

Till Agria och SKK Forskningsfond

Stort tack för att ni valt att stödja projektet "Felina biomarkörer för hjärtsjukdom hos katt", med projektnummer N2013-0025, P2014-0014, P2015-0004 och P2016-0003.

Här kommer en vetenskaplig och ekonomisk slutrapport för dessa forskningsanslag.

Vetenskaplig slutrapport:

Sammanfattning av projektet

Katter är populära husdjur och ungefär vart femte hushåll i Sverige har katt. Studierna av hjärtbiomarkörerna blodtryck och cirkulerande biomarkörer som utförts av projektet visade att de studerade biomarkörerna påverkades av ras, kön och ålder. Många katter drabbas med stigande ålder av hjärtsjukdomen hypertrofisk kardiomyopati (HCM) som kännetecknas av förtjockning av hjärtats vänstra kammare. Diagnos sker med hjärtultraljud. En enklare blodanalys för att stödja misstanke om hjärtsjukdom vore fördelaktigt.

Möjliga samband har undersökts mellan hjärtbiomarkörer (natriuretisk peptid (NT-proBNP)), kardiellt troponin (cTnI), microRNA och blodtryck) och katters egenskaper (ras, kön, ålder, kroppsvikt och hull) hos friska huskatter, birmor och norska skogkatter och mellan friska katter och katter med HCM. Hos friska katter fanns samband mellan ras och blodtryck, med högre blodtryck hos norska skogkatter och huskatter än hos birmor. Blodtryck visade sig också öka med stigande ålder hos friska katter.

Blodtrycket varierade mindre om det mättes med katten kvar i sin transportbur jämfört med på bordet. Birmor hade högre koncentration cTnI än norska skogkatter. MicroRNA uttrycktes olika i blod från huskatter jämfört med norska skogkatter. Det fanns ett samband mellan kön och NT-

proBNP med högre koncentration hos hankatter än hos honkatter. Koncentrationen cTnI var



högre hos kastrerade hankatter jämfört med intakta honkatter.

Foto: En av de friska katterna som deltar i blodtrycksstudien. Vi fann i artikel I i avhandlingen att blodtrycket varierade mindre när det mättes med katten i buren än när det mättes på undersökningsbordet.

Hos katter med HCM och förstoring av vänster förmak var koncentrationerna av NT-proBNP och cTnI högre än hos katter utan förmaksförstoring. Ett snabbtest för NT-proBNP var användbart för att uppskatta koncentrationen av NT-proBNP.

NT-proBNP	Lighter	Equal	Darker
Evaluation	Normal	Abnormal	Abnormal
NT-proBNP concentration (pmol/L)	24 (24-31)*	162 (100-217)*	505 (336-1312)*
No of POCT	108	6	25

Figur: Bild på snabbtester för natriuretisk peptid från artikel II i avhandlingen. Prov fläcken till höger och referens fläcken till vänster (alltid ljusblå). Svag färg på provfläcken innebär låg koncentration och stark färg innebär hög koncentration av natriuretisk peptid. Vi fann att snabbtesten kan användas för en grov semikvantitativ utvärdering av koncentrationen av natriuretisk peptid eftersom koncentrationen av natriuretisk peptid skilde sig signifikant mellan de tre grupperna (ljusare=normal, lika=lätt onormal och mörkare =onormalt) vid subjektiv visuell inspektion

av provfläcken. Detta fynd kan öka värdet av snabbtesten vid bedömningen av en misstänkt hjärtsjukdom hos katter när möjlighet till ultraljud av hjärtat saknas.

Sammantaget visar avhandlingen att biomarkörer påverkas av kattens ras, ålder och kön.

Skillnaderna var relativt små och påverkar inte tolkningen av blodtrycksmätningar eller blodanalyser av hjärtbiomarkörerna. Att mäta blodtrycket i kattens egen bur är fördelaktigt.

Snabbtestet för natriuretisk peptid kan stärka misstanken om hjärtsjukdom men för att utesluta hjärtsjukdom behöver hjärtat ultraljudas.

Disputation och avhandlingens innehåll

Sofia Hanås disputerade den 28 januari 2022 på SLU och erhöll titeln veterinärmedicine doktor (VMD).

Den tryckta avhandlingen: **Cardiac biomarkers in cats – Associations with feline characteristics and hypertrophic cardiomyopathy**, ISBN (print version) 978-91-7760-877-6 innehåller avhandlingen, två publicerade artiklar, en artikel som submittats samt ett manuskript.

- I. Hanås S*, Holst BS, Ljungvall I, Tidholm A, Olsson U, Häggström J, and Höglund K (2021). **Influence of clinical setting and cat characteristics on indirectly measured blood pressure and pulse rate in healthy Birman, Norwegian Forest and Domestic Shorthair Cats.** Journal of Veterinary Internal Medicine, 35 (2), pp. 801-811
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvim.16096>
- II. Hanås S*, Holst BS, Höglund K, Häggström J, Tidholm A and Ljungvall I (2020). **Effect of feline characteristics on plasma N-terminal-prohormone B-type natriuretic peptide concentration and comparison of a point-of-care test and an ELISA test.** Journal of Veterinary Internal Medicine, 34 (3), pp 1187-1197.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.15754>
- III. Hanås S*, Larsson A, Rydén J, Lilliehöök I, Häggström J, Tidholm A, Höglund K, Ljungvall I, and Holst BS. **Cardiac troponin I in healthy Norwegian Forest, Birman, and Domestic Shorthair cats and in cats with hypertrophic cardiomyopathy.** (submittad i december 2021)
- IV. Hanås S*, Ohlsson Å, Holst BS, Laurent J, Andersson G, Höglund K, Tidholm A, Ljungvall I, Häggström J. **A study of the feline microRNA transcriptome in whole-blood in healthy cats and in cats with preclinical hypertrophic cardiomyopathy.** (manuskript)

Den digitala versionen av avhandlingen ISBN (Electronic version) 978-91-7760-878-3 innehåller avhandlingen och de två publicerade artiklarna. Se länk nedan:

https://pub.epsilon.slu.se/26662/1/hanas_s_220105.pdf

Presentationer av forskningsresultat av de i avhandlingen ingående publikationerna och manuskripten har skett:

Presentation av forskning och resultat har skett från projektet för djurägare på Evidensia Specialistdjursjukhuset Strömsholm i april 2019, för uppfödare på KLISA (Katt KLubbar I SAmarbete) på Medåkers Bygdegård i juni 2018, för Västerås katt klubb på Evidensia Djurkliniken Västerås i maj 2016 och för djurägare på Agria SKKs möte i Stockholm i November 2015. Presentationer från projektet har även skett för veterinärer på CEVAs kardiologi möte online i juni 2020, på CARENet (Clinical Animal Research Network) i Uppsala i mars 2018 och februari 2015, på Cardiology Day på Köpenhamns Universitet i januari 2018, och på SLU i mars 2015.

Presentation av forskningsresultat på nationella och internationella kongresser

Delstudie I:

Hanås, S, Holst, BS, Olsson, U, Ljungvall, I, Häggström, J, Tidholm, A, Höglund, K. **Blood pressure measurement in different clinical settings by high definition oscillometry in healthy cats.**

Abstrakt och muntlig presentation av Sofia Hanås på 29th ECVIM-Ca kongressen, Milano, Italien 2019.

Delstudie II:

Hanås S, Ljungvall I, Häggström J, Höglund K, Tidholm A, Holst BS. **Evaluation of a point of care test of B-type natriuretic peptide in cats with hypertrophic cardiomyopathy and healthy controls.** Abstrakt och muntlig presentation av Sofia Hanås på ISACP kongressen in Tokyo 2018.

Hanås S, Holst BS, Häggström J, Höglund K, Tidholm A, Ljungvall I. **Effect of breed and signalment on N-terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide concentrations measured by ELISA in healthy cats and comparison to a point of care test.** Abstrakt och muntlig presentation av Sofia Hanås på 28th ECVIM-CA kongressen i Rotterdam, Nederländerna 2018.

Hanås S, Holst BS, Häggström J, Höglund K, Tidholm A, Ljungvall I. **Utvärdering av en patientnära test av B-typ Natriuretiska peptider hos katter med hypertrofisk kardiomyopati och friska kontroller.** Abstrakt och poster presentation av Sofia Hanås på den Svenska Veterinärkongressen i Uppsala 2018.

Delstudie III:

Hanås S, Larsson A, Rydén J, Lilliehöök I, Häggström J, Tidholm A, Höglund K, Ljungvall I, Holst BS. **Breed and sex affect serum cardiac troponin I concentration in healthy cats.** Abstrakt, poster med kort videopresentation på 31st ECVIM-CA kongressen, online 2021. Postern fick ett pris på kongressen: "Poster Abstract Prize: BSAVA Manual, för ESVC – European Society of Veterinary Cardiology".

Ekonomisk slutrapport:

Bidraget från Agria SKK forskningsfond på 150 000 kr år 2013, 150 000 kr år 2014, och 150 000 kr år 2015 för analys av biomarkörer är förbrukat. Se separat bilaga 1 (notera att analyskostnader för microRNA analyserna blev redovisade som lön eftersom det var internt på SLU).

Vi har undersökt 166 katter vid ett första besök samt ytterligare undersökningar av en mindre grupp katter vid 2-3 tillfällen. I tabellen nedan redovisas antal katter som kvarstod i respektive delstudie i projektet. De biomarkörer vi har analyserat är blodtryck, natriuretisk peptid (NT-proBNP), troponin och microRNA.

Tabell. Antal inkluderade katter i de fyra delstudierna.

Studie	Alla katter (N)	Friska katter/ras (N)			Hypertrofisk kardiomyopati		Biomarkör som analyserades
		Birma	NF	DSH	Utan LAE	med LAE	
I	94	34	33	27	0	0	Blodtryck
II	139	33	35	32	32	7	Natriuretisk peptid
III	135	33	33	30	32	7	Troponin
IV	12	0	3	3	5	1	MicroRNA

N, antal; NF, Norsk Skogkatt; DSH, huskatt; LAE, vänster förmaks förstoring.

Vi har även validerat en av analysmetoderna för troponin vilket bestod av flertal analyser så som imprecision studie (för att utvärdera inter och intravariabilitet), linearitet med flera olika matrix och koncentrationer, limit of blank, och en stabilitets studie av troponin.

För den natriuretiska peptiden NT-proBNP har vi använt både en kvantitativ ELISA och en snabbtest (point-of-care test). För snabbtesten testen har vi även utfört en variabilitets studie.

För microRNA har vi isolerat RNA och sekvenserat dessa små molekyler med next-generation sequencing följt av bioinformatik analyser i samarbete med SciLifeLab.

Hör gärna av er om ni har några frågor.

Med vänliga hälsningar

Sofia Hanås

leg veterinär, specialist internmedicin och kardiologi hund och katt, veterinärmedicine doktor

<https://orcid.org/0000-0002-6758-8190>

Sveriges Lantbruksuniversitet

Institutionen för kliniska vetenskaper

Tel: 070-306 46 10

sofia.hanas@slu.se