de probar nuevas técnicas mediante medicina comparativa. Varias características son comunes a las enfermedades genéticas y pueden ayudar detectarlas: edad temprana de presentación, presentación bilateral o múltiple, presencia en una población pequeña o cerrada, indicios de endogamia y uniformidad en su presentación. Un ejemplo de enfermedad que se puede presentar de forma esporádica y hereditaria es el linfosarcoma. Esta patología es frecuente en gatos, pero generalmente se encuentra en individuos mayores o infectados/positivos al virus de la leucemia felina (FeLV23). Sin embargo, en gatos oriental shorthairs plateados se ha detectado una incidencia inusual de linfosarcoma de mediastino. Los individuos afectados son FeLV negativos y por lo general menores de 22 meses de edad. En este caso, no solo se sospecha de la asociación en esta raza con la enfermedad, sino también de un color de capa. Otras razas relacionadas como los siameses colorpoint de pelo corto y las variedades de pelo largo de siamés deberían también ser sospechosas de tener este linfoma. La edad de aparición es en torno al año o dos años de edad y los tumores responden bien a la quimioterapia, pero son recurrentes y con mala pronosis. Por tanto, reúne los indicadores de enfermedad hereditaria: se encuentra en una población cerrada y endogámica, tiene una aparición temprana y generalmente una presentación uniforme y aparece en áreas donde no es común que se encuentren las formas de linfosarcoma de edades más avanzadas.

En las enfermedades de herencia compleja, influidas por diferentes mutaciones en uno o varios genes, es probable que, aunque se hayan identificado algunas de ellas, queden otras todavía desconocidas. Normalmente, las mutaciones que tienen una mayor influencia sobre esa condición y una mayor heredabilidad son las primeras en ser identificadas. Debido a que múltiples mutaciones pueden actuar de forma aditiva para causar la enfermedad, en este caso se considera que cada mutación constituye un riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Por tanto, algunas mutaciones se pueden considerar factores de riesgo que predisponen al individuo a un problema de salud. Estas mutaciones no tienen por qué ser suficientes para causar una enfermedad, como sucede en el caso de la hipertrofia cardíaca (HCM), la atrofia retinal progresiva (PRA) o la deficiencia de piruvato quinasa (DPK) que, en algunos casos, presentan manifestaciones subclínicas. También, la interacción de varios genes, como sucede con los del color de la capa en gatos (ver capítulo

3 de esta monografía sobre genética de la coloración de capas y mucosas en el perro y en el gato), puede enmascarar los efectos de determinadas mutaciones. Por tanto, las mutaciones que causan distintas enfermedades o caracteres pueden no tener una penetrancia completa, por lo que no siempre dan lugar a una enfermedad clínicamente detectable. La presencia de un desorden clínico en un gato concreto y la severidad de la enfermedad o expresión, se puede ver afectada por los siguientes aspectos genéticos (ver capítulo 1 de esta monografía sobre conceptos generales de genética):

1. Penetrancia incompleta: en general, la razón por la que una condición presente genéticamente no se desarrolla es desconocida, pero es probable que otras interacciones genéticas, biológicas y ambientales jueguen un papel en la determinación del fenotipo. También la sensibilidad de las pruebas clínicas diagnósticas puede influir en la estimación de la penetrancia.

2. Edad de aparición: algunos desórdenes tienen una progresión lenta y pueden no ser evidentes hasta una edad avanzada. A menudo, un desorden autosómico dominante suele ser más severo si las dos copias de la mutación de riesgo están presentes en el individuo, llevando a formas de la enfermedad más severas y tempranas.

3. Expresión variable: la mayoría de las enfermedades y caracteres tienen una cierta variabilidad en su expresión dependiendo del individuo. Por ejemplo, no todos los gatos con la mutación de dilución de la capa azul tienen el mismo color azulado o gris. El trasfondo genético y el ambiente del individuo influyen la presentación general de estos caracteres o enfermedades.

4. Heterogeneidad de la enfermedad: a menudo más de una mutación en el mismo gen o mutaciones en distintos genes relacionados pueden causar la misma enfermedad, como sucede en el HCM.

5. Precisión de las pruebas de ADN: aunque una mutación específica puede haber sido identificada para un carácter o enfermedad, los laboratorios diagnósticos utilizan distintos métodos de análisis. Los errores en estos métodos pueden producir resultados inexactos que llevan a confusiones en la interpretación de los test genéticos.

6. Diagnóstico clínico impreciso: las interpretaciones erróneas de los exámenes clínicos y pruebas diagnósticas pueden llevar a diferentes interpretaciones del estatus de una enfermedad.

De forma global, la única forma inequívoca de determinar el verdadero riesgo conferido por ciertas mutaciones es hacer un seguimiento del animal durante todo su vida utilizando procedimientos diagnósticos comunes y comparándolos con los resultados de los análisis genéticos. Además, es necesario localizar el resto de mutaciones responsables de las enfermedades hereditarias complejas, y la cooperación de los veterinarios, criadores y asociaciones de razas puede ayudar en gran medida a conseguirlo.

Los diversos análisis genéticos constituyen herramientas muy útiles que ayudan a los criadores a tomar decisiones sobre qué animales incluir en los esquemas de apareamiento. Sin embargo, la erradicación de mutaciones asociadas con enfermedades con alta prevalencia, como el HCM y el PKD, se debe realizar de forma lenta y progresiva, ya que la eliminación rápida de un gran número de animales puede llevar a otros efectos indeseables como el aumento de la endogamia. Las razas con tamaños poblacionales muy pequeños, como por ejemplo el korat, han aprendido a manejar las enfermedades hereditarias dentro de la raza y evitan cruzar dos gatos portadores. Seguramente, todas las mutaciones deletéreas puedan ser erradicadas con el tiempo, pero es necesario tomar buenas decisiones de cría y mantener el equilibrio con la diversidad de la población.

En la *Tabla I* se muestran las enfermedades de las que actualmente existe análisis de ADN, así como las razas a las que afectan. El diagnóstico genético para la mayoría de estas enfermedades está actualmente disponible en el Servicio de Genética de la Facultad de Veterinaria de Madrid (genetica@ucm.es).

Actualmente, se reconocen en torno a 60 razas felinas distintas, de las cuales algunas son poblaciones "naturales" y otras son el producto del cruzamiento entre esas poblaciones. A la hora de aplicar los análisis genéticos adecuados en función

TABLA I. PATOLOGÍAS HEREDITARIAS PARA LOS QUE EXISTE UN ANÁLISIS DE ADN DIAGNÓSTICO (JULIO 2014)

Enfermedades del gato		
Enfermedad	Gen	Razas afectadas
Atrofia retinal progresiva (PRA)	<i>CEP290</i>	Abisinio, somali, siames, colorpoint, oriental, balines, javanes
	<i>CRX</i>	
Atrofia muscular espinal (SMA)	<i>LIX1-LNPEP</i>	Maine coon
Cardiomiopatía hipertrófica (HCM)	<i>MYBPC3</i> [G93C]	Maine coon
	<i>MYBPC3</i> [C2460T]	Ragdoll
Deficiencia lipoprotein lipasa	<i>LPL</i>	DPC*
Deficiencia piruvato quinasa (DPK)	<i>PKLR</i>	Abisinio, somalí, bengalí, mau egipcio, la perms, maine coon, bosque de noruega, savana, siberiano, singapur, shorthair, longhair
Distrofia muscular	<i>DMD</i>	DPC*
Enfermedad del almacenamiento de glucógeno IV (GSDIV)	<i>GBE1</i>	Bosque de Noruega

Fibrodisplasia osificante progresiva	<i>ACVR1</i>	DPC*
GM1 Gangliosidosis	<i>GLB1</i>	Siames, korat
GM2 Gangliosidosis	<i>HEXB</i> (15bp del intrón)	Burmese
	<i>HEXB</i> (inv1467-1491)	DPC
	<i>HEXB</i> (C667T)	DPC (Japón)
	<i>HEXB</i> (C39del)	Korat
	<i>GM2A</i>	DPC*
Hemofilia B	<i>F9</i> (G247A)	DPC*
	<i>F9</i> (C1014T)	
Hiperoxaluria	<i>GRHPR</i>	DPC*
Manosidosis alfa	<i>LAMAN</i>	persa
Mucopolidosis II	<i>GNPTA</i>	DPC*
Mucopolisacaridosis I	<i>IDUA</i>	DPC*
Mucopolisacaridosis VI	<i>ARSB</i> (T1427C) ¹	Siamés
	<i>ARSB</i> (G1558A) ¹	
Mucopolisacaridosis VII	<i>GUSB</i>	DPC*
Niemann-Pick C	<i>NPC</i>	Persa
Polidactilia	<i>SHH</i> (A479G)	Maine coon, pixiebob
	<i>SHH</i> (G257C, A481T)	DPC*
Porfiria aguda intermitente	<i>HMBS</i> (842-844del)	Siamés
	<i>HMBS</i> (189dupT, G250A, C445T)	
Porfiria eritropoyética congénita	<i>UROS</i>	DPC*
Raquitismo resistente a vitamina D	<i>CYP27B1</i> (G223A, G731del, G637T)	DPC*
Riñón poliquístico (PKD)	<i>PKD1</i>	Persa, burmés, british shorthair, exóticos, scottish fold, burmillas, himalayas, cruces con persa

*Gato doméstico de pelo corto.

¹Ambas mutaciones no son prevalentes en la raza, restringiéndose a determinadas familias, por lo que no se aconseja su análisis rutinario por criadores o asociaciones.

de la raza, es muy útil conocer su origen y cuáles son las relaciones filogenéticas entre las razas. Independientemente de la disponibilidad de una prueba genética diagnóstica, esta información también puede ser muy útil para el veterinario clínico a la hora de barajar distintas etiologías que pueden ser similares entre razas con estrechas relaciones evolutivas entre ellas. En la *Tabla II* se muestran las razas que se han formado a partir de razas existentes y que, por tanto, podrían ser susceptibles de padecer los mismos desórdenes genéticos. Además, hay que tener en cuenta que los cruces que permiten las asociaciones de razas varían entre países, por lo que los análisis genéticos son ofrecidos libremente a las posibles razas en riesgo.

TABLA II. RELACIONES ENTRE RAZAS DE GATOS

Raza original	Razas derivadas
Abisinio	Somalí, Ocicat
Azul ruso	Nebelung
Birmano	Snowshoe
Burmés	Asiático, bombay, tiffanie, malayo, burmilla, singapur
Devon Rex ¹	Sphynx ¹
Manx	Cymric
Persa	Exótico, kashmir, himalaya, peke-faced, burmilla, british shorthair, american shorthair, scottish fold
Ragdoll	Ragamuffin
Siamés	Colorpoint, javanés, balinés, oriental, havana brown
Siamés x abisinio	Ocicat
Siamés x burmés	Tonkinés
Scottish fold	Highland fold (coupari)

¹Ambas razas han influido en su formación mutua.

Hay que tener en cuenta que si un gato tiene síntomas clínicos consistentes con una determinada enfermedad genética y la prueba de ADN da un resultado negativo, eso no quiere decir que el animal no tenga o pueda tener dicha enfermedad. Significa que no tiene una determinada mutación que la causa, pero puede tener otra variación aún no identificada que sea la causa en esa raza o individuo.

En conclusión, los análisis genéticos constituyen una herramienta diagnóstica importante para el veterinario, criador y dueño. Algunos caracteres son altamente deseables y los análisis genéticos pueden ayudar a los criadores a planificar los esquemas de cruzamiento, disminuyendo los costes y el exceso de producción de

gatos. En el caso de caracteres no deseables, los análisis genéticos pueden ser utilizados para prevenir enfermedades y potencialmente erradicarlas de la población. Las pruebas de ADN de caracteres hereditarios simples tienen un mayor poder predictivo sobre la presentación de los caracteres o desórdenes, pero a medida que progresan las herramientas genómicas y su aplicación en el gato, es previsible que un mayor número de análisis que determinan el riesgo de desarrollar una enfermedad sean cada vez más comunes.

RIÑÓN POLIQUÍSTICO (PKD)

El riñón poliquístico (PKD) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que afecta de forma importante a los gatos de raza persa, con un 30-38% de prevalencia a nivel mundial. Teniendo en cuenta que la raza persa es la más numerosa, el PKD se puede considerar la enfermedad hereditaria felina con mayor relevancia. También se encuentra comúnmente en las razas relacionadas con el persa, como el exótico. Esta patología se caracteriza por quistes renales pequeños, cerrados y llenos de líquido (*Figura 1*) que pueden ser detectados mediante ultrasonidos. Dichos quistes tienden a crecer y multiplicarse con el tiempo, impidiendo finalmente la función renal y provocando fallo renal fatal. En un gato afectado, los quistes están presentes al nacimiento, aunque son muy pequeños y no pueden ser diagnosticados por ultrasonidos hasta los 6 meses de edad. El número de quistes varía de un gato a otro, así como su tamaño y la tasa de crecimiento. Del mismo modo, algunos gatos con PKD presentan solo unos pocos quistes y nunca progresan a fallo renal, mientras que otros tienen una progresión de la enfermedad severa y rápida y sucumben por fallo renal en pocos años. Los signos clínicos de PKD a menudo se reconocen a partir de los 7 años de edad, aunque se haya diagnosticado mucho antes. Son similares a los de cualquier enfermedad renal: el gato bebe y

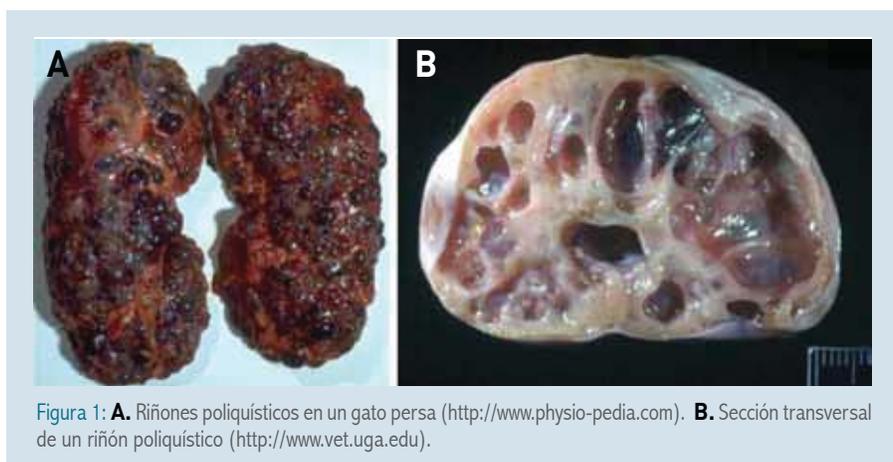


Figura 1: **A.** Riñones poliquísticos en un gato persa (<http://www.physio-pedia.com>). **B.** Sección transversal de un riñón poliquístico (<http://www.vet.uga.edu>).

orina más a menudo, disminuye su apetito y pierde peso, se producen náuseas y vómitos, y letargia. El tratamiento es paliativo, con la combinación de dieta, terapia de fluidos, y fármacos.

En 2004, se identificó la mutación causal de esta enfermedad en el gen *PKD1*, una transversión de C a A en el exón 29 que causa la incorporación de un codón stop, lo que da lugar a la producción de una proteína anormal a la que le faltan aproximadamente el 33% de los aminoácidos (Lyons et al. 2004). Desde su descubrimiento, no se ha identificado ningún gato homocigoto para la mutación, por lo que se considera que es letal en homocigosis en la etapa embrionaria.

La prueba de ADN para PKD tiene muchas ventajas sobre las pruebas de ultrasonidos, incluyendo la facilidad de recolección de las muestras (como todas las pruebas genéticas, con la cantidad de ADN recogida en un hisopo bucal es suficiente) y el poder realizarlo de forma precoz, antes de que el animal se reproduzca. Sin embargo, el test genético no puede predecir la severidad de la enfermedad y los ultrasonidos continúan siendo utilizados para monitorizar la progresión de la enfermedad y el posible sufrimiento del animal. Debido a los cruces con persa de otras muchas razas como el exótico, kashmir, himalaya, peke-faced, burmilla, british shorthair, american shorthair y scottish fold, en estas razas también está presente la mutación causal del PKD y se recomienda su análisis genético.

■ CARDIOMIOPATÍA HIPERTRÓFICA (HCM)

La cardiomiopatía hipertrófica (HCM) es la forma más común de enfermedad cardíaca en el gato doméstico y es hereditaria, por lo menos en algunas razas como maine coon y ragdoll. Se trata de una enfermedad miocárdica clínicamente heterogénea que se caracteriza por el incremento de la masa del ventrículo izquierdo debido a un incremento en el grosor de la pared (*Figura 2*) y la ausencia aparente de sobrecarga por presión o estímulo metabólico. Histológicamente se caracteriza por desajuste miofibrilar y miocítico.

En 2005, Meurs et al, después de identificar una reducción en la proteína cMyBP-C en el miocardio de gatos de la raza maine coon afectados por HCM en comparación con los controles, identificaron una mutación en el gen felino que codifica dicha proteína, *cardiac myosin binding protein C (MYBPC3)*. La mutación consiste en un cambio de G por C (*Figura 3*), que altera la conformación de la proteína y resulta en la disrupción del sarcómero. La mutación de ADN cambia el codón 31 de alanina a prolina (A31P). Aunque esta proteína parece no ser necesaria para la formación de los filamentos de miosina, podría necesitarse para su conformación normal, ya que sin un contenido normal de cMyBP-C, los filamentos sintéticos de miosina son más gruesos y largos y tienen un grosor heterogéneo. Los gatos afectados por esta mutación presentan fenotipos variables, desde moderadamente afectados hasta hipertrofia severa. Algunos gatos desarrollan fallo cardíaco congestivo y mueren súbitamente.

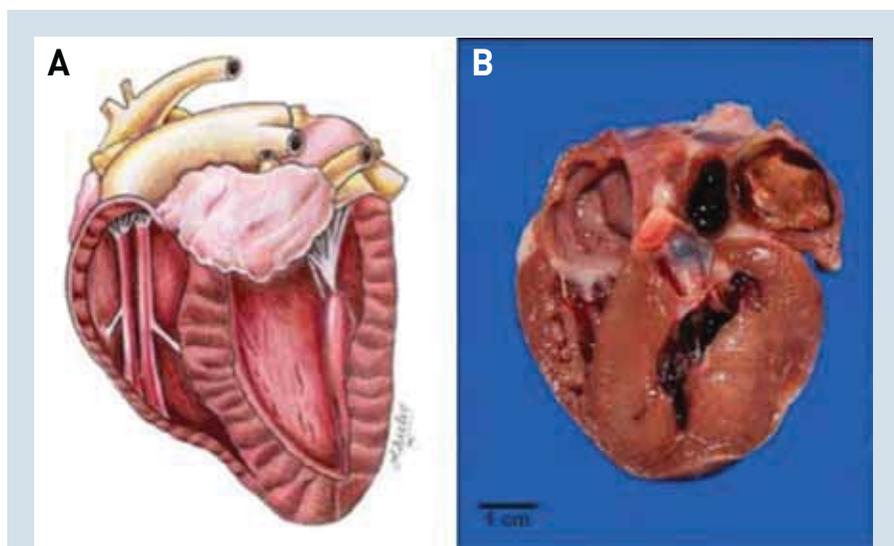


Figura 2: **A.** Representación de la sección transversal del corazón de un gato normal. **B.** Disección de un corazón de gato con cardiomiopatía hipertrófica (www.vetga.com.au).

En 2007, Meurs et al., localizaron la mutación responsable de esta enfermedad en la raza ragdoll, también en el gen *MYBPC3*. En este caso, se produce el cambio de arginina por triptófano en el codón 820 (R820W), lo que altera la estructura de la proteína. La raza Ragdoll no está relacionada con maine coon, y la mutación identificada se encuentra en un dominio de la proteína diferente, por lo que lo más probable es que esas mutaciones ocurrieran de forma independiente en vez de ser transmitidas por un ancestro común. La aparición de la enfermedad en ragdoll se produce de forma temprana en la mayor parte de los casos, en torno a los 15 meses de edad, a diferencia de los 5-7 años a los que se suele diagnosticar HCM en la población felina general.

Ambas mutaciones, tanto la de maine coon como la de Ragdoll, parecen mostrar heterogeneidad alélica. En el primer caso, los animales homocigotos para la mutación desarrollan una forma de la enfermedad de moderada a severa y la mayoría mueren a los 4 años de edad o antes, mientras que los heterocigotos evaluados en el estudio mostraban un engrosamiento mucho

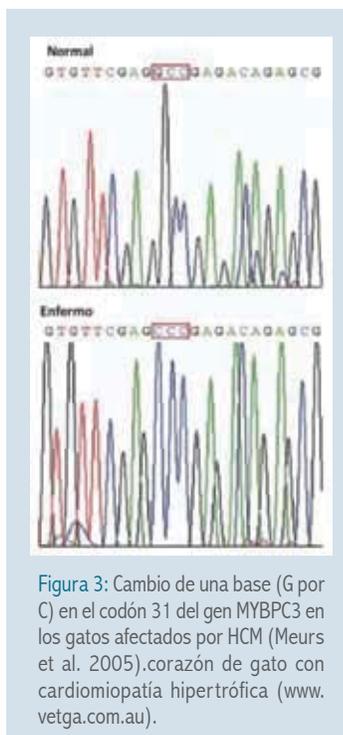


Figura 3: Cambio de una base (G por C) en el codón 31 del gen *MYBPC3* en los gatos afectados por HCM (Meurs et al. 2005). corazón de gato con cardiomiopatía hipertrófica (www.vetga.com.au).

más moderado de la pared del ventrículo y seguían vivos entre los 8 y 12 años de edad. En la raza Ragdoll, los gatos homocigotos para la mutación parecen desarrollar la enfermedad, en promedio, unos 18 meses antes que los heterocigotos.

La polémica en torno a la asociación de la mutación A31P de maine coon y la incidencia de HCM surgió en 2010 con el trabajo de Wess et al. Estos autores encontraron mediante análisis electrocardiográfico que en el 83% de los maine coon portadores de la mutación A31P (13 heterocigotos y 2 homocigotos mutados) la enfermedad no se había manifestado en torno a los 5 años y medio de edad. De los 12 maine coon con HCM, el 75% eran negativos para la mutación A31P. Las frecuencias alélicas no fueron significativamente diferentes entre los grupos fenotípicos, por lo que alegaron que los análisis genéticos no eran capaces de proporcionar información predictiva útil del pronóstico de la enfermedad.

Sin embargo, Lyons et al (2010) argumentaron que las diferencias en la edad de aparición, la expresión variable, la heterogeneidad de la enfermedad y la dificultad de su diagnóstico en fases tempranas eran las posibles causas de la discrepancia entre los genotipos para esas dos mutaciones y los fenotipos del trabajo de Wess et al (2010). Los datos muestran claramente que no todos los gatos con la mutación desarrollan HCM y que algunos gatos con HCM no tienen dicha mutación, por lo que la identificación de la variante de ADN debería ser considerada más un factor de riesgo que una causa directa de la enfermedad. En el caso del HCM, la ecocardiografía es el método más común y actualmente el único utilizado para detectar la enfermedad cardíaca en gatos (*Figura 4*); sin embargo, puede ser insuficiente para detectar las formas moderadas de HCM en gato y, por tanto, clasificarlos erróneamente como libres de la enfermedad. La presentación de HCM puede ser variable con respecto al grosor de la pared del ventrículo y no todos los cardiólogos utilizan una definición consistente de HCM, lo que es una complicación añadida a la hora de correlacionar los análisis genéticos con los resultados obtenidos con ultrasonidos. Las interpretaciones erróneas de los exámenes ultrasónicos pueden conducir a diferentes diagnósticos del estatus de la enfermedad.

En humanos, el HCM debido a mutaciones en el gen *MYBPC* tiene una progresión muy lenta y normalmente no se expresa hasta que el individuo tiene más de 50 años. En el caso de HCM en maine coon, también se puede desarrollar en gatos mayores, especialmente en el caso de gatos heterocigotos para la mutación y en hembras. La edad definitiva a la que un gato está libre de desarrollar HCM no se ha determinado de forma precisa. Solo los gatos con HCM severo muestran signos clínicos, aunque algunos individuos con una forma menos severa de la enfermedad pueden morir súbitamente.

En el caso de HCM en humanos, está claramente establecida la heterogeneidad genética (se han asociado 1000 mutaciones en 10 genes distintos), por lo que no hay razón para pensar que en gatos sea distinto. Aunque en gatos solo se han identificado estas dos mutaciones, otras razas que también desarrollan HCM, incluyendo bengalís, siberianos, devon rex, sphynx y cruces de razas, no tienen o tienen una frecuencia extremadamente baja de la mutación A31P o de la R820W. También hay

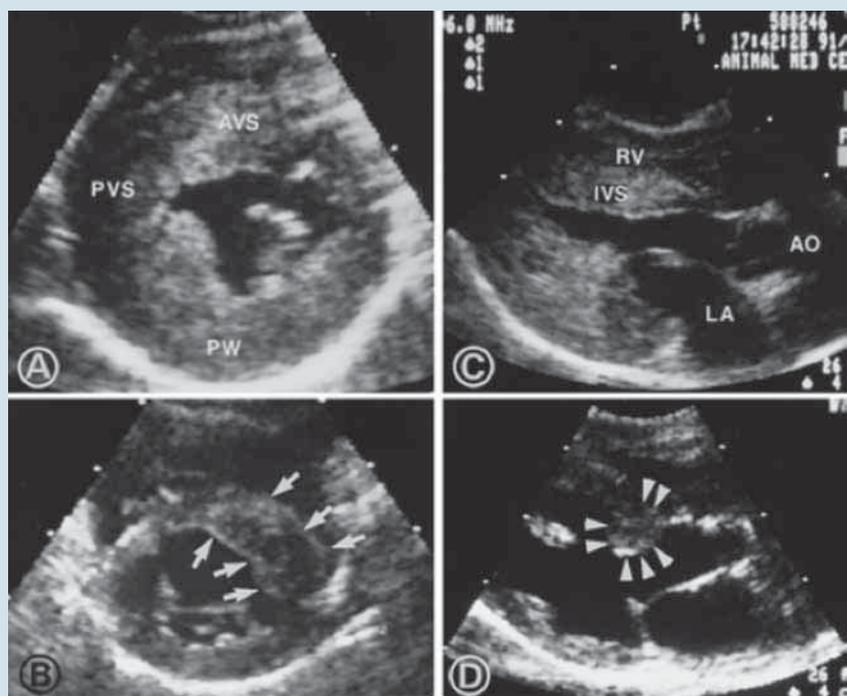


Figura 4: Ecocardiogramas en dos dimensiones mostrando distintos patrones de hipertrofia del ventrículo izquierdo en cuatro gatos con HCM: vistas paraexternales de eje corto **(A y B)** y eje largo **(C y D)**. **A.** implicación difusa del septum ventricular y las porciones contiguas de las paredes libres anterior y posterior mostradas a nivel del músculo papilar. **B.** Septum anterior y engrosamiento anterolateral de la pared libre (flechas). **C.** Engrosamiento homogéneo y simétrico del septo proximal y distal, así como de la pared libre posterior. **D.** Hipertrofia localizada del septo ventricular anterior basal (flechas). AO, aorta; AVS, septo ventricular anterior; IVS, septo interventricular; LA, atrio izquierdo; PVS, septo ventricular posterior; RV, ventrículo derecho (Fox et al. 1995).

maine coon que no tienen la mutación A31P y desarrollan la enfermedad. Todos estos datos apuntan a la existencia de al menos una mutación causal más de HCM.

En conclusión, la mutación A31P descrita en la raza maine coon se puede considerar un factor de riesgo que predispone al individuo a desarrollar HCM y no tiene por qué ser suficiente para causar la enfermedad. A la hora de determinar si un gato está libre clínicamente de la enfermedad, hay que tener en cuenta que existen otros factores como la variación en la edad de aparición, la penetrancia incompleta, la expresión variable, la heterogeneidad de la enfermedad o el complejo diagnóstico ecocardiográfico, que complican la evaluación del estado cardíaco y su futura evolución.

■ ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (SMA)

Las atrofas musculares espinales (SMAs) son un grupo heterogéneo de desórdenes que varían en severidad clínica, desde la muerte a edades tempranas hasta la aparición de debilidad moderada en la edad adulta, pero todas se caracterizan por la atrofia neurogénica del músculo debido a la degeneración de las neuronas motoras inferiores de la médula espinal. En el caso del gato, el tipo de SMA detectado en la raza maine coon es autosómico recesivo, de aparición juvenil, cursando con atrofia muscular esquelética y debilidad en torno a las 12 semanas de edad debido a la pérdida de neuronas. Los gatos afectados muestran inestabilidad progresiva con anomalías en el paso y la postura, atribuibles a la debilidad simétrica y la atrofia de los músculos proximales. La atrofia muscular es evidente histológicamente desde los 3 meses y se vuelve palpable a los 5 meses de edad. Con el tiempo se ven afectados músculos más alejados. Entre los 5 y 6 meses tienen los cuartos traseros demasiado débiles para poder saltar y normalmente aterrizan con torpeza. Los gatitos afectados pueden tener también sensibilidad al roce en la espalda, intolerancia al ejercicio y dificultad respiratoria. Los cambios musculares se relacionan con la pérdida de las neuronas espinales inferiores y los axones de las raíces de los cuernos vertebrales ventrales, pero los gatos afectados sobreviven hasta una edad adulta avanzada y permanecen cognitivamente normales. Después de un período inicial de rápida pérdida de función, la progresión del desorden se ralentiza o estanca con atrofia muscular, debilidad y movilidad variables. Aunque los síntomas son progresivos, la enfermedad no es dolorosa o fatal, y los gatos comen y juegan normalmente. Tampoco presentan incontinencia. Sin embargo, es incapacitante y los gatos afectados requieren cuidados especiales durante toda su vida.

Fyfe et al (2006) asociaron esta enfermedad en gatos con el gen limb expression 1 (*LIX1*), con una expresión elevada en neuronas pero del que todavía se desconoce su función. Este gen está incluido en una deleción de ~140-kb del cromosoma felino 1. A pesar de que no se conoce la función de *LIX1*, su estructura secundaria es compatible con su papel en el metabolismo del ARN. Su expresión se restringe al sistema nervioso central, primordialmente a las neuronas motoras espinales, lo que explica la restricción del SMA felino a ese tejido.

Los puntos de ruptura de la deleción de ~140-kb se encuentran en el intrón 3 de *LIX1* y el intrón 1 del gen *LNPEP*. *LIX1* y *LNPEP* se transcriben desde cadenas opuestas, perdiéndose los exones 4-6 de *LIX1* y todos excepto el exón 1 de *LNPEP*. El gen *LNPEP* es bien conocido y, por su función y patrones de expresión, es poco probable que cause la enfermedad SMA, por lo que estos autores sugieren que es el efecto de la pérdida de *LIX1* el que desencadena la enfermedad. Dos copias de la secuencia corta AGTTTA flanquean los sitios de la deleción, lo que es compatible con un mecanismo de deleción por recombinación no homóloga.

Mediante la utilización de un análisis de ADN se puede detectar la mutación directamente a cualquier edad, lo que ofrece la posibilidad de distinguir no solo entre individuos enfermos y sanos, sino también identificar los individuos portadores clínicamente sanos. Esta es una información esencial para controlar la enfermedad

ya que los portadores pueden propagarla al no poder ser identificados mediante diagnóstico clínico.

■ ATROFIA RETINAL PROGRESIVA (PRA)

Una mutación en el gen *CEP290* ha sido asociada con la incidencia de atrofia retinal progresiva (PRA), segregando de forma autosómica recesiva y dando lugar a una degeneración de fotorreceptores (rdAc) tardía. Se trata de un cambio de T por G en el intrón 50 que crea un sitio de splicing, que resulta en la inserción de 4 bases y un cambio en el marco de lectura del ARN mensajero, lo que introduce un codón stop prematuro (Menotti-Raymond et al. 2007).

Los gatos afectados por PRA tienen una visión normal al nacimiento pero desarrollan cambios fundoscópicos (Figura 5) en torno al año y medio o dos años de edad. Los cambios morfológicos se observan inicialmente en los fotorreceptores bastones en torno a los 5-8 meses, mostrando una marcada vacuolización en la parte basal del segmento externo de los bastones. Los conos también acaban siendo afectados y la degeneración total de los fotorreceptores y la ceguera se observan en la etapa final, normalmente entre los 3-5 años de edad. Se han identificado algunos gatos con la forma subclínica de la enfermedad, aunque en general las evaluaciones clínicas han demostrado una alta concordancia entre la incidencia de PRA y el genotipo homocigoto de la mutación en el gen *CEP290*.

Esta mutación fue descrita inicialmente en la raza abisinio, en la que actualmente se detecta con una frecuencia relativamente baja en las poblaciones de Suecia (14%) y Estados Unidos (7%). En la raza somalí en Suecia también se ha detectado con una frecuencia del 14%. Aunque inicialmente la prevalencia en las poblaciones suecas de abisinio era mucho mayor (en torno al 45% hace 25 años), este es un ejemplo de los beneficios de aplicar esquemas de apareamiento que previenen la transmisión de desórdenes hereditarios, consiguiendo su reducción hasta el 14% actual. En un estudio posterior, llevado a cabo por el mismo grupo de investigación, se encontró una amplia distribución del alelo mutado en 16 de las 43 razas estudiadas, exhibiendo una alta frecuencia en las poblaciones de siamés de Norte América y Europa (~33%). Sin embargo, el alelo mutado solo se ha detectado en las poblaciones de siamés moderno (cabeza triangular) y no en las tradicionales (cabeza redondeada), lo que se puede deber a un efecto fundador dentro de esa línea de siamés, que es la que se utiliza en exposiciones, o podría estar ligado al

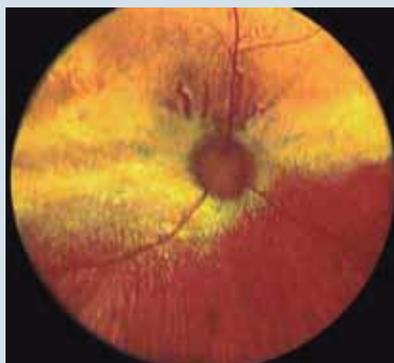


Figura 5: Fotografía del fondo de ojo de un gato siamés de 8 años homocigoto para la mutación de PRA en el gen *CEP290*. La enfermedad está en un estadio avanzado de degeneración retinal, con cambios generalizados en el color de la retina, hiper-reflexia en la parte central y atenuación vascular generalizada (Menotti-Raymond et al. 2010).

fenotipo de cabeza triangular. Las altas frecuencias del alelo mutado en el abisinio y el siamés, sugieren que la mutación se originó en una de esas razas y, teniendo en cuenta las prácticas de cría y las frecuencias alélicas en otras razas, parece que su origen más probable es el abisinio. Esta raza ha influido en la creación de varias razas modernas y, la presencia de la mutación en el siamés, refleja la realización de cruces entre ambas razas.

El hecho de que el PRA no haya sido detectado antes en todo el rango de razas a las que afecta, junto con la relativamente alta frecuencia detectada en el siamés y el grupo de razas relacionadas con él, refleja la gran capacidad de los gatos para adaptarse a la discapacidad visual. Los gatos de raza a menudo son mantenidos dentro de casa, en ambientes cerrados, y no se les permite salir al exterior. Dada la lenta progresión de esta enfermedad, por lo general varios años, los gatos afectados aprenden a adaptarse a su pérdida progresiva de visión y a los dueños les resulta difícil reconocer los síntomas de ceguera, ya que dentro de casa pueden maniobrar con soltura. Además, la exploración del reflejo pupilar a la luz con instrumental convencional es positiva en los gatos afectados hasta que la enfermedad está muy avanzada.

La colaboración de los veterinarios y criadores, y la disponibilidad de un análisis genético diagnóstico que permite el genotipado de los animales de las razas con alta prevalencia de la enfermedad, permitirán reducir o eliminar esta condición en las razas afectadas mediante la correcta planificación de los cruzamientos.

DEFICIENCIA DE PIRUVATO QUINASA (DPK)

La deficiencia de piruvato quinasa (DPK) produce una anemia hemolítica hereditaria que ha sido inicialmente descrita en el abisinio y Somalí, así como en gatos domésticos de pelo corto. La enfermedad se produce como consecuencia de una mutación en el gen *PKLR* que codifica la enzima reguladora glicolítica piruvato quinasa. Se producen múltiples isoenzimas específicas de distintos tejidos por procesado diferencial del ARN mensajero. La mutación produce una disminución en la longitud de la piruvato quinasa eritrocítica que da lugar a anemia.

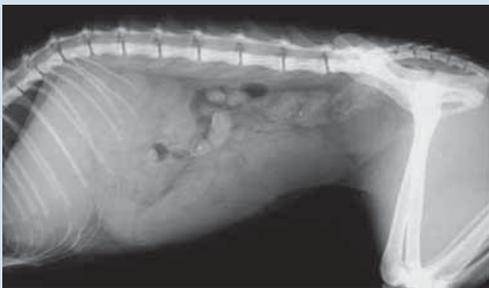


Figura 6: Radiografía abdominal de un gato somalí con deficiencia de piruvato quinasa mostrando esplenomegalia masiva (vetbook.org).

Los signos clínicos más comunes incluyen, además de anemia hemolítica crónica e intermitente, letargia severa, diarrea, membranas mucosas pálidas, debilidad, pérdida de apetito y peso, pelo de mala calidad, ictericia y ensanchamiento abdominal con esplenomegalia (Figura 6). La bioquímica puede revelar anemia, recuento de reticulocitos aumentado, hiperglobulinemia, hiperbilirrubinemia y enzimas hepáticas aumentadas.

En gatos, esta enfermedad tiene un modo de herencia autosómico recesivo con una gran variabilidad en la edad de aparición, entre los 6 meses y 5 años, y en la severidad de los síntomas clínicos, con gatos que mueren o requieren eutanasia mientras otros mantienen una calidad de vida aceptable. En 2012, Grahn et al localizaron una mutación puntual en la posición 304 del intrón 5 del gen *PKLR* que se asociaba con la incidencia de DPK en gatos abisinios y Somalís. Esta mutación, una transición de G a A, se encuentra 53 nucleótidos por encima del sitio de *splicing* del exón 6. Está asociada con un cambio en el marco de lectura que conduce a la incorporación de un codón stop prematuro en la posición aminoacídica 248 en el exón 6, resultando en la pérdida del 57% de la proteína madura. El mecanismo mediante el cual esta mutación produce un *splicing* erróneo de los exones 5 y 6 todavía no se conoce. Se estima que la actividad de la piruvato quinasa en los eritrocitos de los gatos portadores de esta mutación es el 50% cuando se compara con los individuos normales, por lo que su frecuencia en un amplio número de poblaciones puede sugerir una ventaja selectiva para los gatos con la mutación, como resistencia a parásitos transmitidos a través de la sangre.

La frecuencia de esta mutación en más de 14.000 gatos europeos y americanos pertenecientes a 38 razas y a gatos sin raza fue del 6,3%. Se recomienda la realización del análisis genético para esta enfermedad en las razas abisinio, somalí, bengalí, mau egipcio, la perms, maine coon, bosque de noruega, savana, siberianos y singapur, así como; los cruces que utilicen alguna de estas razas. Debido a la naturaleza episódica, moderada y subclínica del proceso en ciertos gatos, es posible que en algunos casos la enfermedad haya pasado desapercibida a los dueños y por eso no se han descrito casos clínicos en ciertas razas como bengalí y singapur. Además, parece haber otros factores implicados en la aparición del proceso, como el estrés y el nivel de actividad. Por lo que la presencia de esta mutación debe entenderse como un factor de riesgo de desarrollar la enfermedad, sin que su presencia en homocigosis sea suficiente para desencadenar signos clínicos.

■ GANGLIOSIDOSIS

La gangliosidosis GM1 es una enfermedad hereditaria neurodegenerativa fatal que está causada por la deficiencia de β -D-galactosidasa lisosomal, que conduce a la acumulación de gangliósido GM1 sin degradar. La mutación responsable de esta enfermedad en el gato fue localizada por Martin et al. (2008) y se define como una sustitución de G por C en la posición 1448 en el exón 14 del gen β -galactosidasa (*GLB1*), lo que resulta en una sustitución aminoacídica de arginina por prolina (R483P). La gangliosidosis GM1 fue descrita por primera vez en la raza siamés y posteriormente en korat, que deriva de la anterior. La edad de aparición de los síntomas neurológicos en los gatos afectados se produce en torno a los 3 meses y medio de edad, con un ligero temblor de la cabeza o las extremidades. A medida que progresa la enfermedad, adquieren dismetría y dificultades al andar, con ceguera y ataques de tipo epiléptico en las fases terminales de la enfermedad, en torno a los 9-10 meses de edad.

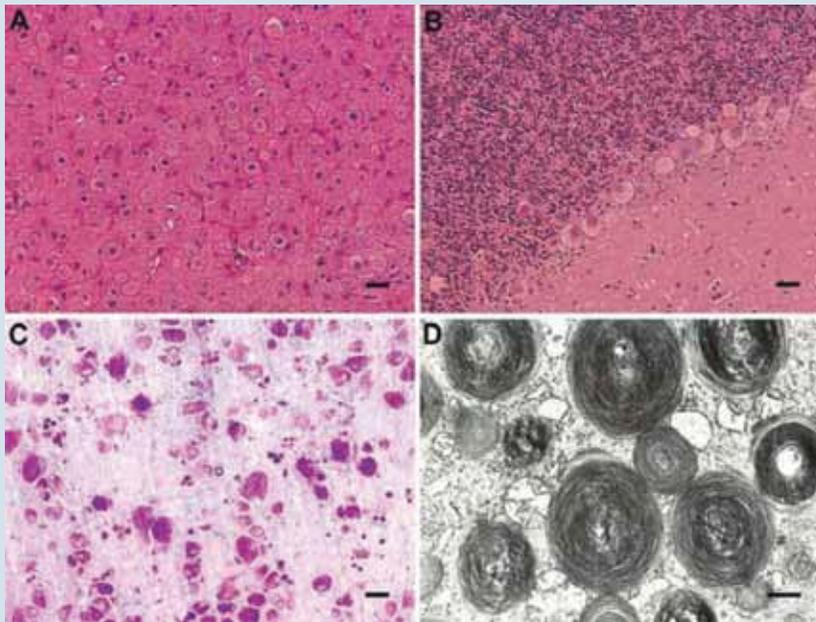


Figura 7: Histopatología de un cerebro afectado por GM2 gangliosidosis. Las neuronas hinchadas son evidentes en el córtex cerebral **(A)** y el cerebelo **(B)** de los gatos afectados tras la tinción con Hematoxilina-Eosina. También se pueden ver astrocitos reactivos adyacentes a las neuronas. **C.** Material de almacenamiento con ácido siálico en las neuronas del córtex cerebral evidenciado en secciones congeladas de cerebro teñidas con ácido peryódico de Schiff. **D.** La imagen con microscopio de transmisión de electrones del córtex cerebral de gatos afectados, revela cuerpos membranosos citoplasmáticos característicos causados por la acumulación de material gangliósido en los lisosomas hipertrofiados (Martin et al. 2005).

La gangliosidosis GM2 es una patología autosómica recesiva del almacenamiento lisosómico fatal, de progresión neuropática, causado por una deficiencia de actividad β -N-acetylhexosaminidasa. Esta enzima lisosomal es responsable de la eliminación del residuo terminal de N-acetil-galactosamina del gangliósido GM2. La correcta actividad hexosaminidasa requiere de la acción coordinada de tres proteínas distintas, un activador GM2 no hidrolítico y dos subunidades hidrolíticas, α y β . Estas subunidades se combinan para formar las dos isoenzimas hexosaminidasas principales, cada una con su propio sustrato, HexB ($\beta\beta$) o HexA ($\alpha\beta$). Por tanto, defectos en cualquiera de estas proteínas causa GM2 gangliosidosis, acumulando gangliósido GM2 en los lisosomas de las neuronas afectadas (Figura 7D), lo que conduce a la ralentización progresiva y el deterioro incurable del sistema nervioso central.

Los gatos afectados desarrollan un deterioro progresivo del sistema nervioso central que comienza con ataxia y temblores en torno a los 14 meses de edad. A medida que la enfermedad progresa, el animal va perdiendo coordinación, tienen dificultad

para andar y comer y presenta una reacción de alarma exagerada a los sonidos agudos. En las etapas más avanzadas de la enfermedad, los animales se vuelven ciegos y requieren ser alimentados a mano.

El tejido nervioso de los gatos enfermos exhibe anormalidades histopatológicas que incluyen neuronas dilatadas (*Figuras 7A, B*) y cuerpos membranosos citoplasmáticos (*Figura 7D*) que aparecen en todas las regiones del sistema nervioso. Estas neuronas presentan un gran acúmulo de ácido siálico (*Figura 7C*). Adicionalmente, hay un incremento variable tanto de la macro como de la microglia en la materia gris y blanca. En la materia blanca se detectan lesiones degenerativas que contienen numerosos axones dilatados, a menudo conteniendo macrófagos, los cuales se encuentran también en numerosas localizaciones perivasculares, afectando severamente a los nervios ópticos.

El gato destaca por el número y variedad de mutaciones que se han descrito como causa de la gangliosidosis GM2. Las mutaciones patógenas incluyen: i) la delección de 4 pares de bases en el gen activador de la proteína GM2 (*GM2A*) que se ha descrito en el gato doméstico de pelo corto (Martin et al. 2005). ii) Una inversión de 25 pares de bases en el extremo 3' de la región codificante del gen *HEXB* (inv1467-1491), que produce la incorporación de un codón stop prematuro y afecta también al gato doméstico de pelo corto (Martin et al. 2004). iii) La delección de una C en la posición 39 del exón 1 del gen *HEXB*, dando lugar también a la terminación prematura de la proteína ha sido descrita en la raza Korat (Muldoon et al. 1994). iv) Una mutación sin sentido¹ en el exón 7 del mismo gen *HEXB* (C667T) con el mismo efecto de incorporación prematura de un codón stop y descrita en las poblaciones de gato doméstico de pelo corto de Japón (Kanae et al. 2007). v) Finalmente, una delección de 15 pares de bases en el extremo 3' del intrón 11 del gen *HEXB* que incluye un sitio de *splicing*, lo que da lugar a la delección de 91 pares de bases que corresponden al exón 12 entero en el ARN mensajero (Bradbury et al. 2009).

No hay una cura para las gangliosidosis y el tratamiento es paliativo, variando en función de los síntomas presentes. Aunque algunos de los síntomas pueden ser aliviados por el veterinario, en muchos casos no existe un tratamiento para ellos. Los análisis genéticos descritos para cada raza permiten la detección temprana del estatus de portador y enfermo, y ayudan a realizar una correcta planificación de los esquemas de cruzamientos para conseguir la eliminación progresiva de la enfermedad en las poblaciones afectadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bradbury AM, Morrison NE, Hwang M, et al. Neurodegenerative lysosomal storage disease in European Burmese cats with hexosaminidase beta-subunit deficiency. *Mol Genet Metab* 97. 2009; 53-9.

¹ Indica un polimorfismo que genera la aparición de un codón stop o de terminación.

2. Fox PR, Liu SK, Maron BJ. Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy. An animal model of human disease. *Circulation* 92. 1995; 2645-51.
3. Fyfe JC, Menotti-Raymond M, David VA, et al. An approximately 140-kb deletion associated with feline spinal muscular atrophy implies an essential LIX1 function for motor neuron survival. *Genome Res* 16. 2006; 1084-90.
4. Grahn RA, Grahn JC, Penedo MC, et al. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency mutation identified in multiple breeds of domestic cats. *BMC Vet Res* 8. 2012; 207.
5. Kanae Y, Endoh D, Yamato O, et al. Nonsense mutation of feline beta-hexosaminidase beta-subunit (HEXB) gene causing Sandhoff disease in a family of Japanese domestic cats. *Res Vet Sci* 82. 2007; 54-60.
6. Lyons LA, Biller DS, Erdman CA, et al. Feline polycystic kidney disease mutation identified in PKD1. *J Am Soc Nephrol* 15. 2004; 2548-55.
7. Lyons LA. Feline genetics: clinical applications and genetic testing. *Top Companion Anim Med* 25. 2010; 203-12.
8. Martin DR, Cox NR, Morrison NE, et al. Mutation of the GM2 activator protein in a feline model of GM2 gangliosidosis. *Acta Neuropathol* 110. 2005; 443-50.
9. Martin DR, Krum BK, Varadarajan GS, et al. An inversion of 25 base pairs causes feline GM2 gangliosidosis variant. *Exp Neurol* 187. 2004; 30-7.
10. Martin DR, Rigat BA, Foureman P, et al. Molecular consequences of the pathogenic mutation in feline GM1 gangliosidosis. *Mol Genet Metab* 94. 2008; 212-21.
11. Menotti-Raymond M, David VA, Schaffer AA, et al. Mutation in CEP290 discovered for cat model of human retinal degeneration. *J Hered* 98. 2007; 211-20.
12. Meurs KM, Sanchez X, David RM, et al. A cardiac myosin binding protein C mutation in the maine coon cat with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet* 14. 2005; 3587-93.
13. Meurs KM, Norgard MM, Ederer MM et al. A substitution mutation in the myosin binding protein C gene in ragdoll hypertrophic cardiomyopathy. *Genomics* 90. 2007; 261-4.
14. Muldoon LL, Neuwelt EA, Pagel MA, et al. Characterization of the molecular defect in a feline model for type II GM2-gangliosidosis (Sandhoff disease). *Am J Pathol* 144. 1994; 1109-18.
15. Wess G, Schinner C, Weber K, et al. Association of A31P and A74T polymorphisms in the myosin binding protein C3 gene and hypertrophic cardiomyopathy in maine coon and other breed cats. *J Vet Intern Med* 24. 2010; 527-32.



Servicio de Genética

Facultad de Veterinaria

Universidad Complutense de Madrid

Análisis de ADN

Coloración de capas

Patologías hereditarias

¿Para qué es
útil la
genética?

Sexado

Pedigrí genético

Origen racial

Tipo de pelo

genetica@ucm.es
www.ucm.es/genetvet
91 394 3758



UNE EN ISO 9001:2015
Approval
Certificate No: SGI 6017191