



## AVANÇOS GENÉTICOS E TERAPÊUTICOS NA CARDIOMIOPATIA DILATADA: ESTUDOS CANINOS E IMPLICAÇÕES TRANSLACIONAIS PARA A MEDICINA HUMANA

Genetic and Therapeutic Advances in Dilated Cardiomyopathy:  
Canine Studies and Translational Implications for Human Medicine

ISSN: 2178-7514

Vol. 16 | N.º. 2 | Ano 2024

Jamile Alves Oliveira Pereira<sup>1</sup>, Juliana Alves Oliveira Pereira<sup>2</sup>

### RESUMO

A cardiomiopatia dilatada (CMD) é uma condição cardíaca grave, caracterizada pelo aumento das câmaras cardíacas e redução da contratilidade miocárdica, levando a disfunção sistólica. A CMD é uma das principais causas de insuficiência cardíaca congestiva em humanos e cães, apresentando etiologias diversas, como fatores genéticos, inflamatórios, tóxicos e metabólicos. Esta revisão investiga o papel das abordagens genéticas e terapêuticas na CMD canina e examina a translacionalidade dessas descobertas para o tratamento de doenças cardíacas em humanos. A metodologia seguiu o formato PICo (Problema, Fenômeno de interesse e Contexto), focando na genética da CMD em cães, o impacto de variantes genéticas e terapias celulares, e comparando essas condições com doenças cardíacas humanas. A seleção dos artigos seguiu as etapas do Prisma, incluindo identificação, seleção, elegibilidade e inclusão. Os estudos analisados revelaram avanços significativos na compreensão da CMD em cães, destacando novos conhecimentos através de pesquisas genômicas e terapêuticas. A identificação de variantes genéticas específicas foi associada à CMD em cães jovens, indicando um potencial papel genético na doença. Terapias com células derivadas de tecido miocárdico mostraram melhorias na função cardíaca e segurança na aplicação em modelos caninos. Terapias inovadoras demonstram potencial na melhoria da função cardíaca em modelos caninos. A aplicação translacional dessas descobertas pode promover avanços no tratamento da CMD em humanos, melhorando a qualidade de vida e prognóstico dos pacientes. A integração contínua de estudos genéticos, terapêuticos e clínicos é essencial para enfrentar os desafios da CMD de maneira abrangente e eficaz, beneficiando ambas as espécies.

**Palavras-chave:** Cardiomiopatia Dilatada; Genética; Terapia Genética; Ciência Translacional Biomédica; Insuficiência Cardíaca.

### ABSTRACT

Dilated cardiomyopathy (DCM) is a severe cardiac condition characterized by the enlargement of cardiac chambers and reduced myocardial contractility, leading to systolic dysfunction. DCM is a leading cause of congestive heart failure in both humans and dogs, with diverse etiologies such as genetic, inflammatory, toxic, and metabolic factors. This review investigates the role of genetic and therapeutic approaches in canine DCM and examines the translational potential of these findings for treating human heart diseases. The methodology followed the PICo format (Problem, Phenomenon of Interest, and Context), focusing on the genetics of DCM in dogs, the impact of genetic variants and cell therapies, and comparing these conditions with human heart diseases. Article selection followed the Prisma stages, including identification, screening, eligibility, and inclusion. The analyzed studies revealed significant advances in understanding DCM in dogs, highlighting new insights through genomic and therapeutic research. The identification of specific genetic variants was associated with DCM in young dogs, indicating a potential genetic role in the disease. Therapies using tissue-derived myocardial cells showed improvements in cardiac function and safety in canine models. Innovative therapies demonstrate potential in enhancing cardiac function in canine models. The translational application of these findings could advance DCM treatment in humans, improving patient quality of life and prognosis. The continuous integration of genetic, therapeutic, and clinical studies is essential to comprehensively and effectively address DCM challenges, benefiting both species.

**Keywords:** Dilated Cardiomyopathy; Genetics; Gene Therapy; Biomedical Translational Science; Heart Failure.

1 - Universidade Federal do Semi-Árido  
2 - Unifacisa

### Autor de correspondência

Jamile Alves Oliveira Pereira<sup>1</sup>

jamile03@gmail.com

DOI:

## INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia dilatada (CMD) representa uma condição cardíaca grave e progressiva, caracterizada pelo aumento das câmaras cardíacas e pela redução da contratilidade miocárdica, levando a uma disfunção sistólica comprometedora. Tanto em humanos quanto em cachorros, essa doença impõe significativos desafios clínicos e impactos na qualidade de vida dos pacientes.

No contexto humano, a CMD é uma das principais causas de insuficiência cardíaca congestiva, afetando milhares de indivíduos globalmente. Sua etiologia pode ser variada, incluindo fatores genéticos, doenças inflamatórias, toxinas e distúrbios metabólicos. A progressão da doença geralmente resulta em sintomas como dispneia, fadiga e edema, com uma alta taxa de morbidade e mortalidade associada.

Em cães, a CMD é uma das cardiopatias mais comuns, especialmente em raças predispostas como Doberman Pinschers, Dogues Alemães e Cocker Spaniels. Assim como em humanos, a doença canina apresenta um padrão de dilatação ventricular e disfunção contrátil, levando a sintomas como intolerância ao exercício, ascite e até mesmo episódios de insuficiência cardíaca aguda.

De acordo com Gaar-Humphreys et al.<sup>1</sup>, a cardiomiopatia dilatada em cães tem uma base genética complexa, envolvendo múltiplos genes e interações genéticas. Além disso, os cães apresentam semelhanças fisiológicas e genéticas com os humanos, o que os torna um modelo relevante

para estudar doenças cardíacas. Os autores pesquisa também ressaltaram a importância de compreender a progressão da doença em cães para desenvolver novas abordagens terapêuticas tanto para cães quanto para humanos.

Este artigo explora o papel crucial das abordagens genéticas e terapêuticas na CMD canina e examina como essas descobertas podem ser translacionadas para o tratamento de doenças cardíacas em humanos. A investigação colaborativa entre medicina humana e veterinária é essencial para avançar no tratamento médico e cirúrgico e desenvolver estratégias preventivas eficazes.

## METODOLOGIA

Esse estudo é uma revisão sistemática que investiga “Qual é o papel das abordagens genéticas e terapêuticas em cães com cardiomiopatia dilatada, e como essas descobertas podem ser translacionadas para o tratamento de doenças cardíacas em humanos?”. A estratégia de busca aplicada segue o formato PICO (Problema, Fenômeno de interesse e Contexto), explorando a genética da cardiomiopatia dilatada em cães (‘P’), o impacto de variantes genéticas e terapias celulares (‘I’), e comparando essas condições com doenças cardíacas humanas (‘Co’).

A escolha dos artigos seguiu as etapas de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão conforme a recomendação Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Prisma)<sup>2</sup>.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa inicial retornou 199 artigos distintos, dos quais 113 excluídos na fase de identificação por duplicidade ou por não disponibilidade do texto completo. Dos 86 artigos restantes, 61 foram retirados por não se relacionarem com o tema após a leitura do título e resumo. Os 25 estudos selecionados foram então submetidos a uma avaliação do texto completo para determinar sua elegibilidade final para inclusão na revisão, resultando nos 9 artigos que compõe essa revisão. Os dados relevantes foram extraídos dos estudos selecionados, incluindo resultados principais e conclusões dos autores.

Recentemente, avanços significativos têm sido alcançados na compreensão da cardiomiopatia dilatada (DCM) em cães, revelando novos conhecimentos através de estudos genômicos e terapêuticos. Furrow et al.<sup>3</sup> realizaram uma pesquisa utilizando uma população de casos e controles de cães, incluindo Manchester Terriers e English Toy Terriers. Os casos consistiram em cães com displasia ventricular subclínica (SCDY) com ou sem confirmação patológica de cardiomiopatia dilatada (DCM), enquanto os controles eram cães sem doença cardíaca conhecida. Foram coletadas amostras de tecido, sangue total ou swab de mucosa oral de cada cão para extração de DNA, que foi genotipado para identificar variantes genômicas. Os pesquisadores realizaram análises de associação genômica ampla (GWAS), análises de haplótipos,

sequenciamento de Sanger de genes candidatos posicionais (ABCC9 e KCNJ8), seleção de variantes genômicas, genotipagem e associação com SCDY/DCM. Foram utilizados programas de bioinformática para prever a patogenicidade de variantes missense e os resultados mostraram uma associação significativa de uma variante missense no gene ABCC9 com SCDY/DCM em cães jovens, sugerindo um potencial papel genético nessas condições cardíacas.

O estudo também destaca a relevância clínica da variante genética ABCC9 p.R1186Q em populações humanas. Esta variante também foi observada em baixa frequência em populações humanas, com significado clínico anteriormente considerado incerto. Os resultados podem sugerir uma possível relevância translacional dos achados para a compreensão e manejo de condições cardíacas em ambas as espécies.

Hensley et al.<sup>4</sup> estudaram células derivadas de tecido miocárdico (cCDCs) de um cão beagle saudável e expandidas em cultura. Após a coleta do tecido, as células foram processadas e administradas aos cães por infusão intracoronária. Foram realizadas medidas ecocardiográficas e análises histológicas para avaliar a segurança e eficácia do tratamento, e os resultados demonstraram que a infusão intracoronária de cCDCs em cães com cardiomiopatia dilatada foi segura, sem evidência de complicações graves. Além disso, houve melhorias na função cardíaca dos cães tratados, indicando um potencial benefício terapêutico das cCDCs. A análise

histológica também mostrou a presença das células doadoras nos corações dos receptores, sugerindo a viabilidade e integração das cCDCs no tecido cardíaco.

Esses resultados são encorajadores e fornecem uma base sólida para futuras pesquisas sobre o uso de terapias baseadas em células estaminais para tratar a cardiomiopatia dilatada, tanto em cães quanto em humanos. A abordagem intracoronária de cCDCs mostrou-se promissora e pode abrir caminho para novas estratégias de tratamento para essa condição cardíaca debilitante.

Werner et al.<sup>5</sup> realizaram o mapeamento genético em cães da raça Portuguese Water Dog (PWD) afetados por cardiomiopatia dilatada juvenil (JDCM). Foram coletadas amostras de sangue, dados clínicos e genealógicos dos cães afetados e normais. O DNA genômico foi isolado e analisado para identificar marcadores genéticos associados à JDCM. Foram analisados um total de 119 cães de 16 famílias, incluindo 40 cães afetados. Os resultados mostraram que um locus no cromossomo 8 canino estava fortemente associado à JDCM, com LOD scores de dois pontos maiores que 3,5 para todos os marcadores na região entre 38,9 Mb e 50,95 Mb no cromossomo<sup>8</sup>. Um LOD score máximo de 10,78 foi calculado para o marcador FH3316. Além disso, foram identificados 12 marcadores polimórficos nessa região, com distância média entre marcadores de 1,6 Mb. Os resultados forneceram evidências significativas da ligação

genética da JDCM a um locus específico no cromossomo 8 canino, abrindo caminho para futuras pesquisas sobre a base genética dessa doença cardíaca em cães e potencialmente em humanos.

Wess et al.<sup>6</sup> coletaram dados de 118 cães, dos quais 87 apresentavam cardiomiopatia dilatada (DoCM). Os cães foram divididos em grupos com base em critérios diagnósticos de DoCM, sendo um grupo de controle primário composto por cães saudáveis e aqueles na fase 1 da DoCM. Foram analisados os níveis séricos de  $\beta$ 1-AAB, sendo que 66,1% dos cães apresentaram valores fora da faixa de referência, indicando positividade para  $\beta$ 1-AAB. Durante o acompanhamento, houve um aumento significativo na positividade de  $\beta$ 1-AAB no grupo com DoCM. Os resultados mostraram que os cães com DoCM apresentavam arritmias e medidas ecocardiográficas fora dos intervalos de referência, com subgrupos específicos demonstrando diferentes características. Além disso, a presença de autoanticorpos contra os receptores  $\beta$ 1-adrenérgicos e muscarínicos foi observada em uma proporção significativa dos cães estudados. Esses achados sugerem uma associação entre autoimunidade e DoCM em Doberman Pinschers, importantes para o entendimento e possível tratamento da cardiomiopatia dilatada, tanto em cães quanto em humanos.

Shirasaka et al.<sup>7</sup> realizaram um estudo utilizando um modelo canino de cardiomiopatia dilatada. Os corações dos cães foram submetidos à injeção intramiocárdica de ONO1301SR ou apenas PLGA (polímero de ácido polilático e glicólico) como controle. Após 4 semanas da injeção, os corações foram analisados. Foram realizadas avaliações por ecocardiografia convencional, ecocardiografia com speckle-tracking e cateterismo cardíaco para medir parâmetros como dimensões ventriculares, espessura da parede, fração de ejeção, velocidade diastólica, pressão sistólica máxima, entre outros. Os resultados mostraram que a injeção de ONO1301SR resultou em uma recuperação funcional regional e global do coração, com redução significativa da fibrose intersticial, diminuição do diâmetro médio das células e aumento da densidade vascular no local-alvo da injeção. Além disso, a expressão de fatores de crescimento como HGF, VEGF e SDF-1 foi aumentada de forma dose-dependente in vitro em células humanas fibroblásticas dérmicas normais tratadas com ONO1301.

Esses resultados sugerem que a terapia com ONO1301SR pode melhorar a função cardíaca e reduzir a fibrose em casos de cardiomiopatia dilatada. No entanto, é importante ressaltar que o estudo foi realizado em um modelo animal e que mais pesquisas são necessárias para avaliar a eficácia e segurança desse tratamento em humanos.

A presente revisão encontrou diversos artigos recentes que destacam a raça Doberman como um modelo relevante para estudos sobre cardiomiopatia dilatada (DCM), sugerindo sua aplicabilidade potencial para o conhecimento das condições cardíacas humanas. Aqui, trataremos dos estudos de Niskanen et al.<sup>8</sup>, Werner et al.<sup>9</sup>, Stuedemann et al.<sup>10</sup> e Mausberg et al.<sup>11</sup>.

Niskanen et al.<sup>8</sup> utilizaram uma abordagem de sequenciamento de genoma completo (WGS) em cães da raça Dobermann afetados e não afetados pela cardiomiopatia dilatada. Foram sequenciados doze cães afetados e um não afetado, com cobertura de 30x, para identificar variantes genéticas associadas à doença. Além disso, os pesquisadores analisaram dados de CAGE-seq de 118 amostras de 8 cães para investigar variantes em locais de enhancers putativos. Os resultados da pesquisa revelaram novas variantes genéticas associadas à cardiomiopatia dilatada em cães da raça Dobermann. Essas variantes foram encontradas em locais genômicos que podem desempenhar um papel na regulação da expressão gênica no coração. Além disso, a análise dos dados de CAGE-seq identificou potenciais enhancers ativos em regiões próximas a genes associados à doença.

Esses achados têm implicações significativas para a compreensão e o tratamento da doença tanto em cães quanto em humanos. A identificação dessas variantes genéticas pode ajudar no desenvolvimento de testes genéticos para diagnóstico precoce e no desenvolvimento de terapias direcionadas para tratar a condição.

Werner et al.<sup>9</sup> realizaram um estudo com cães da raça Doberman Pinschers (DP) com cardiomiopatia dilatada (DCM) que foram divididos em três grupos: o grupo BC 007 (tratado com o aptâmero BC 007), o Controle 1 (DP  $\beta$ 1-AAB-positivos não tratados com BC 007) e o Controle 2 (DP  $\beta$ 1-AAB-negativos). Foram realizados exames clínicos, ecocardiografia, eletrocardiograma Holter, análises de sangue, monitoramento da coagulação sanguínea, e radiografias. Os resultados mostraram que o tratamento com BC 007 foi seguro, sem prolongamento clinicamente relevante do sangramento. A mediana do tempo no estudo para todos os DP foi de 289 dias, com uma taxa de evento global de 69%. A proporção de DP que atingiram o desfecho não foi significativamente diferente entre o grupo BC 007 e o Controle 1 ou entre o grupo BC 007 e o Controle 2. No entanto, os cães no Controle 1 experimentaram morte cardíaca súbita com mais frequência do que os cães no grupo BC 007. Esses resultados indicam que o tratamento com BC 007 foi seguro e associado a melhores desfechos em comparação com os grupos de controle, sugerindo um potencial benefício terapêutico do BC 007 na DCM em Doberman Pinschers.

Os pesquisadores acreditam que os resultados obtidos com Doberman Pinschers com DCM podem fornecer uma base otimista para a eficácia do tratamento com BC 007 em pacientes humanos com DCM. O estudo destaca que o uso de um modelo animal de grande porte

naturalmente afetado pela DCM, juntamente com a capacidade de projetar o estudo de forma comparável a estudos clínicos em humanos, pode ser promissor para a tradução desses resultados para a prática clínica em humanos.

Stuedemann et al.<sup>10</sup> estudou oito Doberman Pinschers puros, selecionados retrospectivamente de um grande estudo da Universidade Ludwig-Maximilians de Munique. Cada exame incluiu um questionário preenchido pelo proprietário, exame físico, eletrocardiograma de curto prazo, monitoramento Holter e ecocardiografia. O sangue venoso foi coletado de cada paciente para triagem de parâmetros séricos e as amostras foram armazenadas para análises adicionais com o consentimento do proprietário. Os resultados sugerem que a análise de microRNAs pode ser uma ferramenta promissora para o diagnóstico precoce e o manejo eficaz da cardiomiopatia dilatada em cães, especialmente em raças como os Doberman Pinschers

No entanto, são necessários protocolos padronizados de normalização e tamanhos de grupo maiores para diferentes doenças a fim de confirmar se os microRNAs circulantes podem servir como biomarcadores em cães no futuro e se os modelos de doenças caninas exibem alterações semelhantes às doenças cardíacas humanas.

Mausberg et al.<sup>11</sup> realizaram um estudo de associação genômica em Doberman Pinschers com cardiomiopatia dilatada (DCM). Foram examinados cães afetados e não afetados na Alemanha e no Reino Unido, totalizando 71

cães afetados e 70 não afetados na coorte de descoberta, e 15 cães afetados e 24 controles na coorte de validação. Os exames cardiológicos incluíram ecocardiografia e monitoramento Holter. Os pesquisadores realizaram análise de associação genômica, e os resultados mostraram uma associação significativa entre um locus no cromossomo 5 e DCM em Doberman Pinschers. Além disso, foram identificados haplótipos associados à doença. A análise de sequenciamento de DNA revelou mutações no gene *FGGY* em cães afetados com DCM.

A pesquisa destaca que a identificação da mutação causadora da DCM em cães Doberman pode levar à descoberta de um novo gene relacionado à DCM que também pode ser relevante para casos de DCM em humanos, onde as mutações causadoras ainda não foram identificadas.

## CONCLUSÃO

Estudos destacam avanços significativos na compreensão da cardiomiopatia dilatada (CMD) em cães, revelando uma complexidade genética profunda que influencia a predisposição e progressão da doença. Estudos genômicos identificaram múltiplas variantes associadas à CMD em diferentes raças, ampliando nosso conhecimento sobre os mecanismos moleculares subjacentes à condição. A aplicação de terapias inovadoras, como células-tronco cardíacas e agentes farmacológicos específicos, demonstrou potencial na melhoria da função cardíaca e na redução dos sintomas em modelos caninos.

Modelos caninos de CMD refletem a patogênese e progressão da doença em humanos e colaboram para o desenvolvimento de novos tratamentos e estratégias preventivas. A investigação translacional dessas descobertas para aplicação clínica em humanos pode promover avanços significativos na abordagem da CMD e outras cardiopatias, melhorando assim a qualidade de vida e prognóstico de pacientes de ambas as espécies.

Portanto, a integração contínua de estudos genéticos, terapêuticos e clínicos é essencial para enfrentar os desafios da CMD de maneira abrangente e eficaz, beneficiando os pacientes caninos e contribuindo para avanços significativos na saúde cardiovascular humana.

## REFERÊNCIAS

1. Gaar-Humphreys KR, Axlund TW, Engle TT, Oliver JW, Mead SP, Moise NS. Genetic basis of dilated cardiomyopathy in dogs and its potential as a bidirectional model. *Animals*. 2022;12(13):1679.
2. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(6).
3. Furrow E, Lichtensteiger CA, Zhang L, Meurs KM. An *ABCC9* missense variant is associated with sudden cardiac death and dilated cardiomyopathy in juvenile dogs. *Genes (Basel)*. 2023;14(5):988.
4. Hensley MT, Muraoka N, Tang T, Fukuda K, Gunsburg AS, Shelton JM, et al. Intracoronary allogeneic cardiosphere-derived stem cells are safe for use in dogs with dilated cardiomyopathy. *J Cell Mol Med*. 2017;21(8):1503-12.
5. Werner P, Raducha MG, Prociuk U, Sleeper MM, Van Winkle TJ, Henthorn PS. A novel locus for dilated cardiomyopathy maps to canine chromosome 8. *Genomics*. 2008;91(6):517-21.
6. Wess G, Schulze A, Butz V, Simak J, Killich M, Keller LJ, et al. Doberman pinschers present autoimmunity associated with functional autoantibodies: A model to study the autoimmune background of human dilated cardiomyopathy. *PLoS One*. 2019;14(7).
7. Shirasaka T, Minakata Y, Ohashi K, Kobayashi M, Totsune K, Nawa T, et al. A slow-releasing form of prostacyclin agonist (ONO1301SR) enhances endogenous secretion of multiple cardiotherapeutic cytokines and improves cardiac function in a rapid-pacing-induced model of canine heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(2):413-21.
8. Niskanen JE, Kennedy LJ, Davison LJ, Ollier WE, Short

AD. Identification of novel genetic risk factors of dilated cardiomyopathy: from canine to human. *Genome Med.* 2023;15(1):73.

9. Werner S, Schulze K, Prenzler NK, Wulfken R, Bartel J, Walhorn V, et al. The aptamer BC 007 for treatment of dilated cardiomyopathy: evaluation in Doberman Pinschers of efficacy and outcomes. *ESC Heart Fail.* 2020;7(3):844-55.

10. Steudemann C, Bauersachs S, Weber K, Wess G, Müller M, Wernike K, et al. Detection and comparison of microRNA expression in the serum of Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy and healthy controls. *BMC Vet Res.* 2013;9:1-14.

11. Mausberg TB, Wess G, Simak J, Keller LJ, Drögemüller M, Drögemüller C. A locus on chromosome 5 is associated with dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *PLoS One.* 2011;6(5).

**Observação:** os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.