

Selezione e patologie ereditarie



Luigi Gallo



Dipartimento Scienze Zootecniche
Facoltà di Agraria
Università di Padova

Patologie ereditarie nel cane

- dopo l'uomo, il cane è la specie per la quale sono state identificate più patologie/alterazioni a base ereditaria (Ostrander et al., 2000);
- grado di rischio relativo rispetto ad altre specie animali appare particolarmente evidente per patologie scheletriche, oculari e cardiovascolari (Willis, 1989);



Patologie a probabile base genetica

(Burns, 1952; Fox, 1966; Robinson, 1972, Wegner, 1975; Patterson, 1977; Robinson, 1982; Monaco, 1993; Ostrander et al., 2000)



Patologie ereditarie nel cane

- attualmente identificate $\approx$ 370 patologie a accertata, probabile o possibile base genetica;
- 5 – 10 nuove anomalie riportate ogni anno;

Motivi:

- grado di controllo medico cui è sottoposto il cane;
- restrizioni flusso genetico tra razze (LG) e intenso processo di selezione, con uso talora rilevante consanguineità, hanno facilitato l'espressione fenotipica di geni recessivi;

Data base aggiornato su patologie a base ereditaria:

<http://www.angis.org.au/Databases/BIRX/omia/>



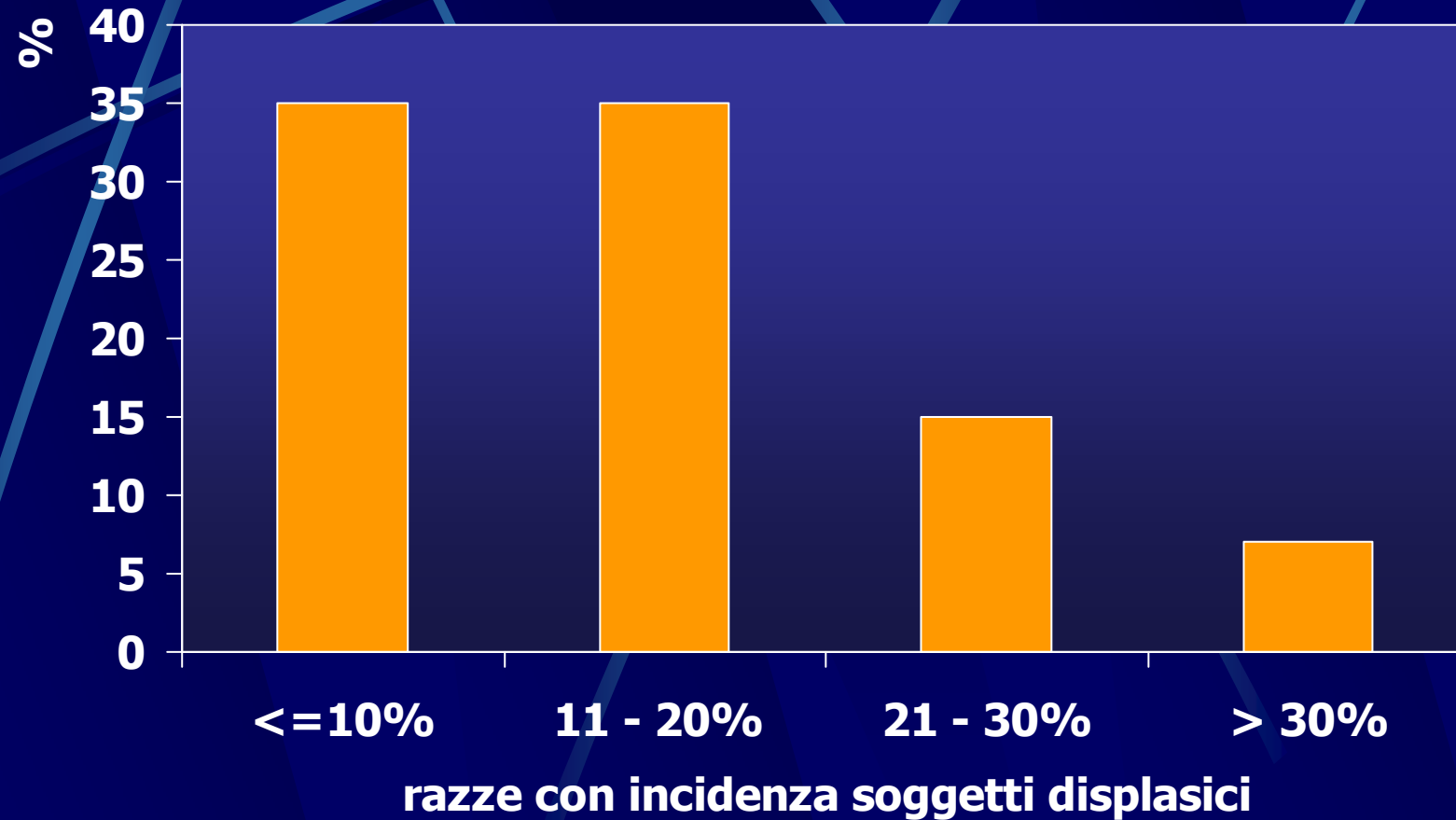
Patologie ereditarie nel cane

Tuttavia, è opportuno considerare che:

- la maggioranza delle patologie segnalate interessa esclusivamente/prevalentemente una/poche razze;
- l'incidenza di molte patologie è spesso limitata;
- solo un n° ridotto di anomalie (patologie oculari, DA) presenta diffusione generalizzata e/o livelli di incidenza rilevanti entro razza;



diffusione DA, archivio OFA, 2000
(su 128 razze con ≥ 100 casi/razza)



Patologie ereditarie e selezione

- Selezione: procedura con cui gli allevatori possono modificare l'assetto genetico di una razza;
- riduzione incidenza patologie ereditarie: finalità prioritaria programmi selettivi;

Presupposto di base: conoscenza popolazione

- diffusione tra razze? incidenza? effetti su qualità vita/benessere/longevità animali?
- caratterizzazione genetica della patologia, ossia identificazione della base genetica che sostiene l'anomalia in esame



Conoscenza della popolazione

A tale scopo sono necessari:

- adeguata base dati relativamente al carattere di interesse;
- disponibilità di rapporti di parentela estesi e accurati;

In questa fase:

- centrale il ruolo delle Associazioni degli allevatori (ENCI, Club di razza);
- fondamentale la reale volontà di collaborazione tra allevatori



richiami e terminologia

- *fenotipo*:
 - insieme degli aspetti esteriori che caratterizza ogni individuo;
 - è la risultante di due categorie di fattori:
 - *genetici (genotipo)*, fissati fin dal concepimento, in cui l'individuo eredita il proprio patrimonio genetico per $\frac{1}{2}$ da padre e per $\frac{1}{2}$ madre;
 - non genetici (ambiente), aggregato eterogeneo di fattori che modulano, amplificano o riducono la 'caratteristiche potenziali' definite dal genotipo;
- in linea generale: $P = G + A$
- in alcuni casi: $P = G$



richiami e terminologia

- *carattere:*
 - un qualsiasi aspetto fenotipico di interesse che può essere misurato, classificato o valutato;
 - la manifestazione fenotipica di un carattere può essere controllata (in parte o in tutto) da geni;
- *gene:*
 - unità elementare dell'informazione genetica;
 - controlla (o contribuisce a controllare, assieme a pochi o a molti altri geni) la manifestazione di uno specifico carattere;



richiami e terminologia

- ogni gene contiene una “dose doppia” di informazione genetica (alleli), proveniente per metà dal padre e per metà dalla madre (ex: AA, Aa)...
- ...ma all'atto della riproduzione l'informazione genetica viene trasmessa alla discendenza in “dose singola”, ossia i geni alla riproduzione segregano (Aa trasmette a un singolo figlio A oppure a)



Basi genetiche delle patologie ereditarie

- La maggioranza delle patologie per le quali è stata identificata la modalità di controllo genetico presenta un comportamento di tipo mendeliano;
- Caratteristiche principali:
 - variabilità categorica;
 - caratteri controllati da uno/pochi geni potenzialmente identificabili singolarmente;
 - l'espressione fenotipica del carattere dipende esclusivamente dal genotipo dell'individuo;



Anomalie di tipo mendeliano a comportamento ***dominante***

- selezione contro gene dominante generalmente agevole:
 - il gene si esprime anche negli eterozigoti;
 - problema limitato all'identificazione dei soggetti fenotipicamente affetti;
 - le anomalie sostenute da geni dominanti sono relativamente poco frequenti e dovrebbero essere agevolmente eradicabili



Anomalie di tipo mendeliano a comportamento ***dominante***

Problemi nella selezione/particolarità:

- in alcuni casi il gene è mantenuto nella razza perché produce anche effetti desiderati nei portatori (ma deve essere "gestito");
- la manifestazione patologica si esprime ad età tardiva/dopo l'inizio dell'attività riproduttiva;
- il gene ha penetranza incompleta



Anomalie di tipo mendeliano a comportamento *recessivo*

- la patologia si manifesta solo negli aa, ma il gene a permane nella popolazione, viene trasmesso e può diffondersi grazie agli Aa;
- la riproduzione dei soli non affetti comporta la (inconsapevole) messa in atto di 3 tipi accoppiamenti:

Accoppiamento	Progenie attesa (%)		
	AA	Aa	aa
AA x AA	100	-	-
AA x Aa	50	50	-
Aa x Aa	25	50	25



Anomalie di tipo mendeliano a comportamento *recessivo*

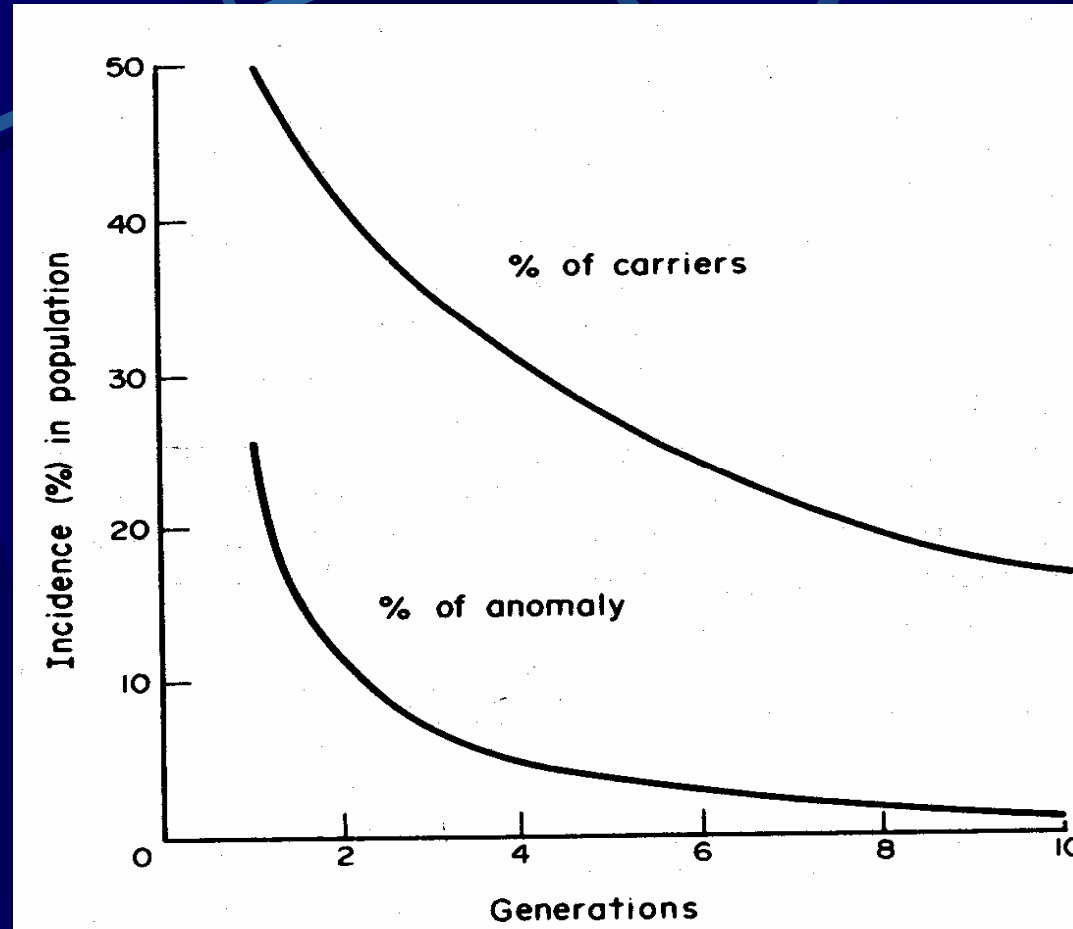
- anche quando l'incidenza degli animali affetti è molto bassa, la frequenza degli eterozigoti è sensibilmente superiore:

% affetti (aa)	% portatori sani (Aa)
0.01	2
0.1	6
1	18
10	44

- selezione vs geni recessivi → risultati via via decrescenti



Risposta attesa alla selezione contro un gene recessivo



- non è possibile eliminare il gene, a meno che...



Selezione contro un gene recessivo

identificazione eterozigoti:

- aumento risposta alla selezione
- consente eliminazione del gene

a) via tradizionale

- Backcross ($A? \times aa$)
($A? \times Aa$)
 - tutti normali $\rightarrow AA$
 - ≥ 1 affetto $\rightarrow Aa$
- procedure complesse, dispendiose in termini di tempo e costi, difficilmente affrontabili a livello di singoli allevamenti



Selezione contro un gene recessivo

b) *via innovativa (biotecnologie)*

- diagnosi basata su test del DNA;
- identificazione del genotipo al locus in esame (possibile già ad età precoce);
- alcuni test già disponibili (OFA, 2000):
 - *intossicazione da Cu (Wilson's disease) → Bed. Ter*
 - *von Willebrand's disease → varie razze*
 - *PRA → Irish terrier*
 - *distrofia retina → varie razze*
 - *deficienza fosfofruttochinasi → Cocker e Spr. Spaniel*
 - *cistinuria → Terranova*
- prospettiva: >> disponibilità test diagnostici



Anomalie polifattoriali (poligeniche)

Caratteristiche principali:

- variabilità continua tra estremi biologici, con > frequenza per valori intermedi (distr. normale);
 - controllati da un n° sconosciuto (comunque elevato) di geni il cui effetto complessivo è la somma di tanti effetti (*complesso poligenico additivo*);
 - l'espressione fenotipica del carattere dipende sia dal genotipo che da fattori extragenetici (ambiente);
- alcune patologie a diffusione generalizzata (scheletriche, cardiovascolari)



Ereditabilità (h^2)

Caratteri quantitativi: $P = G + A$

- l'unico elemento direttamente misurabile è il P;
- quando un allevatore esamina un riproduttore, non è interessato a P, ma alla sua capacità di trasmettere caratteristiche favorevoli alla progenie ($\rightarrow G$);
- A è una grossa fonte di disturbo nella stima di G;

Quanto pesano gli effetti genetici sulla variabilità di uno specifico carattere quantitativo?

$$h^2 = G_{(A)}/P$$

- h^2 : indice di trasmissibilità di un carattere quantitativo;
- varia tra 0 e 1;
- è una stima



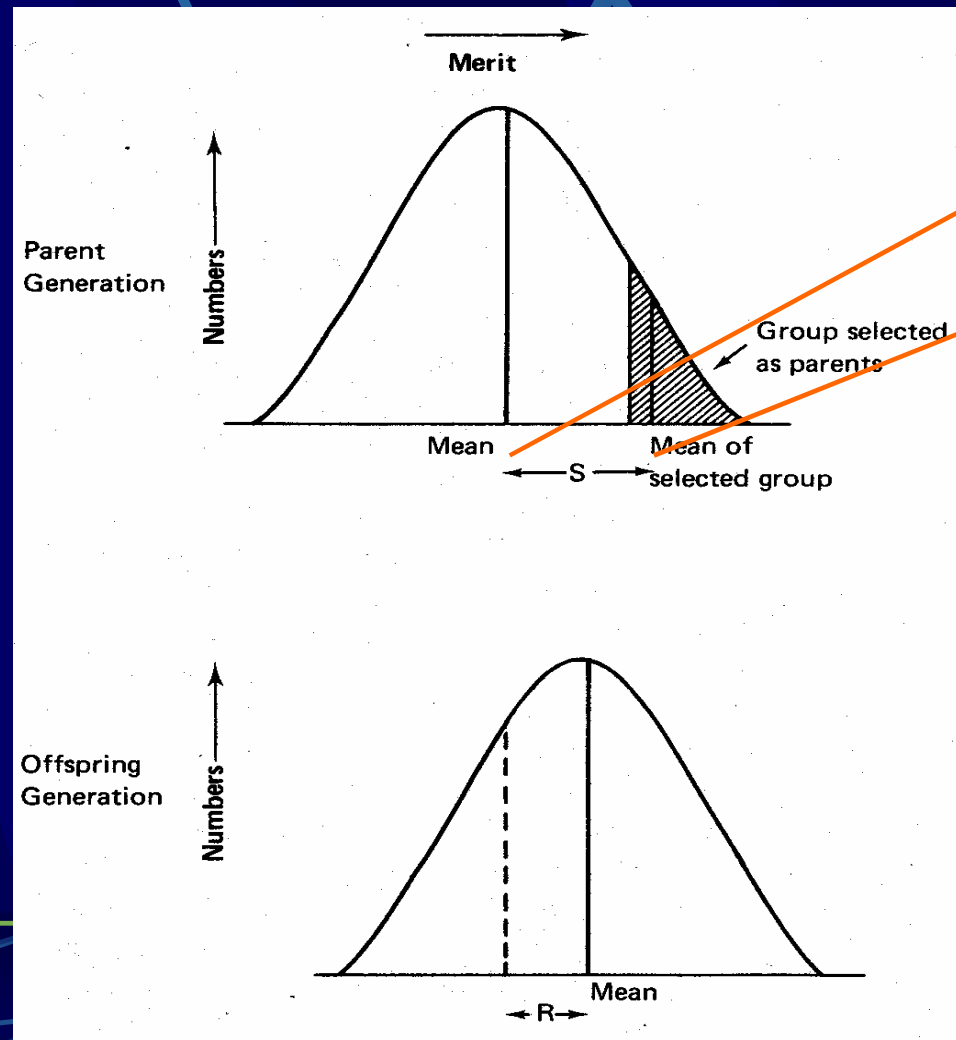
Ereditabilità (h^2)

- stima → fenotipo di un congruo n° soggetti e relazioni di parentela (*conoscenza popolazione*);
- parametro fondamentale per MG caratteri quantitativi; indicazioni su:
 - *possibilità di miglioramento tramite selezione*
 - *opportunità di selezionare per un carattere*
 - *velocità di risposta alla selezione*
 - *metodi di valutazioni genetica dei riproduttori*:
per h^2 bassa, performance test è poco accurato, ossia offre una cattiva stima del valore genetico dei riproduttori



Caratt quantitativi: risposta alla selezione

- Selezione → scelta e accoppiamento individui ritenuti *geneticamente* migliori in allevamento/popolazione;



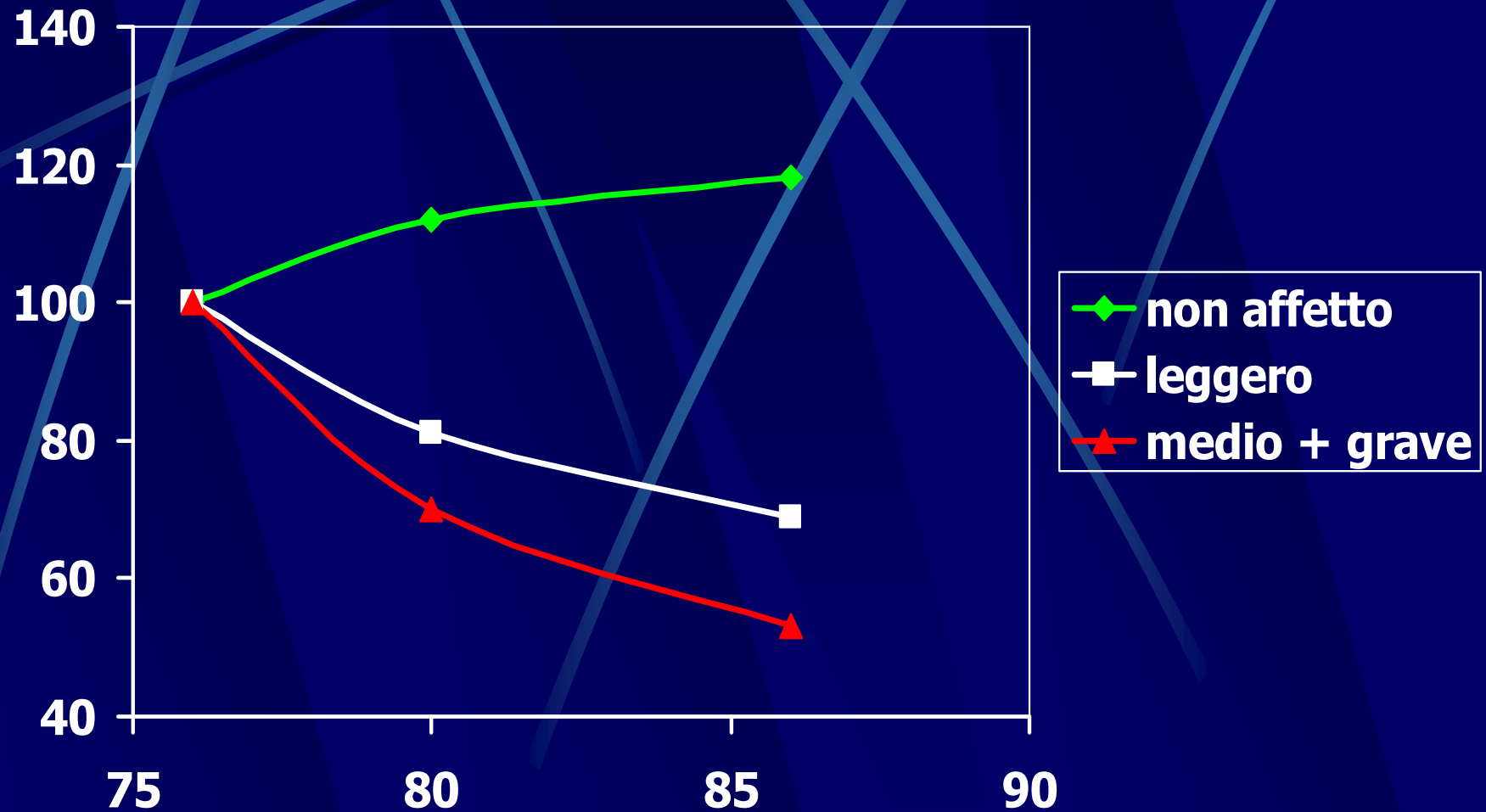
Caratt quantitativi: risposta alla selezione

- risposta alla selezione (R): differenza tra valore genetico medio progenie e valore genetico medio generazione parentale;
- iterazione del processo ad ogni generazione → accumulo nelle generazioni successive di pool genico via via più favorevole;



Evoluzione incidenza DA nel PT

(Hedhammar, 1986; Swenson, 1896)



Caratt quantitativi: risposta alla selezione

- risposta alla selezione (R): differenza tra valore genetico medio progenie e valore genetico medio generazione parentale;
- iterazione del processo ad ogni generazione → accumulo nelle generazioni successive di pool genico via via più favorevole;
- Risposta alla selezione: fx di diversi fattori, tra i quali:
 - *intensità di selezione* (n° individui scelti/ n° individui disponibili x riprod): $> i \rightarrow > S \rightarrow > R$;
 - *accuratezza stima del valore genetico riproduttori* (h^2 ; quantità e qualità informazioni disponibili)



L'esempio della displasia dell'anca

- DA: carattere poligenico

h^2 DA: 25 – 40%

- data base spesso limitati
 - poche razze
 - modalità espressione grado DA non sempre omogenee
 - dati italiani ??
- i fattori ambientali (ex: regime alimentare durante la fase di crescita) possono modulare l'espressione della DA ***ma non possono, da soli, creare DA***



Schemi selezione contro DA

- diversi schemi proposti ed attuati dalla fine anni 50;
- obiettivo generale (Willis, 1989):
riduzione incidenza forme più gravi di DA nelle razze interessate mantenendo inalterate le virtù della razza (i.e. DA non può essere l'unico obiettivo di selezione) e utilizzando criteri di selezione accettabili dagli allevatori
- punti comuni:
 - diagnosi radiografica
 - età minima di testaggio (≥ 12 mesi)
 - sistemi di diagnosi che prevedono più classi di manifestazione della patologia tra i due estremi biologici (carattere quantitativo)



Presupposti (minimi) per ottenere ΔG

- sottoporre il > n° possibile di riproduttori a diagnosi;
- condividere le informazioni fenotipiche;
- evitare il “doping” dei data base (screening preliminare dei giovani riproduttori e relativa “censura” casi gravi);
- non utilizzare nella riproduzione i soggetti a > rischio DA;
accoppiamento di:
 - non affetti con non affetti
 - non affetti derivanti da ascendenti non affetti
 - non affetti con collaterali esenti / a bassa DA
 - selezionare stalloni che producono progenie esente / a bassa DA
 - utilizzare per rimonta soggetti migliori della media di allevamento per la DA



Selezione contro DA: attenzione!

- esame radiografico = valutazione fenotipica (perf. test);
- per h^2 limitata, performance test poco accurato;
- progenie da genitori esenti è *mediamente* migliore di progenie da genitori non esenti, ma *non garantisce* ottenimento di progenie sempre e comunque esente;
- stime più accurate del valore genetico dei riproduttori → procedure statistiche che utilizzano le info sul riproduttore assieme a quelle di progenie, collaterali e ascendenti per ottenere la miglior stima possibile del valore genetico (EBV)



Stima h^2 DA su dati italiani e determinazione EBV per riproduttori di alcune razze è in corso presso Dip. Sc. Zootecniche PD in collaborazione con Centrale lettura FE



Spondilosi deformante Boxer

- diagnosi: radiografia vertebre toraciche, lombari e sacrali
- presenza e grado sviluppo osteofiti secondo 4 classi (0: assente – 3: max) per 20 spazi intervertebrali
- per ogni soggetto: 20 osservazioni
- *prime indicazioni diffusione nel boxer:*
 - < 15 % soggetti totalmente esenti;
 - ≈ 70 % soggetti con presenza di osteofiti in più di 1 spazio intervertebrale;
 - ≈ 40 % soggetti con almeno 1 osteofita grado 3;
 - ≈ 20 % soggetti con almeno 2 osteofiti grado 3
- correlazione + con DA??
- giustificata l'ipotesi di sottoporre i riproduttori Boxer a controllo per predisporre indicatori utilizzabili dagli allevatori nei loro programmi di accoppiamento



caratteristiche genetiche spondilosi?

- Langeland e Lingaas (1995), OMIA (2000): spondilosi → patologia a base poligenica;
- stime h^2 attualmente solo indicative (pochi soggetti testati, parametri estremamente imprecisi);



Collaborazione Centrale lettura FE – Univ. PD:

- messa a punto di un “indice fenotipico spondilosi” (IS): indicatore aggregato che considera il n° di spazi intervertebrali colpiti, il grado di sviluppo degli osteofiti presenti e la gravità clinica degli osteofiti a seconda del distretto anatomico colpito (Carnier et al., 2000);
- stima parametri genetici (h^2 e correlazione genetica con DA);
- EBV per spondilosi per i riproduttori testati



Per chiudere

L'efficacia del lavoro selettivo dipende dalla capacità e possibilità dell'allevatore di valutare correttamente il merito genetico dei riproduttori e di utilizzarli al meglio

Fasi di lavoro:

1. conoscenza popolazione (misura generalizzata fenotipo; struttura genetica caratteri)
2. obiettivi di selezione (n° e importanza relativa)
3. valutazione genetica riproduttori (reali possibilità; accuratezza)
4. criteri e strategie di utilizzazione riproduttori
5. monitoraggio risultati e eventuali aggiustamenti



Willis (1989) Genetics of the dog

The elimination of anomalies:

- *above all, breeders need to learn to work together...;*
- *...unless breeders learn to cooperate, they will not be able to do much against defects...;*
- *no breeder is operating on a big enough scale to discover everything and only when records are pooled do things become obvious*

