

## Le malattie genetiche nel cavallo, parte 1: malattie comuni e tipiche delle razze Americane

Nella specie equina sono descritte numerose malattie a carattere genetico per le quali fino a pochi anni fa non era disponibile nessun test diagnostico appropriato. L'affinazione ed evoluzione odierna delle tecniche di mappatura cromosomica ha permesso l'identificazione di nuovi geni responsabili per le malattie ereditarie. Questo ha reso accessibili al clinico ippiatra molti test genetici a costi contenuti permettendo la diagnostica di certezza di numerose gravi malattie.

Ogni equino possiede un corredo genetico unico e specifico, di origine parentale, organizzato in 32 coppie di cromosomi (il cromosoma è una molecola di DNA che codifica per una serie di proteine specifiche) che si dividono solo al momento della formazione dei gameti (maschili o femminili). Ogni cromosoma porta una coppia di geni (cioè una porzione di genoma) che codifica per un determinato carattere, ogni gene ha un suo "locus" ovvero occupa una particolare posizione all'interno del cromosoma. Ciascun gene può differire dall'altro nelle informazioni relative a quel carattere, le diverse varianti molecolari di uno stesso gene sono dette "alleli". Questi modulano l'espressione del carattere codificato.

Le mutazioni di un allele possono essere recessive o dominanti:

- si manifestano fenotipicamente solo se presenti in entrambe le coppie alleliche nel caso di carattere autosomico recessivo

- si manifestano anche se presenti in un solo allele che compone la coppia nel caso di carattere autosomico dominante

I soggetti presi in esame vengono quindi classificati in **omozigoti** per quella data mutazione se hanno entrambi gli alleli che codificano per quel carattere mutati, oppure **eterozigoti** se invece presentano un solo allele alterato.

Seguendo questi parametri quindi possiamo avere:

- N/N: omozigote sano, non presenta la mutazione ricercata in entrambi gli alleli

- E/N: eterozigote, generalmente portatore sano o affetto in forma lieve

- E/E: omozigote malato, presenta la mutazione ricercata in entrambi gli alleli

Seguendo questo schema, gli allevatori possono pianificare gli incroci in maniera da dar vita a puledri che non manifestino malattie a carattere genetico evitando di incrociare tra loro soggetti eterozigoti / portatori i quali fenotipicamente non mostrano la patologia ma possono dare una progenie di omozigoti malati.

I materiali richiesti per l'esecuzione di questi test sono il sangue intero in EDTA

oppure almeno 20-30 crini con il bulbo, dai quali vengono estratti i DNA, identificate le serie genomiche di interesse e confrontati gli alleli responsabili di malattia.

Vediamo quindi in dettaglio quali sono le principali malattie di carattere genetico che possiamo riscontrare nella specie equina.

## **MALATTIE COMUNI A TUTTE LE RAZZE**

### **Ipertermia maligna equina: EMH**

Si tratta di una disfunzione genetica che compromette l'attività del canale del rilascio dello ione calcio - denominato RyR1 - all'interno del reticolo sarcoplasmatico della muscolatura striata scheletrica che, comportando un eccessivo rilascio di questo ione in risposta alla somministrazione di farmaci od anestetici, determina una grave ipereccitabilità del muscolo stesso, causa di uno stato ipermetabolico con morte cellulare finale.

La sintomatologia clinica comprende ipertermia, fascicolazioni, tachicardia, rhabdomiolisi, acidosi metabolico-respiratoria e morte per gravi disordini elettrolitici.

Il gene responsabile è autosomico dominante, il quadro clinico appare maggiormente severo nei Quarter Horse.

### **Miopatia tipo I da accumulo di polisaccaridi: PSSM**

L'alterazione genetica provoca un'abnorme accumulo di glicogeno e polisaccaridi all'interno del tessuto muscolare. Questo eccesso provoca un'esagerata produzione di acido lattico durante la contrazione

muscolare per effetto della glicolisi anaerobica con conseguente rigidità muscolare, acidosi, rhabdomiolisi e mioglobinuria nei casi gravi oppure calo della performance con debolezza muscolare e sudorazione profusa. Le manifestazioni cliniche si hanno di solito all'inizio del lavoro, anche se leggero, in alcuni casi anche a riposo.

E' una patologia autosomica dominante, con manifestazioni cliniche lievi in caso di presenza di un unico allele (eterozigosi per il gene malato).

Esiste una linea di sangue di Quarter Horse, Paint ed Appaloosa con prevalenza di questa malattia ma anche Purosangue e razze pesanti possono esserne colpite.

### **Idrocefalo**

E' una grave anomalia dello sviluppo che determina la nascita di puledri disvitali che muoiono subito dopo il parto, oppure aborti con distocia dovuta alla malformazione del feto.

Attraverso l'analisi delle linee di sangue che presentavano con maggiore frequenza la patologia si è arrivati ad identificare l'alterazione genetica (scambio di un nucleotide da "C" a "T" nel genoma) responsabile della malattia, così da permettere all'allevatore di effettuare degli incroci a basso rischio.

### **Epidermolisi bollosa: H-JEB**

Si tratta di una malattia che causa vescicolazione della cute e delle mucose orali nei punti di applicazione delle pressioni, con perdita dello zoccolo per

distacco della benda perioplica, tipicamente nei primi giorni dopo la nascita del puledro. A causa di queste manifestazioni cliniche si è costretti ad effettuare un'eutanasia per impossibilità del puledro alla deambulazione e per la comparsa di gravi infezioni in corrispondenza delle lesioni.

L'alterazione responsabile è una subunità del gene "5 Laminin", che impedisce la produzione di un polipeptide della lamina dello zoccolo, la stessa che fissa l'epidermide al derma.

## **MALATTIE TIPICHE DELLE RAZZE AMERICANE**

### **Quarter Horse / Paint / Appaloosa**

#### **Paralisi periodica iperkaliemica: HYPP**

La malattia è trasmessa da una mutazione autosomica dominante di un gene che codifica per una subunità del canale del sodio nel miocita, trasmessa da una specifica linea di sangue Quarter Horse poi diffusasi anche ad altre razze.

Questa anomalia determina di riflesso un eccesso di potassio nella cellula muscolare compromettendone l'attività contrattile. Possiamo avere una forma lieve di questa patologia con tremori, fascicolazioni, rigidità e debolezza muscolare oppure una forma precoce più grave, generalmente associata ad omozigosi, che si manifesta nel puledro. Nelle forme lievi, che compromettono l'utilizzo sportivo del soggetto, è possibile una terapia farmacologica durante gli episodi ed una dieta di mantenimento.

#### **Deficienza dell'enzima della ramificazione del glicogeno: GBED**

I puledri colpiti da questa anomalia enzimatica mancano dell'enzima che forma il glicogeno, quindi non riescono ad immagazzinare gli zuccheri nella forma ramificata. Possiamo avere aborti tardivi o nascita di puledri disvitali, deboli, incapaci di mantenere la stazione e di termoregolarsi, che muoiono poco dopo la nascita. sviluppando convulsioni.

#### **Astenia dermale regionale ereditaria: HERDA (Hyperelastosis cutis)**

I soggetti colpiti presentano l'anomalia di un gene autosomico recessivo che codifica per la sintesi del collagene, con perdita di adesività degli strati profondi della cute, iperelastosi ed estrema facilità nella formazione di pliche.

Di solito questo causa problemi nella zona della sella e dei finimenti, con dermatiti e fiaccature ricorrenti e formazione di seromi.

#### **Lethal White Foal Syndrome: OLWS**

Si manifesta con omozigosi per il gene "Overo", il puledro appare fenotipicamente bianco con occhi azzurri. Purtroppo questa anomalia del mantello si accompagna ad un'agangliososi dell'ultimo tratto dell'intestino con conseguente morte per blocco funzionale di tutto il tratto gastroenterico.

Con eterozigosi non abbiamo malattia, possiamo invece avere mantello con vari gradi e localizzazioni di bianco.

### **Sindrome da Insensibilità agli androgeni: AIS (64 XY – Femminizzazione testicolare)**

E' un'alterazione autosomica recessiva del gene che codifica per i recettori degli androgeni sul cromosoma X del soggetto malato. Non si tratta di un'anomalia dei cromosomi sessuali poiché il cariotipo è quello di un normale maschio XY, dove però la disfunzione recettoriale ha determinato un'alterata risposta dei tessuti fetali agli androgeni, con anomalie degli organi sessuali e manifestazioni variabili dopo la nascita del soggetto che si presenta fenotipicamente di sesso femminile.

Possiamo avere infatti dei genitali femminili esterni normali con mancanza/ipoplasia di utero e cervice, presenza di testicolo/i nel canale inguinale o addome secernenti testosterone che determina il comportamento mascolino in un soggetto che appare di sesso femminile.

Il gene autosomico recessivo alterato si trova sul cromosoma X con trasmissione della malattia per via materna.

### **Speed-Gene: MSTN**

Il gene oggetto di esame è quello coinvolto nella sintesi della miostatina, una proteina che controlla la produzione di cellule muscolari.

Esistono tre differenti varianti alleliche di questo gene:

- T/T: i soggetti con questa tipologia sviluppano masse muscolari tardivamente, sono più adatti alle competizioni sulla lunga distanza
- C/C: i soggetti con questa tipologia sviluppano invece masse muscolari più precocemente, sono più adatti alle competizioni che richiedono sforzi brevi ed intensi
- C/T: questi soggetti sono adatti a competizioni su distanze medie

Non si tratta di una vera e propria patologia, piuttosto identifica una predisposizione del soggetto preso in esame verso una determinata performance sportiva.

Questi test possono essere effettuati singolarmente oppure si possono trovare raggruppati in "Pacchetti" particolarmente convenienti dedicati per le diverse razze.

Nel **prossimo approfondimento** prenderemo in esame le malattie tipiche di Purosangue, Pony, razze pesanti, lo screening parentale ed i colori del mantello.