



L'APPROCCIO ANAFIBJ PER LA GESTIONE DELLA CONSANGUINEITÀ

Jan-Thijs van Kaam

Michela Ablondi

Christian Maltecca

Martino Cassandro

Obiettivo della selezione

- Selezioniamo per eliminare le varianti genetiche indesiderate.
- Quindi, se avremo successo, ci libereremo di molte varianti genetiche indesiderate.

- Ma poi ci lamentiamo del fatto che perdiamo la variazione genetica....
- MA questo è... quello che VOLEVAMO!!

- Perdere la variabilità "buona" sarebbe un problema, ma:
- Perdere la variabilità "cattiva" è un problema?

Effetti **negativi** della consanguineità

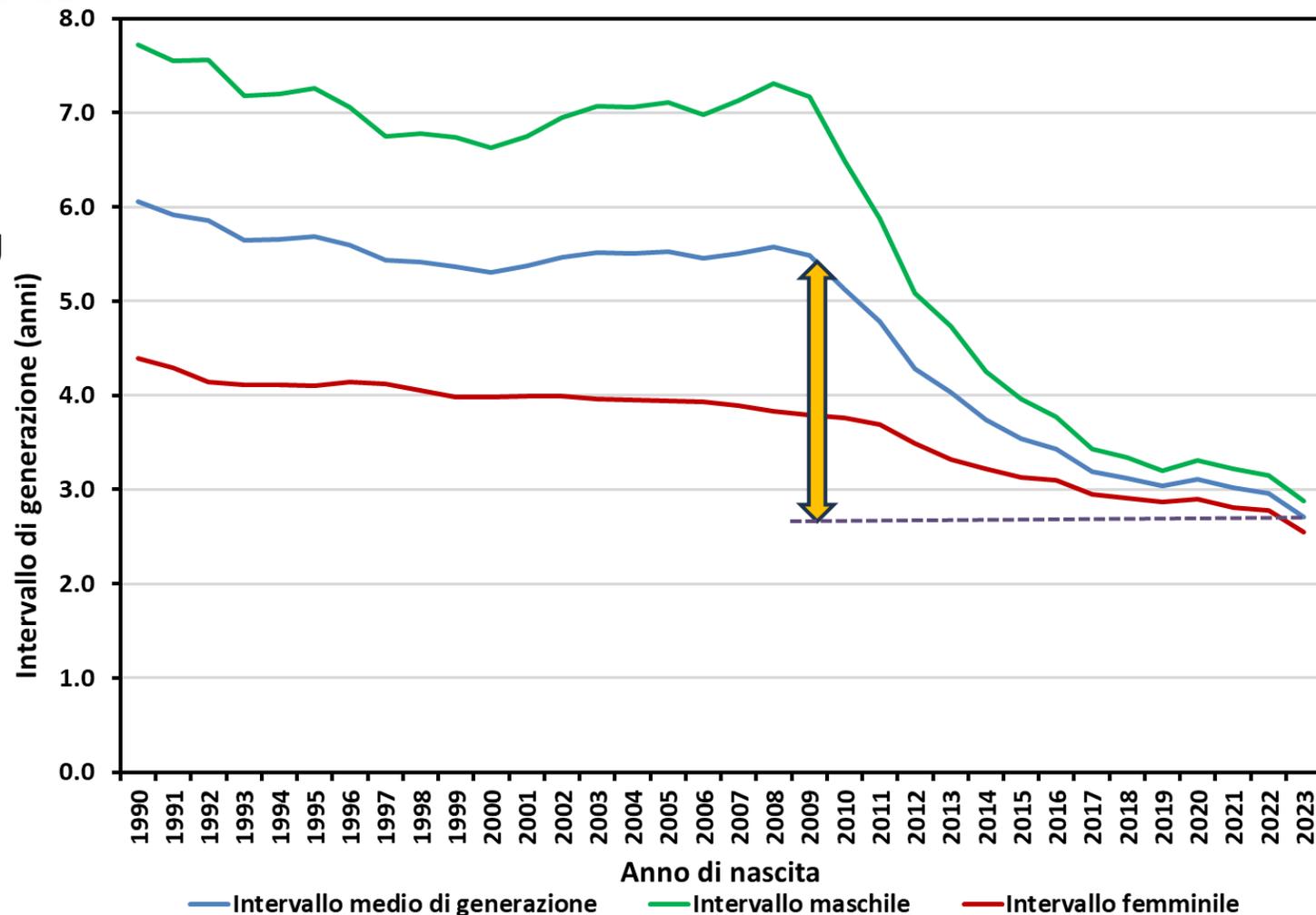
- Depressione da consanguineità
- Maggiore rischio di diffusione di malattie genetiche
- Maggiore rischio di accumulo di malattie genetiche
- Maggiore espressione di caratteri recessivi indesiderati
 - Forma fisica, fertilità e vitalità ridotte
- Meno variazione genetica
 - Meno spazio di selezione
 - Meno capacità di adattamento
- Perdita di eterosi

Effetti **positivi** della consanguineità

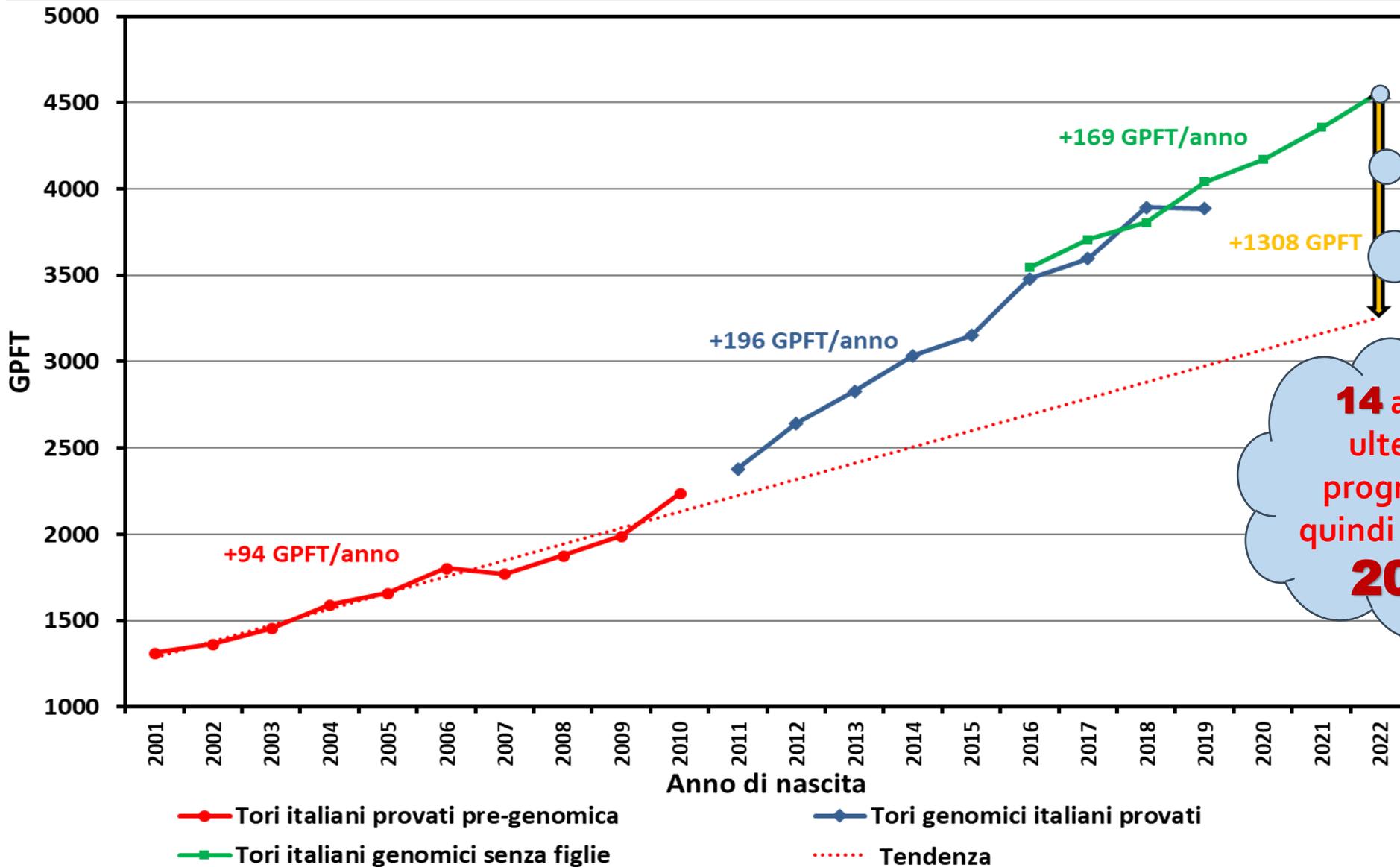
- Rimozione o diminuzione di varianti genetiche indesiderate
- Fissazione dei caratteri desiderabili **e legati alla redditività dell'azienda**
- Conservazione di genotipi rari o preziosi
- Stabilire linee di razza
- Allevamenti più omogenei

Impatto della selezione genomica

- Maggiore intensità di selezione
- Intervallo di generazione più breve
- Entrambi aumentano il progresso e la consanguineità ogni anno



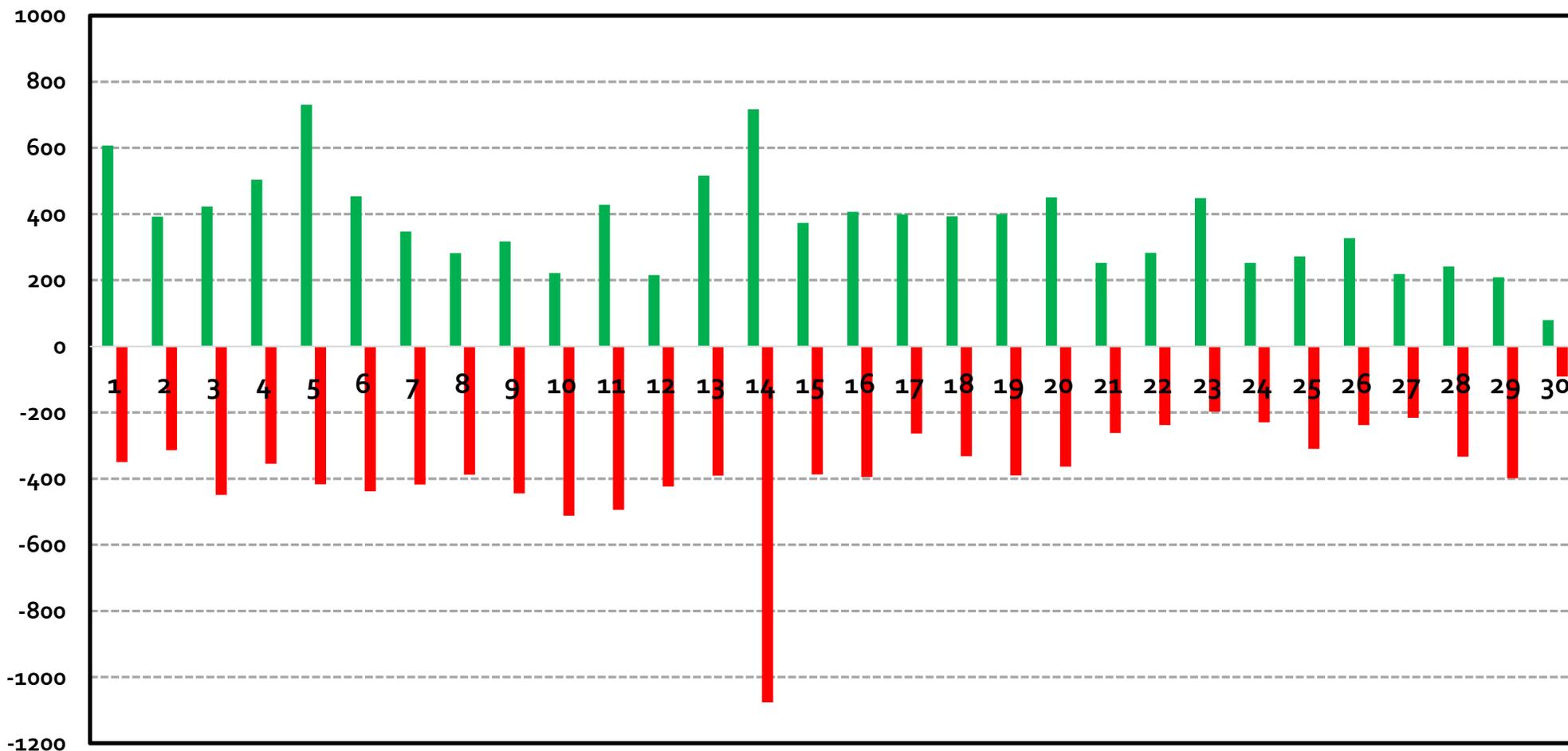
Salto nel progresso genetico grazie alla genomica



14 anni di ulteriore progresso... quindi siamo al **2036**

Dove possiamo arrivare?

Stimare un limite di selezione mettendo insieme i migliori cromosomi

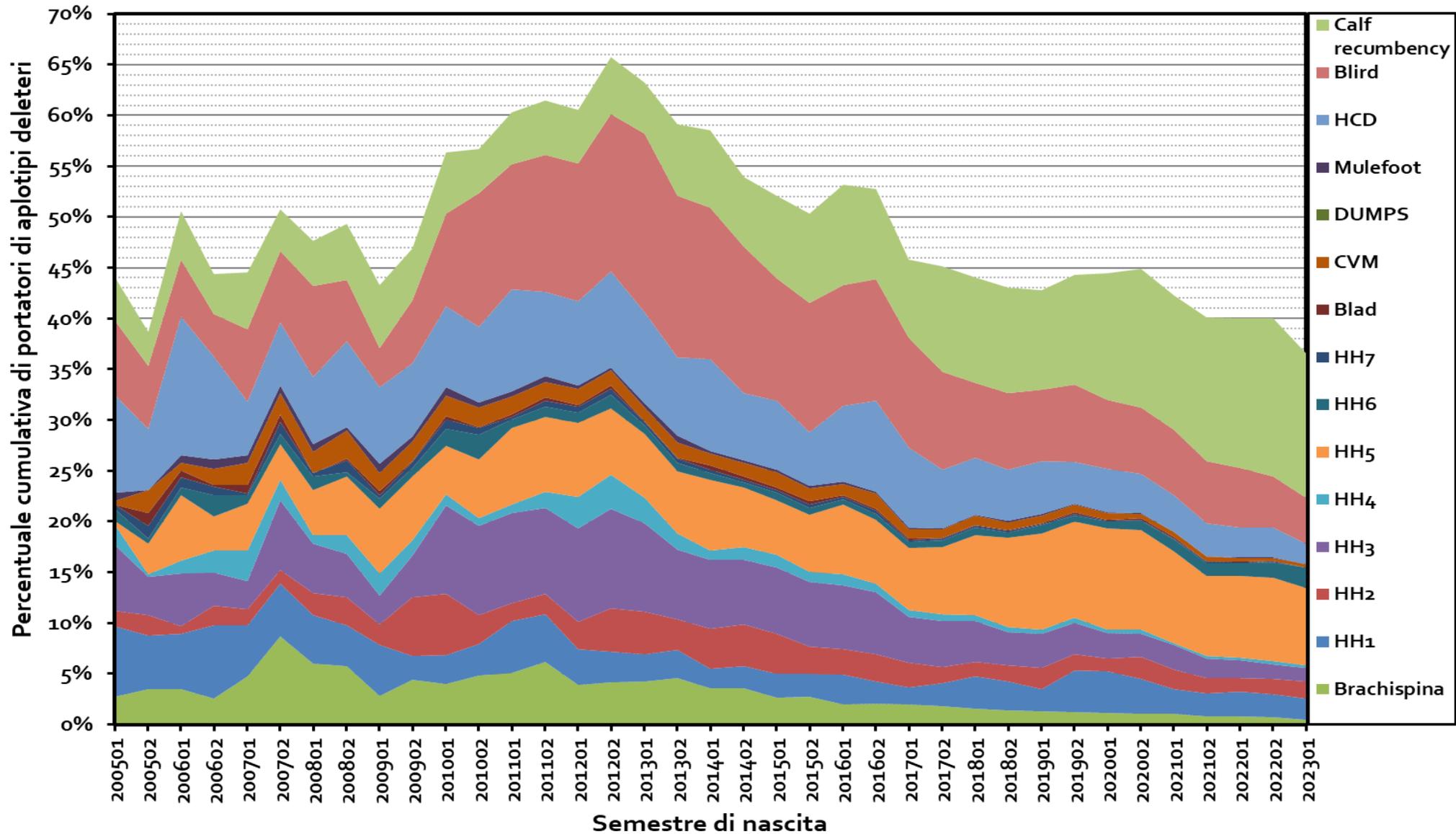


Guadagno economico della genomica

Profitto/costo	Annuo	14 anni di genomica
Guadagno genetico e riduzione dei tori	€ 52.891.429	€ 740.480.000
Costi di genotipizzazione	-€ 521.845	-€ 7.305.825
Impatto economico nella frisona italiana incluso extra depressione da consanguineità	€ 52.369.584	€ 733.174.175
Perdita dovuta a depressione da consanguineità extra	-€ 11.464.309	-€ 160.500.331
Impatto economico nella frisona italiana senza extra depressione da consanguineità	€ 63.833.893	€ 893.674.506

- Impatto economico enorme (riduzione **0,52 centesimi** per ogni litro di latte)
- **Ritorno della selezione genomica ben al di sopra dei costi**
- A causa della concorrenza di mercato, il vantaggio principale è per i consumatori
- **Perdita** dovuta a **depressione** da consanguineità extra: **18%** (**-0,11 centesimi** per ogni litro di latte)

Evitare problemi diminuendo i difetti deleteri...



Nuove malattie genetiche quest'anno

- **BLIRD (Bovine Lymphocyte Intestinal Retention Defect)**
 - Fenotipo: Impatto sull'immunità intestinale -> Ritardo della crescita
 - Origine: Bell Elton -> Oman
 - Anafibj: Aplotipo e test diretto

- Early Onset **Muscle Weakness Syndrome (MW)** (anche Calf Recumbency)
 - Fenotipo: Vitello con difficoltà a rimanere in piedi
 - Origine: Southwind -> Supersire
 - Anafibj: Aplotipo

Origini della Holstein

- Anni 1861-1880: circa 8800 animali olandesi/tedeschi importati nel Nord America
- 1880: due tori, **Hulleman** e **Neptune H**, sono l'origine di tutti i moderni tori AI
Neptune era nell'utero quando fu importato dall'Olanda negli Stati Uniti
- Conquerer (padre di **Hulleman**) è stato importato dall'Olanda agli Stati Uniti
- Anni 1920-1930: **Johanna Rag Apple Pabst** (linea **Neptune**) e **Wisconsin Admiral Burke Lad** (linea **Hulleman**) come principali tori della fondazione.
- Anni 1960: Pawnee Farm Arlinda **Chief** (linea **Neptune**) e Round Oak Rag Apple **Elevation** (linea **Hulleman**) come tori principali..
- Quindi la Holstein ha già diversi **colli di bottiglia nella popolazione: 3 volte 2 tori principali!**

Cromosoma Y

From Two Bulls, 9 Million Dairy Cows
In the U.S., just two Y chromosomes exist within a population of 9 million Holsteins. Researchers want to know what traits have been lost over time.

O'Hagan 2019

- **>99%** dei cromosomi Y: **Chief** (linea **Neptune**) & **Elevation** (linea **Hulleman**)
- **~1%** dei cromosomi Y: **Ivanhoe** (linea **Neptune**)
- Tutte le Holstein provengono da **3** tori (**2** linee paterne)!

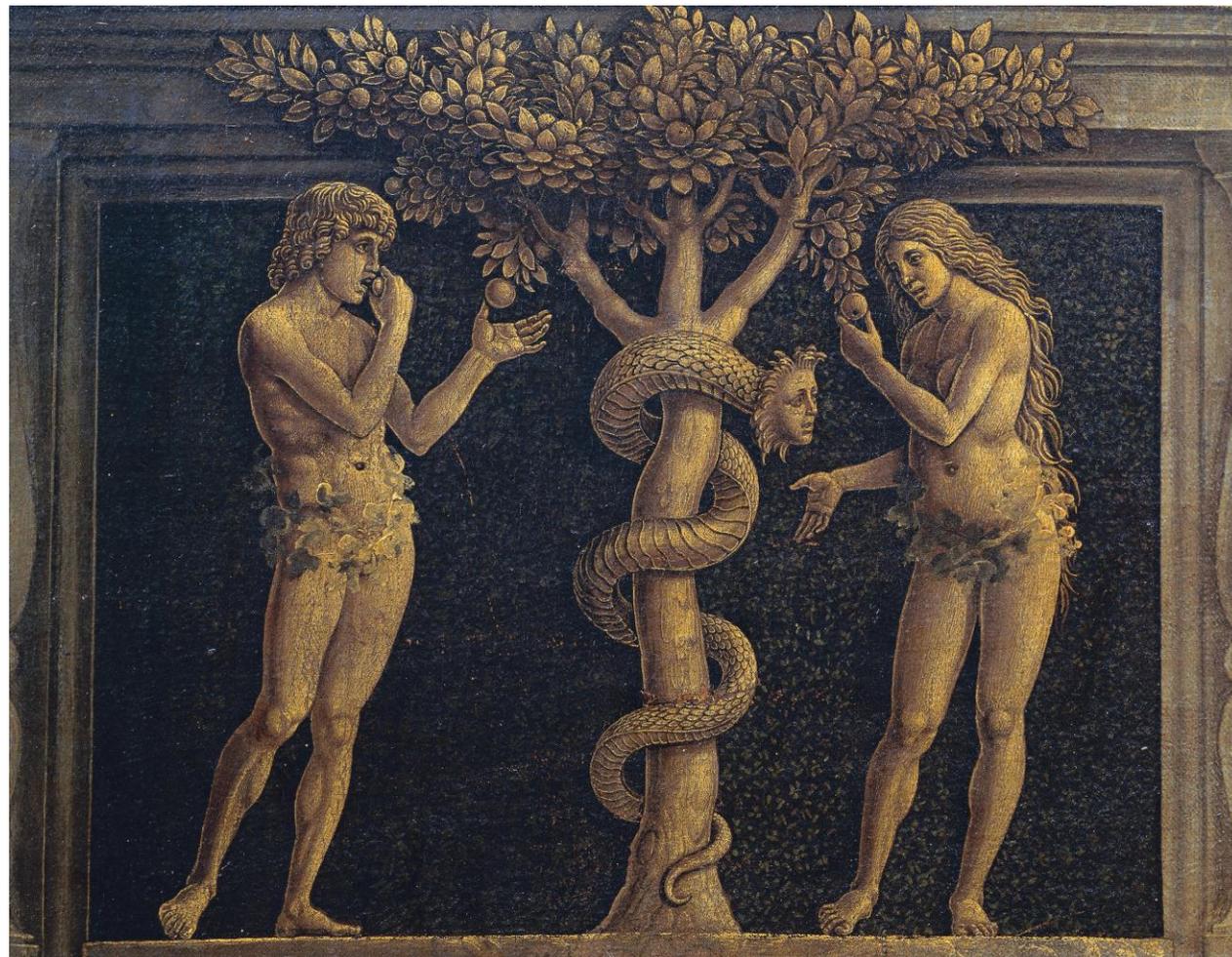
Origini della Jersey

- Quasi tutti i tori nordamericani nati all'inizio del decennio 2010-2019 potrebbe essere ricondotto a **Secret Signal Observer** o **Advancer Sleeping Jester**, che insieme rappresentano per il **98,9%** delle linee paterne.
- Entrambi i tori più i 3 tori aggiuntivi che rappresentano il restante **1,1%** degli attuali discendenti possono essere ricondotti a un unico toro (**Champion Flying Fox**) nato sull'isola di Jersey nel 1898.
- Quando si considerano i tori importati negli Stati Uniti, il **97%** può essere ricondotto a Champion Flying Fox.
- Quindi le Jersey avevano già diversi **colli di bottiglia nella popolazione. Solo 1 toro di fondazione!**

Origine dell'uomo

Anche gli esseri umani hanno un'unica origine maschile e femminile... dicono alcuni.

Oppure, se Eva è stata creata dalla costola di Adamo, allora c'è solo un'origine.



Utilizzare l'intera popolazione Holstein

Aumento medio della consanguineità all'anno

Birth Year	1980 to 1990	1990 to 2000	2000 to 2010	2010 to 2019
ITA	0,02	0,18	0,14	0,26
USA	0,19	0,19	0,11	0,26
CAN	0,10	0,26	0,08	0,23
FIN	0,06	0,09	0,19	0,20
POL	0,20	0,10	0,16	0,20
HUN	0,04	0,15	0,13	0,20
ESP	0,13	0,24	0,13	0,20
CHE	0,10	0,13	0,09	0,19
SLO	0,06	0,12	0,11	0,18
NLD	0,24	0,17	0,03	0,16
FRA	0,10	0,20	0,10	0,15
DEU	0,11	0,16	0,08	0,15
IRL	0,10	0,21	0,06	0,15
GBR	-0,02	0,19	0,12	0,14
AUT	0,00	0,09	0,10	0,14
JPN	0,09	0,26	0,13	0,13
SWE	0,06	0,19	0,13	0,12
LUX	0,13	0,13	0,07	0,12
NZL	0,02	0,09	0,03	0,11
DNK	0,11	0,18	0,12	0,10



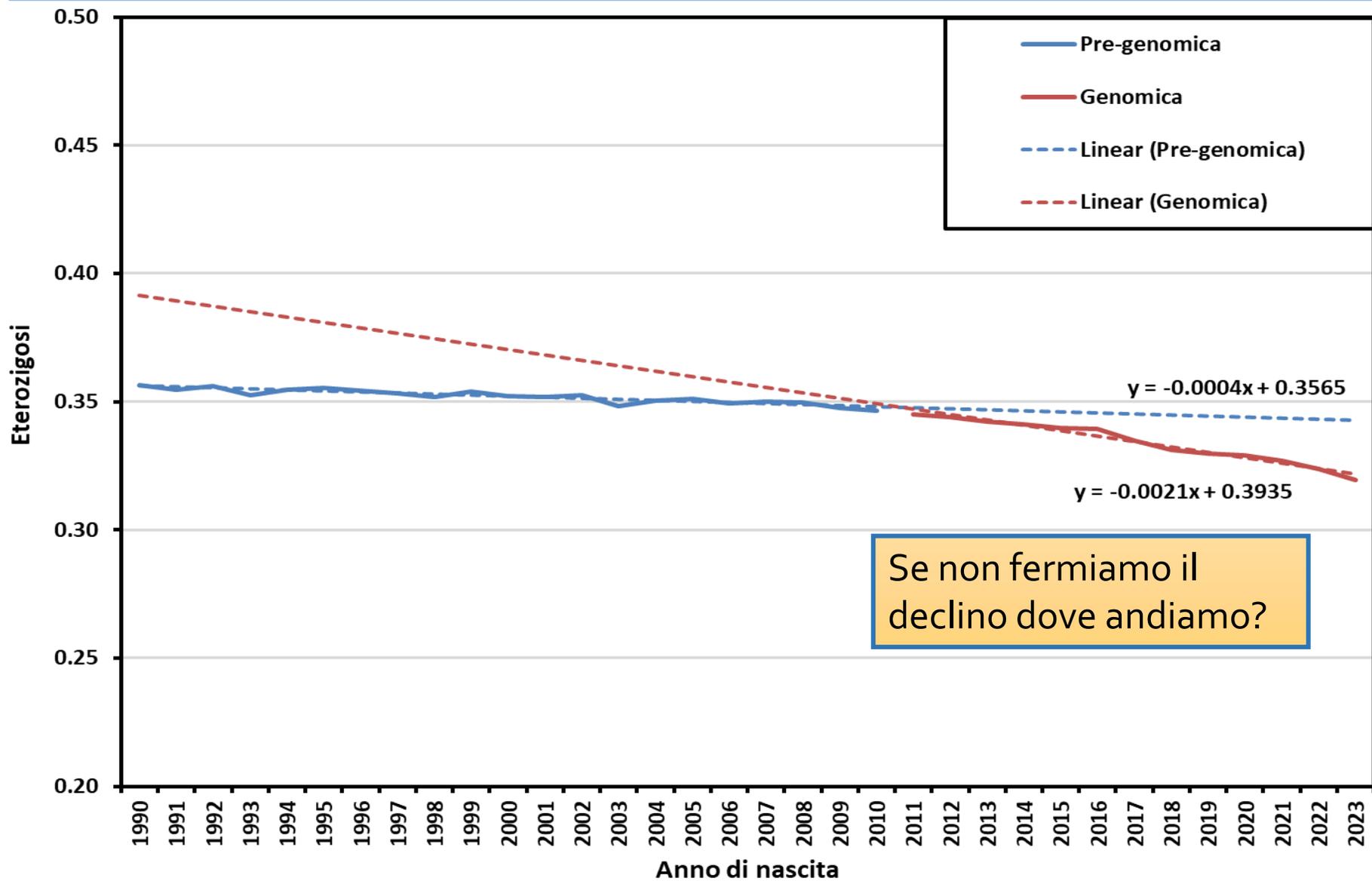
difficult

moderate

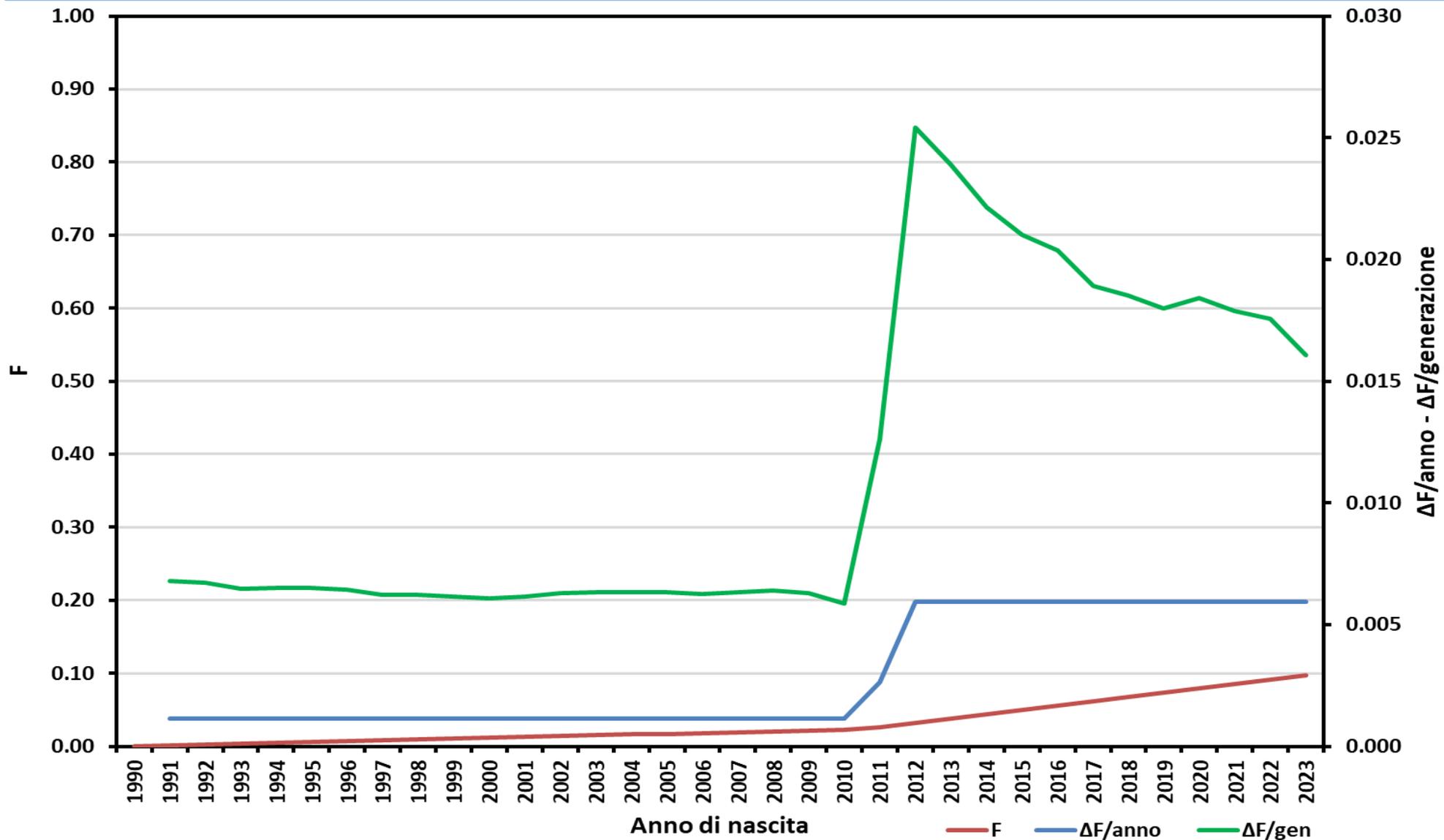
Utilizzare l'intera razza

- Nord America + Italia: seleziona principalmente Nord America
- Europa: seleziona Nord America + Europa
- Maggiore tendenza alla consanguineità nei paesi che limitano principalmente la selezione al Nord America.
 - Anche a causa della forte competizione di mercato
- Tendenza più moderata nei paesi che utilizzano il Nord America e anche l'Europa.

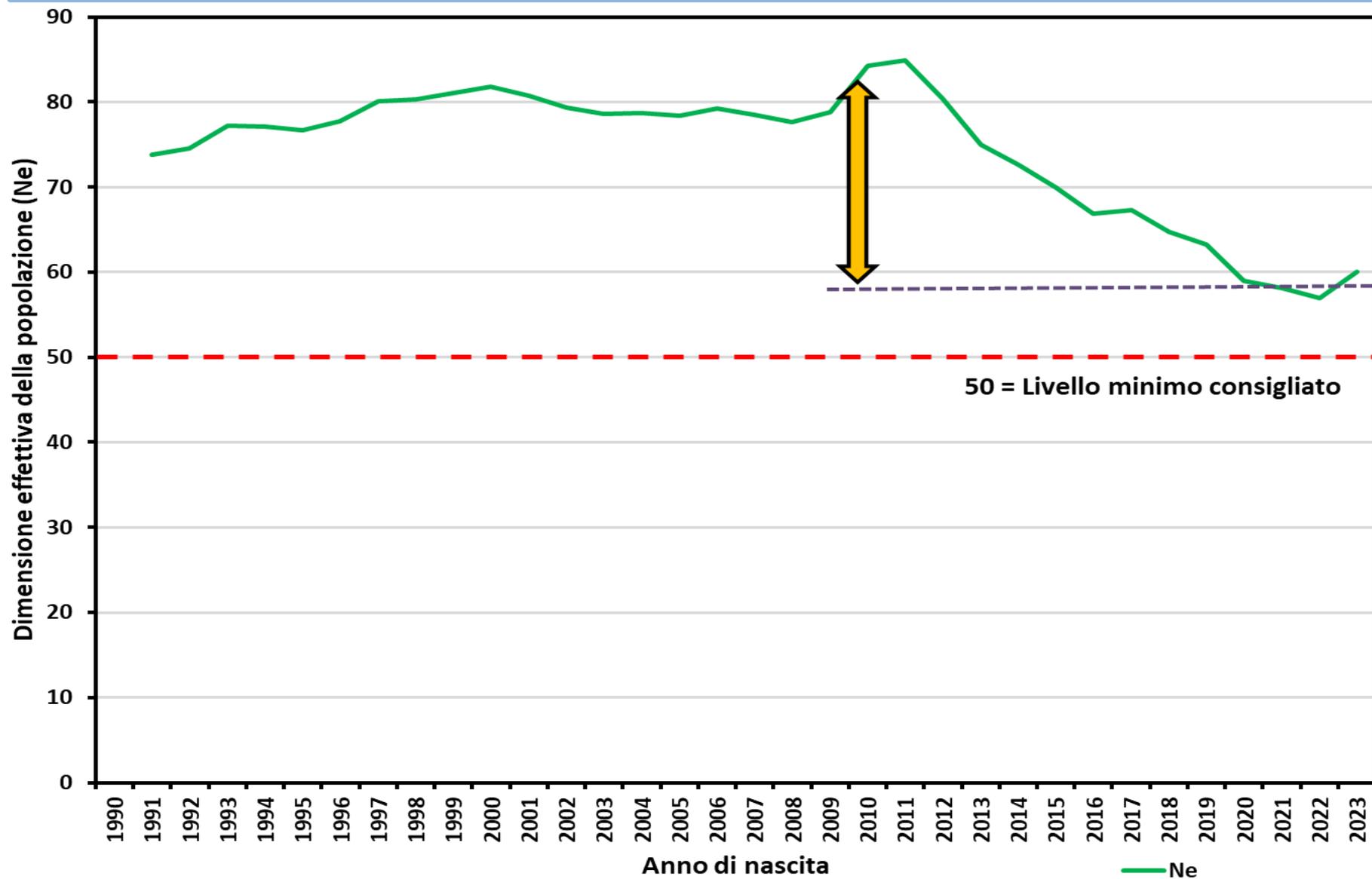
Andamento dell'eterozigosi SNP



Coefficienti di consanguineità



Dimensione effettiva della popolazione: in diminuzione a partire dalla genomica



Evitare la consanguineità/perdita di variabilità genetica

- A livello di **popolazione**: la **selezione** è fondamentale
- A livello **individuale**: l'**accoppiamento** è fondamentale
- Per la popolazione gli accoppiamenti individuali sono irrilevanti.
- La maggior parte della selezione viene effettuata dai **centri di FA**... non dagli allevatori.
- La soluzione deve quindi provenire principalmente dai **centri di FA**.
- Come garantire che i centri di FA mantengano la diversità?
- **La pressione competitiva** li spinge a utilizzare principalmente madri/tori d'élite. Ma DEVONO utilizzare un'ampia varietà di tori e madri di figli.

Soluzioni all'interno della razza

- Premio/Penalizzare per futura consanguineità (genomica) prevista
- Penalizzare per depressione da consanguineità
- Selezione ottimale del contributo dei genitori
- Creare sottopopolazioni
- Utilizzare gruppi di tori

Differenze tra paesi

Birth year of females	1990-2000	2000-2010	2010-2020
Italy	0.18	0.14	0.26
US	0.19	0.11	0.26
Canada	0.26	0.08	0.25

Netherlands	0.17	0.03	0.16
France	0.20	0.10	0.16
Germany	0.16	0.08	0.15
Sweden	0.19	0.13	0.12
Denmark	0.18	0.12	0.10

Alcuni paesi sono riusciti a controllare il tasso di consanguineità ⇒

Ciò dimostra che è possibile tenere sotto controllo la consanguineità pur facendo progressi.

GEFI: Genomic Expected Future Inbreeding (1)

- Consanguineità genomica attesa in popolazione
- Genomica: rapporto più accurato con la popolazione futura
- Consanguineità genomica attesa in popolazione... **NON propria consanguineità**
- Coefficiente di consanguineità genomica attesa: La probabilità in un segmento autosomico che l'aplotipo trasmesso da un compagno casuale sia identico in discendenza all'aplotipo trasmesso di questo individuo.

GEFI: Genomic Expected Future Inbreeding (2)

- Prendo gli animali HOLITAF degli ultimi 2 anni come campione di riferimento per il futuro della popolazione.
- Campione di animali non utilizzati come singoli individui ma per le **frequenze aplotipiche della popolazione**. Quindi non servono gli accoppiamenti singoli (per fare la media poi) ma si moltiplica direttamente con la frequenza così abbiamo subito la media!
- Poiché i segmenti sono numerati da pedimpute.f90, non abbiamo bisogno di confrontare se gli SNP sono identici... basta controllare se i segmenti sono **numerati in modo identico**. (ROH: Runs Of Homozygosity).
- Per tutti gli animali, calcolo la media della percentuale prevista di segmenti omozigoti se confrontati con la popolazione di riferimento. Questa è la futura consanguineità prevista da ROH.

Idee alla base di **GEFI**

1. Confronto SNP per SNP... molti animali... molti SNP... processo molto **lento**. Invece se usiamo i **segmenti numerati** e confrontiamo: omozigote o no (~**ROH**).
2. Il confronto di ciascun animale con un campione di riferimento sarà molto lento. Utilizzare invece le **frequenze degli aplotipi** nel campione di riferimento.

Messaggio da portare a casa (1)

- A livello di **popolazione**: la **selezione** è fondamentale.
- A livello **individuale**: l'**accoppiamento** è fondamentale, a livello di popolazione gli accoppiamenti individuali sono irrilevanti.
- La maggior parte della selezione viene effettuata dai **centri di FA**... non dagli allevatori.
- I centri di FA DEVONO utilizzare un'ampia varietà di tori e madri di tori.
- Dobbiamo utilizzare l'intera popolazione Holstein, anziché solo una parte.
- I programmi di selezione devono essere "riprogettati" per evitare colli di bottiglia genetici.
- Selezionare contro alleli indesiderati.

Messaggio da portare a casa (2)

- **Stiamo lavorando su premi/penalità basati sulla futura consanguineità genomica prevista.**
- Siamo lavorando sul metodo proposto
- Siamo condividendo le nostre idee con altri ricercatori a livello (Inter)Nazionale

Grazie per l'attenzione



Knickers:
1400 kg, 194 cm



Mozaico

Pedimpute: Imputazione

- Pedimpute.fgo:
 - Assegna **24 milioni** di alleli/secondo
 - ~80 SNP per segmento nell'ultimo passaggio
 - I diversi segmenti hanno ciascuno un numero univoco
 - Se un animale ha lo stesso segmento su entrambi i cromosomi omologhi... allora abbiamo una **ROH!!!!**

Animali	Segmenti			
	1	2	3	
21325480 ...	6	10	440	omologo 1
21325480 ...	6	9	184	omologo 2: 1 su 3 segmenti ROH
21367735 ...	6	10	13	omologo 1
21367735 ...	6	10	13	omologo 2: 3 su 3 segmenti ROH