



Evaluación de la prevalencia de la variante del gen PDK4 en una población de Doberman Pinscher de Argentina y su asociación con el desarrollo de cardiomiopatía dilatada.

Arizmendi, A.^{1,2,3}; **Batista P.R.**^{2,3}; Re, N.²; Barrera Chiantelassa, P.²; Rudd Garcés, G.^{1,3}; Giovambattista G.^{1,3}
¹Institute of Veterinary Genetics (IGE VET), Faculty of Veterinary Sciences, National University of La Plata (FCV-UNLP), ²Cardiology Service, FCV-UNLP, ³CONICET, Argentina. analiazrizmendi.mv@gmail.com

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

- La cardiomiopatía dilatada (CMD) en el Doberman Pinscher (DP) es una enfermedad poligénica, heredada como un rasgo autosómico dominante con penetrancia incompleta.
- Se asoció el desarrollo de CMD con una deleción de 16 pares de bases (16-pb) en el gen de la piruvato deshidrogenasa quinasa, isoenzima 4 (PDK4) en una población de DP de Estados Unidos (1), no así en Europa (2).
- Los objetivos de este estudio fueron estimar la prevalencia de la variante del gen PDK4 y determinar su asociación con el desarrollo de CMD en una cohorte de DP de Argentina.

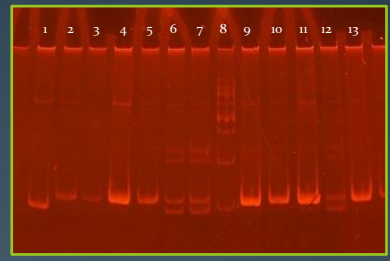


Figura 1: Electroforesis en gel de agarosa al 1%. Homocigota variante 16-bp del (línea 1), heterocigotas (líneas 6,7,12), homocigota salvaje (líneas 2-5, 9-11,13), PM (línea 8).

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales:

- **Prevalencia de la variante PDK4 16-pb del:** 134 DP (58 machos, 76 hembras), entre 4-15 años de edad.
- **Grupos para el estudio de asociación:**
 - CMD: n=20, ≥4 años, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo ≥49 mm y diámetro sistólico del ventrículo izquierdo ≥42 mm.
 - Control: n=45, ≥7 años, sin hallazgos clínicos, eléctricos ni morfológicos.

Análisis de las muestras:

- Se obtuvieron amplicones de 210pb para el alelo salvaje (ins) y 194pb para el alelo mutado (del) a partir de PCR, y posteriormente se secuenciaron los fragmentos obtenidos (Fig. 1 & 2).

Análisis estadístico:

- Se utilizó la prueba exacta de Fisher con la función odds ratio del paquete de herramientas de R.
- Se estableció la significancia en $P < 0,05$.

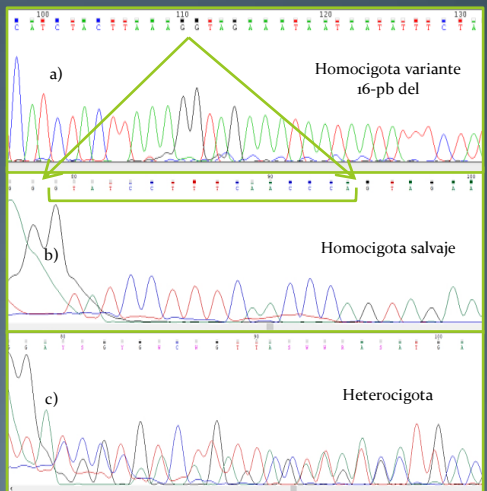


Figura 2: Secuenciación parcial de ADN del gen PDK4, comparando los 3 genotipos: a) homocigota variante 16-pb del, b) homocigota salvaje, c) heterocigota. Las flechas muestran la deleción de la secuencia en el alelo 16-pb del.

Tabla 1: Número de animales detectado para cada genotipo del gen PDK4.

Genotipo	Total
Homocigota salvaje	96
Heterocigota	36
Homocigota variante 16-pb del	2
Total	134

Tabla 2: Frecuencias génicas estimadas para los grupos Control y CMD.

Alelo / Condición	Control	CMD	Total
Alelo salvaje	71	33	104
Alelo variante 16-pb del	19	7	26
Total	90	40	130

RESULTADOS

- Se observó una frecuencia del alelo mutado de 0,15 (+/- 0,11-0,20; tabla 1).
- Ambos alelos fueron observados tanto en el grupo CMD como en el grupo control (tabla 2).
- No se encontró asociación entre la variante 16-pb del en el gen PDK4 y el desarrollo de la enfermedad ($P=0,83$; $OR=1$; tabla 2).

CONCLUSIONES

- No se evidenció asociación entre la variante (16-pb del) del gen PDK4 informada y el desarrollo de CMD en la población de DP de Argentina. Dichos hallazgos están en línea lo reportado en la población de DP europeos y contrasta con lo reportado para la población estadounidense.
- La prevalencia del alelo con la deleción de 16-pb fue menor(15%) que la descripta tanto en las poblaciones de DP estadounidenses (36%) como europeas (16%).

1-Meurs KM, Lahmers S, Keene BW, White SN, Oyama MA, Mauceli E, Lindblad-Toh K. A splice site mutation in a gene encoding for PDK4, a mitochondrial protein, is associated with the development of dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. Hum Genet 2012; 131:1319-25.
 2-Owczarek-Lipska M, Mausberg TB, Stephenson H, Dukas-McEwan J, Wess G, Leeb T. A 16-bp deletion in the canine PDK4 gene is not associated with dilated cardiomyopathy in a European cohort of Doberman Pinschers. Anim Genet 2013; 44:239.