



BIANCO, NERO E GENOMICO

UN USO CORRETTO DEI DATI GENOMICI PER IL MONITORAGGIO DELLA CONSANGUINEITÀ

di Christos **Dadousis**,¹ Michela **Ablondi**,¹ Claudio **Cipolat-Gotet**,¹ Raffaella **Finocchiaro**,²
Jan-Thijs **vanKaam**,² Maurizio **Marusi**,² Martino **Cassandro**,² Alberto **Sabbioni**,¹ Andrea **Summer**¹

1. Dipartimento di Scienze Medico-Veterinarie, Università degli studi di Parma. 2. ANAFIBJ

L'introduzione della genomica ha rappresentato uno dei cambiamenti più importanti dell'ultimo decennio in ambito zootecnico ed ha determinato specifiche modifiche delle pratiche utilizzate per la selezione e il miglioramento genetico della popolazione bovina.

Ma qual è il meccanismo che sta alla base della selezione genomica? La selezione genomica si basa sulla predizione del potenziale merito genetico di un animale utilizzando le migliaia di marcatori sotto forma di polimorfismi di singoli nucleotidi (SNP) distribuiti in tutto il genoma. Tra i vantaggi della selezione genomica, va considerata la maggiore efficienza ed accuratezza nella scelta degli animali da utilizzare nella fecondazione artificiale, oltre che ad una sostanziale riduzione dell'intervallo di generazione. Tramite le informazioni genomiche è possibile anche stimare i rapporti di parentela tra i soggetti in modo più preciso e migliorare il monitoraggio della consanguineità a diversi livelli (individuo, allevamento e popolazione). L'aumento della consanguineità è conseguenza del progresso genetico: aumenta la consanguineità ma si **fissano** anche i geni correlati al reddito aziendale (es. produzione e qualità del latte). Il monitoraggio della consanguineità è diventato negli ultimi anni sempre più un aspetto chiave per il mantenimento della diversità genetica nelle razze bovine a limitata diffusione ma anche nelle razze cosmopolite come la frisona italiana. Infatti, l'importante attività di selezione che ha caratterizzato gli ultimi 50 anni tramite l'utilizzo di strumenti sempre più sofisticati, ha comportato un incremento continuo, costante e non abbastanza controllato della con-

sanguineità. L'aumento della consanguineità, in inglese **inbreeding**, è causato da accoppiamenti tra parenti ripetuti nelle generazioni, un fenomeno abbastanza comune nelle specie animali ad uso zootecnico. La consanguineità è una caratteristica fondamentale di una razza in quanto ne definisce la diversità genetica, che a sua volta rappresenta uno specchio della gestione degli accoppiamenti e della evoluzione della popolazione. Essa viene espressa attraverso un coefficiente, solitamente stimato da informazioni di pedigree, che può assumere valori compresi tra zero (assenza di consanguineità) ed uno (massima consanguineità). Le bovine caratterizzate da elevati livelli di consanguineità hanno ricevuto parte degli stessi geni sia dal padre che dalla madre (segmenti identici per origine), aumentando la loro omozigosi. Queste bovine dispongono quindi di un corredo genetico contraddistinto da una minor variabilità che determina una minore capacità di adattarsi a diverse condizioni ambientali. Da un punto di vista pratico, quando il livello di consanguineità raggiunge valori elevati, esse risultano meno efficienti in ambito produttivo ma soprattutto in ambito riproduttivo con una riduzione della resilienza, manifestando quella che viene definita come **depressione da consanguineità**. Inoltre, a livello di popolazione, l'aumento della consanguineità può determinare una maggiore probabilità di fissazione di alleli deleteri, potenzialmente legati a fenotipi svantaggiosi o alla manifestazione di specifiche malattie ereditabili. Come precedentemente accennato, al fine del monitoraggio in popolazione della consanguineità, tradizionalmente è stato utilizzato un coefficiente (**Fped**) stimato da

informazioni di pedigree e definito come la probabilità che due alleli in un locus scelto casualmente siano identici per discendenza. Tuttavia, esistono alcune criticità rispetto all'uso dell'**Fped** tra cui:

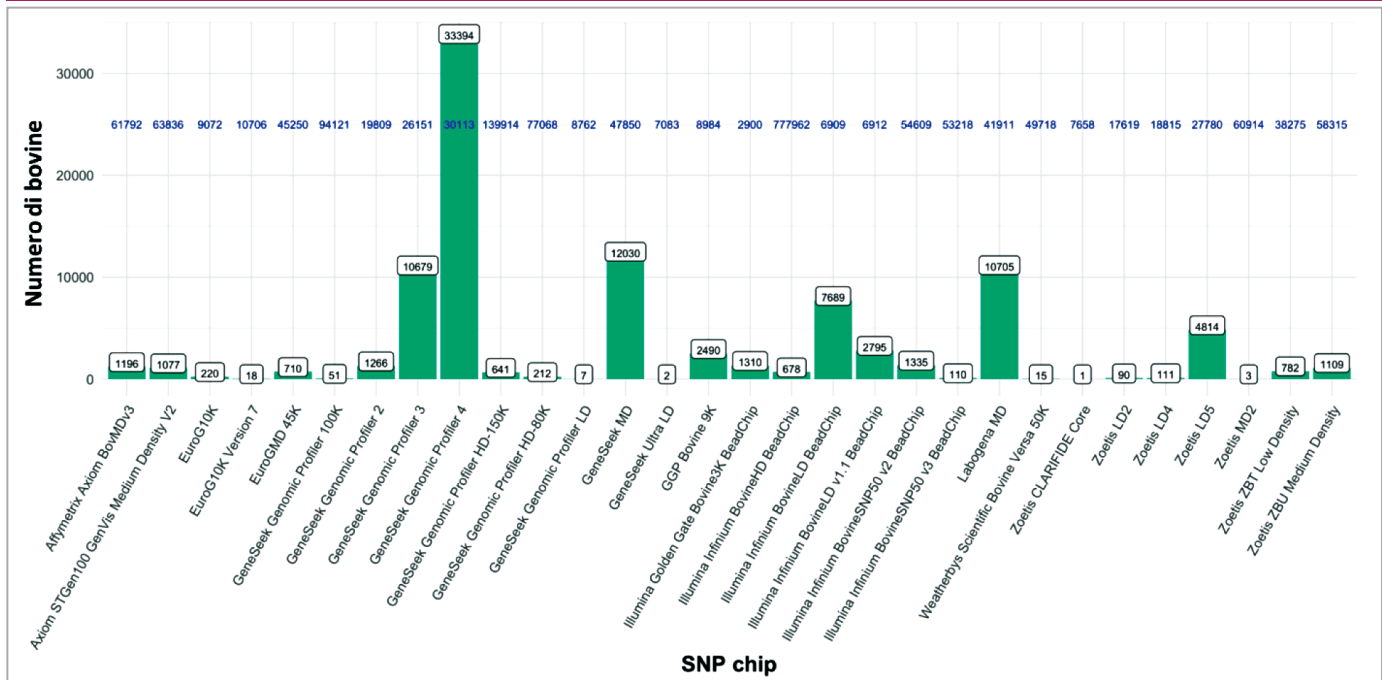
- la stima dipende fortemente dalla **qualità** e **completezza** del pedigree;
- non può identificare alleli identici che non sono il risultato di un antenato comune ma di altre ragioni evolutive;
- questo tipo di stima non prende in considerazione le variazioni possibili durante l'assortimento indipendente degli alleli definito anche come **mendelian sampling**.

Nell'ultimo decennio, i progressi tecnologici della genomica hanno determinato un crollo dei costi di genotipizzazione ed un conseguente aumento degli animali genotipizzati. Nella **figura 1** è rappresentato l'attuale scenario che caratterizza il numero di bovine di razza frisona genotipizzate a livello italiano. Il numero totale sfiora le 138.000 bovine, che garantisce il primato di popolazione animale maggiormente genotipizzata del territorio nazionale. Queste bovine sono nate tra il 1998 e il 2021, e genotipizzate con 30 diversi chip SNP di densità variabile. La densità si riferisce al numero di SNP sul pannello, che nel caso delle bovine appartenenti alla razza frisona italiana varia da poche migliaia (3.000) a più di 700 migliaia di SNPs. Il numero più comunemente utilizzato di SNPs in un pannello è compreso tra circa 26.000 e 47.000 (GeneSeek Genomic profiler 3, GeneSeek Genomic profiler 4, GeneSeek MD, Labogena MD).

Solitamente, la posizione di ciascun SNP è legata al numero di marcato-

FIGURA 1

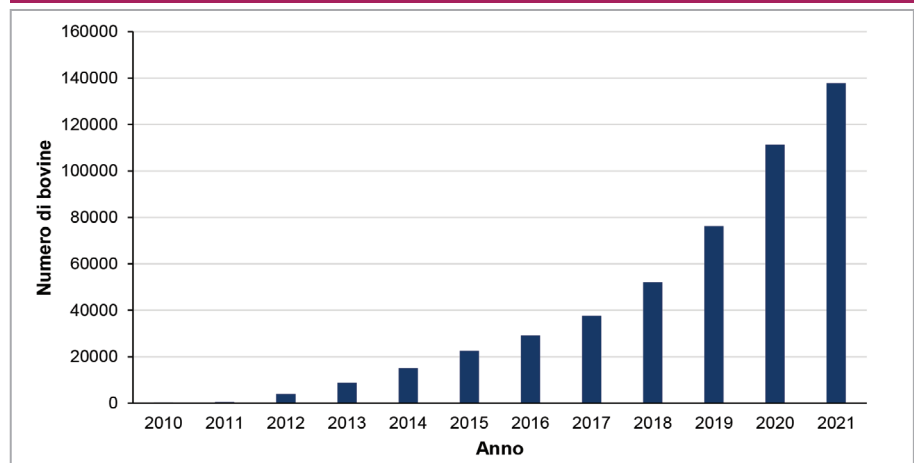
NUMERO DI BOVINE DI RAZZA FRISONA ITALIANA GENOTIPIZZATE SULLA BASE DELLO SPECIFICO PANNELLO SNP. PER CIASCUN SPECIFICO PANNELLO GENOMICO, IL VALORE NEL RIQUADRO NERO È RIFERITO AL NUMERO DI BOVINE GENOTIPIZZATE MENTRE IL VALORE IN AZZURRO RAPPRESENTA IL NUMERO DI SNP



ri sul pannello. Essi, infatti, devono essere distanziati in modo uniforme lungo tutto il genoma per avere una panoramica della variabilità genetica a livello di intero genoma in ambito di valutazione genomica degli animali. Nella figura 2, invece, è riportato il numero di bovine genotipizzate per anno dal 2010 al 2021. Il grafico riflette il progresso tecnologico in ambito genomico che ha determinato un calo dei prezzi di genotipizzazione e il conseguente aumento delle bovine genotipizzate/anno. Semplicemente basti notare come dal 2010 al 2015 siano state genotipizzate circa 22.000 bovine mentre negli ultimi 5 anni il numero è salito a 115.000. A ciò va aggiunto anche che, con il passare degli anni, stiamo osservando un aumento del numero degli SNP per pannello genomico, e quindi un uso sempre più frequente di pannelli a medio-alta densità. Assieme ad ANAFIBJ, il gruppo del Dipartimento di Scienze Medico Veterinarie dell'Università degli Studi di Parma ha focalizzato la propria attività di ricerca sull'utilizzo corretto delle informazioni genomiche per una stima corretta e robusta della consanguineità genomica della frisona italiana. La consanguineità genomica non si basa, infatti, sui dati di pedigree ed è in grado di includere la variazione dovuta a fenomeni di

FIGURA 2

NUMERO DI BOVINE DI RAZZA FRISONA ITALIANA GENOTIPIZZATE PER ANNO (DAL 2010 AL 2021). I DATI RELATIVI AL 2021 SONO DA CONSIDERARSI PARZIALI



assortimento indipendente durante la formazione dei gameti. A livello internazionale, numerosi gruppi di ricerca hanno proposto diverse metodologie matematiche per la stima della consanguineità genomica sia sull'uomo che sugli animali, i quali si basano su un differente trattamento dei dati. Per questo motivo, i risultati in termini di valori medi e variabilità della consanguineità genomica possono variare in base alla metodologia. Va sottolineato anche che, ad oggi, manca ancora un metodo di riferimento per le valutazioni di routine nei bovini da latte. Per questo motivo, sono stati testati 10 diversi coefficienti di con-

sanguineità genomica, raggruppati in tre categorie:

- 4 coefficienti stimati tramite il software più utilizzato per l'analisi dei dati genomici di tutte le specie, PLINK v1.9 nominati F, Fhat1, Fhat2 e Fhat3;
- 3 coefficienti stimati dalla costruzione di matrici di relazione genomica (GRM) ampiamente utilizzate nell'ambito della selezione genomica;
- 3 coefficienti che misurano la lunghezza totale dell'omozigosi delle bovine (Froh, Froh2 e Fph) con Froh2 e Fph (metodo utilizzato da ANAFIBJ).

Tutti questi coefficienti sono stati



9th Open Junior Show

MONTICHIARI
(Brescia)
4-6 Novembre
2021

Giovedì 4 Novembre

- ore 14.00 Briefing di accoglienza al 9° Open Junior Show
- ore 14.30 Assegnazione soggetti ai concorrenti 9° Open Junior Show
- ore 15.30 Gara a quiz

Venerdì 5 Novembre

- ore 10.00 Gara di Toelettatura Junior
- ore 12.00 Gara di Toelettatura Senior
- ore 14.00 Giudizio Toelettatura
- ore 16.00 Gara di Giudizio Morfologico

Sabato 6 Novembre

- ore 10.00 Gara di Conduzione Junior
- ore 11.00 Gara di Conduzione Senior
- ore 14.00 Valutazioni categorie manze e giovenche e finale

poi confrontati con il coefficiente di consanguineità (**Fped**) stimato da dati di pedigree. Prima della stima di tutti questi coefficienti, i pannelli con un diverso numero di SNPs (**figura 1**) sono stati resi confrontabili tramite **imputazione** e portati tutti ad un numero di circa 84.000 SNPs. Per imputazione si intende una procedura che permette di stimare indirettamente le informazioni mancanti nei pannelli genomici a bassa densità (es. 3.000 SNPs) rispetto a quelli con un numero maggiore di SNPs. Il vantaggio dell'imputazione sta nel poter confrontare pannelli genomici a diversa densità. I nostri risultati mostrano che le stime di consanguineità basate sui dati genomici dovrebbero essere **usate** e **interpretate** con cautela dal mondo zootecnico aumentando la consapevolezza di come queste stime siano state calcolate e di come **debbano essere usate**. In questo senso le metodologie di calcolo della consanguineità, da genomica e da pedigree, devono essere viste come complementari, piuttosto che antagoniste, l'una rispetto all'altra. È però importante sottolineare come i coefficienti di consanguineità genomica attualmente utilizzati da ANAFIBJ siano da considerare **robusti** e **confrontabili** rispetto ad altre metodologie conosciute; inoltre, un altro riscontro confermato è che le stime da pedigree, pur con tutte le limitazioni che hanno rispetto alle stime da dati genomici, rimangono comunque un indicatore molto **utile** per verificare i trend sia a livello nazionale che a livello aziendale. Sicuramente questo studio continuerà ad essere aggiornato al fine di fare luce sul background teorico che sta alla base della consanguineità e per fornire uno strumento utile per le applicazioni pratiche della consanguineità genomica a livello di popolazione della razza frisona italiana. Una volta terminata l'interpretazione dei risultati ottenuti, si procederà allo studio degli effetti dell'aumento della consanguineità nei confronti delle performance delle bovine di razza frisona relative alla sfera produttiva e riproduttiva, andando a valutare la possibile presenza di depressione da consanguineità partendo dall'analisi di dati italiani.

