

# Możliwości identyfikacji nosicieli mutacji genetycznych w celu uwzględnienia w programach hodowlanych bydła mlecznego

Ewelina Kawecka<sup>1,2</sup>, Magdalena Zalewska<sup>1</sup>,  
Magdalena Stachelek<sup>1</sup>, Magdalena Rzewuska<sup>2</sup>,  
Emilia Bagnicka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut Genetyki i Hodowli Zwierząt PAN w Jastrzębcu,  
Zakład Doskonalenia Zwierząt

<sup>2</sup>Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie,  
Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Katedra Nauk Przedklinicznych

Mutacje genetyczne są naturalnym zjawiskiem, występującym u wszystkich gatunków zwierząt i roślin, będąc jedną z przyczyn zmienności genetycznej. Zmienność ta umożliwia ewolucję gatunków oraz ciągle doskonalenie udomowionych zwierząt. Mutacje mogą być jednak również zjawiskiem niekorzystnie wpływającym na stan zdrowia czy produktywność zwierząt hodowlanych, będąc podłożem nieprawidłowości w procesie rozwoju, skutkujących wadami poszczególnych narządów lub tkanek czy prowadzących do zaburzeń metabolizmu. Część tych mutacji to mutacje letalne, które powodują obumieranie zarodków, natomiast inne, tzw. mutacje semiletalne (subwitalne), są przyczyną schorzeń, które nie powodują śmierci zwierzęcia, ale upośledzają funkcje organizmu, wpływają na wzrost, przeżycie czy płodność [14]. Mimo że straty ekonomiczne w hodowli zwierząt gospodarskich spowodowane chorobami o podłożu genetycznym nie są tak duże, jak w przypadku innych chorób, to z czasem może nastąpić nagromadzenie się niesprzyjających efektów wynikających z występowania mutacji w obrębie stada lub rasy, co z kolei może prowadzić do znacznego obniżenia produktywności zwierząt [10]. Wraz z postępem wiedzy o genetycznych podstawach dziedziczenia chorób nastąpił wzrost świadomości hodowców na temat rozprzestrzeniania się mutacji dziedzicznych w populacji zwierząt [3].

Przeprowadzono analizę podłoża objawów klinicznych i podklinicznych wybranych genetycznych i wrodzonych chorób bydła. Uważna obserwacja stanu zdrowia zwierząt w stadzie umożliwia rozpoznanie pierwszych objawów chorób, w tym dziedzicznych lub wrodzonych, na wczesnym etapie życia, a następnie ich eliminację ze stada. Pozwala to na obniżenie kosztów związanych z odchowaniem zwierząt i ograniczenie przenoszenia mutacji na następne pokolenia. Jak wiadomo, doskonalenie pożądanych cech produkcyjnych czy utrzymanie wzorca rasy związane jest z intensywną selekcją zwierząt, przy dążeniu do utrzymywania możliwie niskiego stopnia inbrodu wewnątrz populacji. Jednym z czynników zwiększających częstotliwość występowania chorób genetycznych jest efekt założyciela, który powoduje ujawnienie się chorób genetycznych w nowych populacjach/rasach, wyprowadzonych od niewielkiej liczby zwierząt ras szlachetnych (zwierzęta „założycielskie”), poprzez kojarze-

nie ich między sobą. Czynnikiem sprzyjającym „rozprzestrzenianiu” się chorób genetycznych jest też mała zmienność osobnicza wewnątrz danej populacji czy rasy. Wprowadzenie sztucznego unasieniania umożliwiło uzyskanie tysięcy sztuk potomstwa po jednym buhaju w całej światowej populacji. Recesywne mutacje autosomalne są częściej rozpoznawane u samców niż u samic, ze względu na większą liczbę potomstwa. Wprowadzenie metody MOET (superowulacja i przenoszenie zarodków, ang. *Multiple Ovulation and Embryo Transfer*) umożliwiło pozyskanie wielu cieląt od jednej krowy, tym samym zwiększając postęp hodowlany na ścieżce matka-syn i matka-córka. Przede wszystkim jednak szerokie wykorzystanie metody sztucznego unasieniania było istotnym czynnikiem wpływającym na już skonsolidowane rasy, szczególnie wśród bydła mlecznego. W wyniku globalizacji hodowli zwierząt rozprzestrzenianie się mutacji przebiega w wielu krajach w bardzo szybkim tempie [10]. Szerokie wykorzystanie zaledwie kilku reproduktorów spowodowało wzrost częstości występowania dwóch zmutowanych genów recesywnych w genotypie zwierząt [5].

Większość wad genetycznych jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Po kojarzeniu dwóch osobników heterozygotycznych (nosicieli mutacji) 25% ich potomstwa będzie dotknięte chorobą (homozygoty recesywne), 50% potomstwa będzie zdrowe klinicznie (heterozygoty, nosiciele mutacji), natomiast pozostałe 25% będzie zdrowe (homozygoty dominujące) [10].

Mutacje powodowane przez allele dominujące, położone na chromosomach autosomalnych oraz te sprzężone z płcią występują stosunkowo rzadko. Osobniki męskie i żeńskie mogą po matce, jak i po ojcu odziedziczyć zmutowany allel na chromosomie X. W przypadku córek, gdy jeden z chromosomów X (matczyny lub ojcowski) zawiera zmutowany allel, córki stają się nosicielkami mutacji. W przypadku, gdy córki odziedziczą zmutowany allel po obojgu rodzicach wystąpią u nich kliniczne objawy choroby, jeśli allel recesywny odpowiada za chorobę oraz będą zdrowe, jeśli odziedziczą dwa allele dominujące nie powodujące choroby. Synowie będą natomiast dotknięci chorobą, jeśli odziedziczą allel recesywny będący podłożem choroby, od jednego z rodziców. Jednym z przykładów chorób sprzężonych z płcią jest niedobór czynnika krzepnięcia VIII u bydła rasy hereford, który objawia się nadmiernym krwawieniem z ran (np. podczas zranienia lub znakowania ucha). Objawy nadmiernego krwawienia najczęściej występują u samców, które posiadają na swoim jedynym chromosomie X allel recesywny dla tej cechy. Samice nie wykazują objawów klinicznych, jeśli nie posiadają dwóch alleli recesywnych – na obu chromosomach X [10]. Mutacje powodowane przez allel recesywny są trudniejsze do zidentyfikowania i wyeliminowania z populacji, ze względu na jego obecność zarówno w genomach osobników homozygotycznych recesywnych, jak i heterozygotycznych. Allele recesywne mogą rozprzestrzeniać się wewnątrz populacji, z pokolenia na pokolenie zwiększając swoją frekwencję, co w konsekwencji może urosnąć do poważnego problemu ekonomicznego [7]. Jednym z najważniejszych problemów utrudniających uwalnianie populacji od chorób genetycznych jest późne wykrycie występowania alleli recesywnych. Choroba genetyczna o podłożu recesywnym ujawnia się najczęściej wiele lat po pojawieniu się mutacji w populacji. Zanim podłożę genetyczne wadliwego fenotypu (nieprawidłowa fizjologia, zaburzenia szlaków biochemicznych) zostanie rozpoznane, mutacja może być już szeroko rozpowszechniona w populacji, głównie ze względu na brak objawów klinicznych u heterozygot (nosicieli mutacji) [5]. Oprócz mutacji wynikających z opisanego wcześniej efektu założyciela, przekazywanych z pokolenia na pokolenie, mutacja może powstać *de novo* podczas spermatogenezy lub oogenezy. Mutacje *de novo* mają tendencje do dryfowania w populacji, często nawet bez możliwości rozpoznania ich jako

podłoża choroby [10]. Dryf genetyczny można zaobserwować najczęściej w małych populacjach. Polega on na utrwaleniu pojedynczego allelu (np. szkodliwej mutacji) i doprowadzeniu do homogeniczności populacji pod względem danego *locus* [15].

Dzięki selekcji prowadzonej na podstawie informacji genetycznych można wygenerować „zyski genetyczne”, jako wynik eliminacji mutacji będących podłożem wad genetycznych. Rozwój wiedzy dotyczącej genetyki mendelowskiej i podstaw dziedziczenia oraz wykorzystanie jej w praktyce w programach hodowlanych, opierających się na doskonaleniu zwierząt pod względem genetycznym, umożliwia poprawę ogólnego stanu zdrowia zwierząt. Celem takiego programu jest wskazanie i udoskonalenie cech wpływających na zwiększenie efektywności produkcji [3].

Część chorób zwierząt może być wynikiem wad wrodzonych. Choroba wrodzona jest nabywana podczas życia płodowego, a przejawia się nieprawidłową kondycją organizmu po urodzeniu. Zaburzenia rozwojowe lub wrodzone wady czy uszkodzenia obejmują wady morfologiczne i funkcjonalne. Nieprawidłowe fenotypy są wynikiem interakcji pomiędzy genomem organizmu a środowiskiem matki, w którym żyje, mającym wpływ na procesy molekularne i komórkowe. Przyczyna wielu chorób wrodzonych jest nieznana, aczkolwiek część z nich ma podłoże genetyczne – są skutkiem mutacji, jakie zaszły podczas rozwoju zarodka. Czynniki środowiskowe, takie jak: nieprawidłowe żywienie matki, leki teratogenne lub ekspozycja matki na czynniki chemiczne w okresie ciąży, także mogą być przyczyną chorób wrodzonych [9].

### Diagnoza chorób genetycznych

Możliwość szybkiego zdiagnozowania choroby genetycznej zależy od wielu czynników, zarówno klinicznych, jak i epidemiologicznych. Przy odpowiednio dużej populacji należy wspomagać rozpoznanie zaburzenia genetycznego poprzez analizy rodowodowe, które umożliwiają segregację fenotypów oraz określenie prawdopodobieństwa odziedziczenia zaburzenia na podstawie praw dziedziczenia cech. Frekwencja występowania cech dziedziczonych autosomalnie jest taka sama u obu płci. Jednakże w przypadku zaburzeń rozwijających się w trakcie życia zwierzęcia może występować dysproporcja między płciami, ponieważ w hodowli pozostaje więcej samic. Pomimo iż zaburzenia genetyczne występują rzadko, to częstość występowania heterozygotycznych zwierząt ze zmutowanym allelem może być stosunkowo wysoka, od 5% nawet do 22% [10]. Dlatego też niezwykle istotny jest stały monitoring występowania wad genetycznych zwierząt w populacji. W wielu krajach powstały, na użytek programów hodowlanych, bazy danych, w których gromadzone są informacje dotyczące częstości występowania chorób genetycznych. Przykładem jest duński program zwalczania chorób genetycznych bydła (*Danish Bovine Genetic Disease Programme*) działający od 1989 roku, dzięki któremu w populacji bydła duńskiego czerwonego zdiagnozowano występowanie kilku wad genetycznych [8].

### Dziedziczne choroby układu nerwowego

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA – *Spinal Muscular Atrophy*) jest postępującą, śmiertelną chorobą bydła, która występuje głównie u osobników urodzonych w wyniku odwrotnego krzyżowania amerykańskiej i europejskiej rasy brunatnej alpejskiej (ang. *American and European Brown-Swiss*). Występowanie tej choroby zaobserwowano także u cieląt rasy holsztyńsko-fryzyskiej (HF) w Europie. U bydła choroba jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, a gen jest zlokalizowany w chromosomie 24. Objawy kliniczne to silna atrofia mięśniowa, postępujący niedowład czterokończynowy i zaleganie w pozycji mostkowej. Początkowe objawy

charakteryzują się osłabieniem kończyn miednicznych, trudnościami w lokomocji oraz dusznością. Pojawiają się one najczęściej w okresie 3-4 tygodni od urodzenia, jednak zdarzają się przypadki, że cielę nie potrafi wstać zaraz po urodzeniu. Wraz z wiekiem cielęta stają się coraz słabsze i powoli tracą zdolność do poruszania kończynami miednicznymi (*paraparesis*), aż do całkowitej utraty zdolności poruszania wszystkimi kończynami (*tetraparesis*). Zwierzęta te zwykle mają normalny apetyt i prawidłowy odruch ssania. Chory osobnik pada jednak po 2-3 tygodniach od wystąpienia objawów, najczęściej z powodu niewydolności oddechowej spowodowanej zanikiem mięśni oddechowych. Za przyczynę tego zjawiska uznaje się zmiany zwyrodnieniowe neuronów, które powstały podczas nieprawidłowych procesów apoptozy, zapoczątkowanych podczas rozwoju płodu [5].

Cytrulinemia jest kolejnym przykładem choroby układu nerwowego, występującej głównie u cieląt rasy HF, która dziedziczona jest również w sposób autosomalny recesywny. Po upływie 24 godzin od urodzenia zmniejsza się u zwierząt odruch ssania, wysuwa się język i występuje ślinotok. W ciągu czterech dni zwierzęta mogą zacząć poruszać się „bez celu”, często napierając głową na przedmioty. Ponadto cielęta przewracają się, mają drgawki i ryczą. Wystąpienie tych objawów zwiastuje szybkie padnięcie. Cytrulinemia jest skutkiem niedoboru syntetazy argininobursztynianu, składnika cyklu mocznikowego. W konsekwencji dochodzi do gromadzenia cytruliny, co następnie prowadzi do akumulacji amoniaku. Choroba może być zdiagnozowana poprzez badanie poziomu cytruliny lub na podstawie testu opartego na łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR – *polymerase chain reaction*). Mutacja odpowiadająca za cytrulinemię zidentyfikowana została w pozycji 258 genu syntetazy argininobursztynianowej (ASS – *argininosuccinate synthetase*; GenBank M26198.1) [4] i powoduje transycję cytozyny w tyminę w triplecie CGA. Jest to przykład mutacji niesynonimicznej, skutkującej powstaniem wcześniejszego kodonu STOP (TGA) [10, 18].

Do zaburzeń układu nerwowego zaliczany jest również zespół spastyczny (napięcie mięśni – ang. *spastic syndrome*), który jest przewlekłą chorobą ujawniającą się dopiero u dorosłych osobników (głównie buhajów). Zaburzenie to występuje u wielu ras bydła. Głównymi objawami klinicznymi są sporadyczne obustronne skurcze mięśni szkieletowych pasa biodrowego, w tym mięśni zadu. Każdy skurcz jest powiązany z kifozą (łukowate wygięcie kręgosłupa w stronę grzbietową), która często zakończona jest drzeniem zadu zwierzęcia. Podczas ataku jedna tylna kończyna miedniczna (przeważnie zawsze ta sama) podnosi się bocznie w częściowym zgięciu. Intensywność i czas trwania skurczów różnie stopniowo, w miarę upływu czasu. Etiologia choroby nie jest do końca poznana, ale prawdopodobnie choroba jest dziedziczona recesywnie, bez pełnej penetracji, co oznacza, że objawy nie zawsze umożliwiają zidentyfikowanie osobników heterozygotycznych. Jak dotąd nie opracowano metody leczenia, brak jest także specyficznych leków, a stosowane są jedynie terapie przeciwbólowe [5, 12].

Kolejną chorobą o podłożu genetycznym jest wrodzona aksonopatia (ang. *congenital axonopathy*), w tym aksonopatia degeneracyjna. We wrodzonej aksonopatii u cieląt rozwijają się zaburzenia neurologiczne, w tym rdzeniowy zanik mięśni (SMA – *spinal muscular atrophy*), charakteryzujący się niedowładem kończyn miednicznych. Pierwsze objawy pojawiają się już u 3-4-tygodniowych cieląt i szybko postępują, aż do atrofii mięśni szkieletowych [13]. Aksonopatia degeneracyjna występuje u wielu ras bydła, między innymi u rasy holsztyńsko-fryzyskiej. Cielęta nie są w stanie stać i leżą głównie w pozycji z wyciągniętymi kończynami. Syring i wsp. [25] udowodnili występowanie choroby również u rasy



tyrolskiej szarej. Podczas badania stwierdzili, że cielę rozwijało się prawidłowo, biorąc pod uwagę wiek i rasę, jednak miało zmniejszoną zdolność do poruszenia kończynami miednicznymi, umiarkowaną, do ciężkiej, ataksję oraz tendencję do utraty równowagi [25].

Demielinizacja rdzenia kręgowego bydła (BSD – *bovine spinal dysmyelination*) to kolejna choroba układu nerwowego dziedziczona w sposób recesywny. Dochodzi w niej do patologicznych zmian w budowie osłonek mielinowych neuronów w rdzeniu kręgowym. Choroba ta najczęściej występuje u rasy amerykańskiej brunatnej szwajcarskiej (ABS – *American Brown Swiss*), jednak diagnozowano ją również np. u rasy duńskiej czerwonej (*Danish Red dairy breed*), doskonalonej przez krzyżowanie z ABS. W Danii wszystkie zwierzęta ze zdiagnozowaną chorobą były spokrewnione z jednym buhajem White Cloud Jason's Elegant [20]. Do objawów klinicznych dysmielinizacji, które występują zaraz po urodzeniu, zaliczane jest przyjmowanie przez zwierzę pozycji bocznej, z lekkim opistotonusem (sztywnienie kręgosłupa i wygięcie go łukowato ku tyłowi, z głową odgiętą do tyłu), drżenie i spastyczność kończyn. Ponadto występuje ogólna atrofia mięśni, jednakże najbardziej jest ona widoczna w przypadku kończyn miednicznych. Inne charakterystyczne cechy tej jednostki chorobowej to zmniejszona liczba aksonów. Komórki nerwowe w istocie szarej pozostają nienaruszone, a mielinizacja nie jest obserwowana w żadnej innej części układu nerwowego [26].

### Choroby układu kostnego

Jedną z najczęściej występujących chorób kręgosłupa bydła jest achondroplazja [5]. Jest to wrodzona anomalia, powiązana z mutacjami genów odpowiedzialnych za chondrogenezę (rozwój chrząstki) [7]. Zaburzenie rozwoju kości, które obejmuje zahamowanie wzrostu chrząstki wpływa negatywnie na wzrost kości długich. Uszkodzone chondrocyty nie ulegają fizjologicznemu różnicowaniu, nie zachodzą więc prawidłowy proces osteogenezy [5]. Występowanie tej choroby odnotowano u wielu ras bydła: holsztyńsko-fryzyskiej, jersey, telemark, hereford, angus, dexter [10]. Achondroplazja może występować u osobników klinicznie zdrowych oraz klinicznie chorych (krótkie kończyny i płaski pysk), a także w postaci śmiertelnych zaburzeń płodowych [1].

Jednym z rodzajów achondroplazji jest karłowatość brachycefaliczna (ang. *brachiocephalic dwarfs*), która jest główną przyczyną problemów w chowie i hodowli bydła rasy hereford oraz angus. Jej podłożem jest prawdopodobnie mutacja recesywna. Heterozygotyczne osobniki wyselekcjonowano na rodziców następnego pokolenia w połowie XX wieku. Cielęta dotknięte tą jednostką chorobową mają skróconą i szeroką głowę, żuchwa wystaje poza skróconą szczękę. Kości długie zwierząt chorych są proporcjonalnie krótsze w porównaniu do kości zwierząt zdrowych [10]. Norweska rasa telemark przejawia natomiast odmienne objawy achondrodysplazji. U bydła tej rasy choroba przebiega w ostrzejszej formie i jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Cielęta mogą rodzić się żywe, ale nie mogą wstawać i padają z powodu uduszenia wkrótce po urodzeniu. Do objawów klinicznych należy wodogłowie, rozszczep podniebienia, wystający język i krótka szyja oraz krótkie i masywne kończyny. Podobna, jednak o łagodniejszych objawach klinicznych, forma tej choroby występuje u rasy jersey. Inną jej formą jest karłowatość typu dexter, która jest charakterystyczna dla bydła rasy o tej samej nazwie. Dziedziczona jest jako cecha o niepełnej dominacji, gdyż fenotypowo różni się w zależności od tego czy osobnik jest heterozygotą, czy homozygotą pod względem zmutowanego genu [5]. Homozygotyczne osobniki, znane jako cielęta buldogi (ang. *buldog calves*), nie są zdolne do przeżycia. Najczęściej poronienia występują przed siódmym miesiącem ciąży, aczkolwiek są znane przy-

padki, kiedy zwierzęta przeżywały całą ciążę [10]. Natomiast osobniki heterozygotyczne są mniejsze oraz mocno umięśnione [9].

### Dziedziczne choroby skóry

Choroby genetyczne powodowane jednocześnie przez dwa geny nazywane są digenicznymi. Mogą być skutkiem działania wielu mutagennych czynników (np. mutacje wywołane przez czynniki środowiskowe). Przykładem mutacji digenicznych jest zmiana dzikiego umaszczenia zwierząt (np. rozjaśnienie pokrywy włosowej) [10]. Dzięki badaniom prowadzonym na myszach, jako organizmach modelowych, dostępna jest obecnie wiedza na temat genów odpowiedzialnych za umaszczenie. Dokładne poznanie mechanizmów dziedziczenia umaszczenia u pozostałych gatunków zwierząt nie jest możliwe, ze względu na dłuższy czas pomiędzy kolejnymi pokoleniami. Dlatego też dotychczas poznano zaledwie kilka genów odpowiedzialnych za umaszczenie u zwierząt innych gatunków niż myszy czy szczury [24].

U niektórych ras bydła mięsnego dochodzi do utraty okrywy włosowej. Ta jednostka chorobowa zwana jest hipotrychozą (ang. *hypotrichosis*) i polega na całkowitej lub częściowej utracie sierści. Objawom tym mogą towarzyszyć zaburzenia rozwojowe [2]. Podłożem choroby jest mutacja recesywna genu *PMEL17*, kodującego premelanosomy, zlokalizowanego w chromosomie 5 (BTA 5). Prawdopodobnie za tę wadę odpowiada delecja trzech par zasad w sekwencji kodującej genu, od 54 nukleotydu (3 pz c.54delCTT) w eksonie 1 (GenBank Accession No. EF363684). Cielęta rodzą się bez włosów, jednak wraz z wiekiem rośnie im krótka sierść, która jest przeważnie rozjaśniona, czarna lub czekoladowa. Jednak chore zwierzęta mają zwiększoną podatność na stres termiczny (zimno i ciepło) oraz wystąpienie zakażeń skóry [7].

Inną chorobą związaną ze zmianami skórnymi jest światłoczułość (protoporfiria). Zwierzęta nią obciążone są wrażliwe na działanie promieni słonecznych. Ekspozycja na promieniowanie słoneczne powoduje powstawanie na skórze owrzodzeń i ran, pokrywających się z czasem strupami. W przebiegu choroby dochodzi do uszkodzenia wątroby oraz mogą wystąpić napady padaczkowe. Choroba warunkowana jest obecnością allelu recesywnego [9].

Kolejnym przykładem zaburzeń skórnymi jest ichtioza (ang. *ichthyosis*). Jest to rzadka choroba skóry diagnozowana jednak u wielu ras bydła. Charakteryzuje się rozproszoną hiperkatozą (pogrubienie warstwy rogowej naskórka), która cechuje się skórą przypominającą wyglądem rybie łuski. Wyróżnia się dwie formy ichtiozy – płód arlekina (łac. *ichthyosis fetalis*) oraz rybia łuska (łac. *ichthyosis congenita*). Cielęta obciążone formą płód arlekina są niezdolne do życia, najczęściej rodzą się martwe albo padają w ciągu kilku pierwszych dni po urodzeniu. Bardzo często są bezwłose, a na ich skórze widoczne są głębokie bruzdy. Łagodniejszą postacią choroby jest odmiana rybia łuska. Zmiany chorobowe charakteryzują się hiperkatozą wrodzoną lub rozwijającą się w ciągu kilku pierwszych tygodni życia. Oba rodzaje ichtiozy warunkowane są autosomalnym allelem recesywnym. Badania chromosomowe oraz analizy biochemiczne w celu wykrycia osobników tej wady nie były dotychczas prowadzone, dlatego raporty o zagrożonych zwierzętach i identyfikacja przypadków klinicznych tej choroby są niezwykle istotne [5].

W literaturze opisane są przypadki wrodzonych zaburzeń skórnymi związanych z zaburzeniem wytwarzania nabłonków (ang. *epitheliogenesis imperfecta*), najczęściej nadgarstka i stępu kończyn. Po raz pierwszy choroba została opisana przez zespół Agerholma w 1993 roku u bydła rasy hereford – u nowo narodzonych zwierząt niektóre partie ciała są pozbawione skóry. Choroba dotyka wiele gatunków zwierząt, a u bydła powoduje upadki zaraz po urodzeniu w wy-

niku posocznicy. Zmiany skórne występują na kończynach, błonie śluzowej jamy ustnej i języku. Zdarza się również, że u cieląt zmienione są obszary w okolicach stawu kolanowego. Leczenie obejmuje podanie antybiotyków oraz leków antyhistaminowych i przeciwzapalnych [28]. Tę jednostkę chorobową zdiagnozowano u wielu ras bydła, m.in. jersey, ayrshire, holsztyńsko-fryzyjskiej oraz innych ras europejskich. Powodująca ją mutacja dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny [10].

Następną chorobą skóry, zdiagnozowaną u rasy holsztyńsko-fryzyjskiej, jest dysplazja nabłonka. Opisana po raz pierwszy w populacji kanadyjskiej, rozprzestrzeniła się także w innych populacjach bydła. Jest ona dziedziczona, jak w wielu poprzednio opisanych przypadkach, w sposób autosomalny recesywny. Zaburzenie to przejawia się w formie stopniowych zmian na skórze, sierści i rogach. Nie dochodzi również do prawidłowego rozwoju puszek rogowej racic. Cielęta rodzą się klinicznie zdrowe, ale już w ciągu pierwszych kilku tygodni życia fragmenty skóry się łuszczą, w wyniku czego powstają wyłysienia na szyi, barkach i wypukłościach kostnych. Do objawów klinicznych zaliczane jest również zwijanie się małżowin usznych. Cielęta dotknięte tą chorobą stają się osowiałe, mają podwyższoną temperaturę ciała i słaby apetyt, łzawią im oczy, pojawia się też wydzielina z nosa. Wiele z nich pada przed osiągnięciem dojrzałości płciowej [10].

Ostatnim przykładem choroby zaliczanej do genetycznych zaburzeń skórnych jest albinizm i skóra hipopigmentacja [23]. Mutacją powodującą zmiany w umaszczeniu, skutkującą wymiernymi stratami ekonomicznymi, jest albinizm. Zwierzęta dotknięte tą chorobą są podatne na działanie promieni słonecznych, co zwiększa częstość wystąpienia raka skóry, wykazują także tendencje do fotofobii (światłowstręt). Choroba powoduje ponadto utratę słuchu, gdyż pigment melaniny jest powiązany z mechanizmem funkcjonowania ucha wewnętrznego [24]. Albinizm odnotowano u kilku ras bydła, w tym u krótkorożnej brytyjskiej (shorthorn), brunatnej alpejskiej (braunvieh), guernsey, holsztyńskiej i austriackiej rasy murboden. Choroba jest dziedziczona autosomalnie recesywnie. Wykazano, że jeden z objawów chorobowych – krwawienie (syndrom Chediak-Higashi) jest spowodowany przez zmianę par zasad w genie *LYST*, kodującym białko regulujące wewnątrzkomórkowy transport białek w lizosomach (ang. *lysosomal trafficking regulator*) [23]. Wyróżnia się dwa zespoły albinizmu: dotyczący tylko oka (OA – *ocular albinism*) oraz oczno-skórny (OCA – *oculocutaneous albinism*). Nieprawidłowości w budowie oka i układu optycznego powiązane są z klasyczną odmianą albinizmu. Poza zmianami w pigmentacji oczu, w obydwu zespołach występuje zaburzenie widzenia i zmienne strabizmy (osłabienie mięśni ocznych). Hipopigmentacja skóra to choroba obejmująca jedynie zaburzenia skórne, bez zaburzeń układu optycznego oka. Oprócz albinizmu wyróżnia się inne mutacje związane z umaszczeniem zwierząt. Rozjaśnienie czarnego umaszczenia związane jest z mutacją w genie *PMEL17*, która powoduje również nadmierne wypadanie włosów (*hipotrichoza*). Mutacją przyczynową jest delecja trzech par zasad w eksonie pierwszym genu. Najczęściej nosicielami są niektóre czerwone rasy, takie jak simentalska czy hereford, u których cecha ma charakter dominujący, ale tylko wtedy, kiedy są kojarzone z bydlęciem o umaszczeniu czarnym. U zwierząt chorych sierść jest skręcona, rzadka, o kolorze grafitowym lub czekoladowym. Zwierzęta te charakteryzują się „szczurzym ogonem” – termin ten używany jest również jako nazwa syndromu [10].

### Choroby układu krwionośnego

Jedną z chorób genetycznych, występującą tylko u rasy holsztyńsko-fryzyjskiej, związaną z układem krwionośnym jest bydlęcy niedobór leukocytarnych cząsteczek adhezyj-

nych (BLAD – *Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency*) [7]. Po raz pierwszy choroba została zdiagnozowana w Ameryce Północnej, ale poprzez szerokie wykorzystanie techniki sztucznego unasienniania została rozpowszechniona na całym świecie [10]. Jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Charakteryzuje się częstymi zakażeniami bakteryjnymi i trudnym gojeniem się ran [7]. Przyczyną BLAD jest mutacja punktowa, w wyniku której dochodzi do tranzykcji A→G w 383 pozycji (GenBank Y12672), skutkującej substytucją asparaginy w glicynę w 128 pozycji sekwencji aminokwasowej glikoproteiny CD18 (GenBank AAA30438.1). Obecnie nie dochodzi do rozprzestrzeniania się wady, dzięki uwzględnieniu mutacji w programach hodowlanych [10]. W katalogach buhaje nie będące nosicielami BLAD oznacza się jako BL- [11].

Kolejnym przykładem zaburzeń funkcjonowania układu krwionośnego jest wrodzona porfiria erythropoetyczna bydła (CEP – *congenital erythropoietic porphyria*) [7]. Choroba ta występuje u wielu ras bydła, przede wszystkim u limousine, ale również u rasy krótkorożej (shorthorn), ayrshire i holsztyńsko-fryzyjskiej [10]. Po raz pierwszy została zdiagnozowana w Stanach Zjednoczonych w 1977 roku [17]. Powodowana jest przez niedobór uroporfirynogenu III, który jest trzecim enzymem w sześciostopniowej syntezie hemu [10]. Hem, który jest zasadniczą częścią hemoglobiny, jest syntetyzowany w wyniku wielu przemian enzymatycznych, począwszy od tworzenia kwasu 5-aminolewulinowego z glicyny i sukcylo-CoA, który następnie metabolizowany jest do porfobilinogenu. Z kolei porfobilinogen przekształcany jest w uroporfirynogen III dzięki działaniu dwóch enzymów: syntetazy uroporfirynogenu I i kosyntetazy uroporfirynogenu III [7]. Objawy kliniczne choroby to osad porfirynowy w zębach, kościach i w mniejszym stopniu w tkankach miękkich, nadający im brązowe zabarwienie. Ponadto dochodzi do przedwczesnego niszczenia czerwonych krwinek, co skutkuje hemolityczną niedokrwistością (ang. *haemolytic macrocytic normochromic anaemia*) [10]. Mutacja powodująca zaburzenia w metabolizmie hemu związana jest z genem syntazy uroporfirynogenu III (ang. *uroporphyrinogen III synthase*), zlokalizowanym w 26 bydlęcym chromosomie (BTA26) [7]. Uważa się, że bydlęca CEP jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny [17].

Z układem krwionośnym związany jest też niedobór czynnika XI. Jest to autosomalnie recesywne zaburzenie, występujące w światowej populacji bydła holsztyńsko-fryzyjskiego [10]. Niedobór czynnika XI obniża zdolności rozrodcze. Zwierzęta chore są dodatkowo podatne na zapalenie płuc, zapalnie gruczołu mlekowego czy zapalenie macicy. Przez wiele lat zwierzęta mogą nie wykazywać objawów klinicznych, chociaż zauważa się wyższą śmiertelność i zachorowalność w stadzie. Na podstawie analiz rodowodów wykazano, że niedobór czynnika XI jest zaburzeniem autosomalnym recesywnym. Osobniki heterozygotyczne nie wykazują objawów klinicznych [19]. Osobniki homozygotyczne mają obniżony poziom czynnika XI we krwi [6]. Pomimo że zwierzęta heterozygotyczne nie wykazują objawów klinicznych, niektóre mają jednak predyspozycje do spontanicznych krwotoków [10]. Badania przeprowadzone przez Marrona i wsp. [16] wykazały, że mutacja polega na insercji segmentu 76 pz w eksonie 12 genu czynnika XI (GenBank accession numbers: AY570504 i AY570503) w chromosomie 27. Insercja zawiera łańcuch zasad adeniny, które zawierają ponadto kodon „stop”, uniemożliwiający wytwarzanie białka o pełnej długości [16].

### Genetyka w służbie hodowli

W przypadku rasy polskiej holsztyńsko-fryzyjskiej celem programów hodowlanych jest uzyskanie jak największego postępu genetycznego w oparciu o indeks PF (cechy produk-



cyjny i funkcjonalny). Obecnie cel pracy hodowlanej w polskiej populacji bydła mlecznego jest dwutorowy: doskonale nie cech produkcyjnych (z naciskiem na skład i jakość mleka) oraz poprawa cech funkcjonalnych, takich jak stan zdrowia wymienia czy płodność. Dzięki genotypowaniu większej liczby zwierząt (nie tylko buhajów rozplodowych, ale również krów hodowlanych) możliwa jest selekcja młodych osobników na podstawie genomowej wartości hodowlanej. Księgi hodowlane bydła zawierają dane na temat markerów genetycznych cech związanych z celem hodowlanym, jak również nosicielstwa wad genetycznych, o ile takie badanie zostało przeprowadzone [22].

Obustronne pochodzenie buhajów wpisane w księgach hodowlanych potwierdzone jest badaniami genetycznymi. Do programów hodowlanych wielu populacji bydła mlecznego na świecie stopniowo wprowadzane są elementy genomiki. Dla rasy polskiej holsztyńsko-fryzyjskiej sporządzane są krajowe listy buhajów. Pierwsza z nich zawiera uszeregowany spis osobników ocenionych na podstawie użyteczności swoich córek i wyliczonego na tej podstawie indeksu selekcyjnego (PF). Na drugiej liście umieszczone są osobniki ocenione na podstawie ich genomu (młode buhaje). Genotypowanie bydła w ramach programów hodowlanych w Polsce prowadzone jest od 2015 roku. Dzięki analizom danych uzyskanych w Laboratorium Genetyki Bydła w Parzniewie możliwe jest określenie genomowej wartości hodowlanej zarówno dla samca, jak i samicy, ale także określenie cech zdrowotności, płodności czy długowieczności zwierzęcia. Dzięki genotypowaniu możliwa jest również poprawa wykrywalności wad genetycznych, spowodowanych mutacjami u młodych osobników [21]. Ocena genomowa pozwala także na identyfikację heterozygotycznych nosicieli znanych już mutacji, odpowiadających za wady genetyczne w stanie homozygotycznym, jak również na wykrywanie nowych mutacji będących podłożem nowych wad. W nowoczesnych programach hodowlanych, wykorzystujących informacje otrzymane wyniku genotypowania zwierząt, możliwa jest zarówno eliminacja nosicieli wadliwych mutacji, jak i prowadzenie odpowiedniego doboru par do kojarzeń [27].

## Podsumowanie

Choroby genetyczne są przyczyną dużych strat ekonomicznych w chowie i hodowli zwierząt, powodując zmniejszenie produkcji czy obniżenie płodności. W przypadku niewykrycia choroby genetycznej przed dopuszczeniem zwierzęcia do rozrodu istnieje duże prawdopodobieństwo przekazania niekorzystnej mutacji kolejnym pokoleniom. Powoduje to wzrost częstości występowania niepożądanych efektów w całej populacji. Mutacje spontaniczne będą zdarzać się nadal, aczkolwiek przy wykorzystaniu technik genetyki molekularnej możliwe jest ich szybkie wykrycie. Zwiększenie świadomości hodowców dotyczącej korzyści wynikających z genotypowania zwierząt umożliwi objęcie badaniami coraz większej populacji zwierząt i wykorzystanie uzyskanych danych do lepszego planowania kojarzeń. Programy hodowlane powinny być rozszerzone o testy genetyczne wykrywające przynajmniej część z wyżej wymienionych chorób, np. te o najwyższej frekwencji alleli recesywnych w populacji i powodujące największe straty ekonomiczne, również w celu poprawy stanu zdrowia zwierząt, a zatem zwiększenia ich dobrostanu. Krajowy program hodowlany nie przewiduje obowiązkowego genotypowania zwierząt pod kątem nosicielstwa żadnej z chorób genetycznych, możliwe jest to jednak na życzenie i koszt hodowcy.

*Publikacja finansowana z grantu NCN2015/17/B/NZ9/01561.*

**Literatura:** 1. Agerholm J.S., Arnbjerg J., Andersen O., 2004 – Familial chondrodysplasia in Holstein calves. *Journal Veterinary Diagnostic Investigation* 16, 293-298. 2. Barlund C.S., Clark E.G., Leeb

T., Drogemüller C., Palmer C.W., 2007 – Congenital hypotrichosis and partial anodontia in a crossbred beef calf. *Canadian Veterinary Journal* 48, 612-614. 3. Berry D.P., Bermingham M.L., Good M., More S.J., 2011 – Genetics of animal health and disease in cattle. *Irish Veterinary Journal* 64 (5), 1-10. 4. Dennis J.A., Healy P.J., Beaudet A.L., O'Brien W.E., 1989 – Molecular definition of bovine argininosuccinate synthetase deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 86, 7947-7951. 5. Gentile A., Testoni S., 2006 – Inherited disorders of cattle: a selected review. *Slovenian Veterinary Research* 43 (1), 17-29. 6. Gentry P.A., Ross M.L., 1993 – Coagulation Factor XI Deficiency in Holstein Cattle: Expression and Distribution of Factor XI Activity. *Canadian Journal of Veterinary Research* 57, 242-247. 7. Gholap P.N., Kale D.S., Sirothia A.R., 2014 – Genetic Diseases in Cattle: A review. *Research Journal of Animal Veterinary and Fishery Sciences* 2 (2), 24-33. 8. Grzybowski G., 2003 – Zespół zniekształceń kręgosłupa – jego konsekwencje w hodowli bydła. *Medycyna Weterynaryjna* 59 (2), 107-111. 9. Janmeda M., Pandya G.M., Dangar N.S., Kharradi V.B., 2014 – Congenital defects in cattle. *Indian Farmer* 1 (1), 15-18. 10. Jolly R.D., Windsor P.A., 2010 – Genetic diseases of cattle. [In:] *Diseases of Cattle in Australasia* (eds. T.J. Parkinson, J.J. Vermunt, J. Malmö). Wellington, New Zealand, VetLearn, 759-777. 11. K.I. Samen Polska Sp. z o.o. – Choroby genetyczne bydła (<http://kisamen.pl/articles/page/Choroby-genetyczne-bydla>; dostęp 30.11.2018 r.). 12. Kosowska B., 2010 – Genetyka ogólna i weterynaryjna (red. Krystyna Chudoba). Wyd. Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu, 15. 13. Kwiecień J.M., Staempfli H.R., Lach B., Mok T., Runstedler M., 1995 – Congenital Axonopathy in a Brown Swiss Calf. *Veterinary Pathology* 32, 72-75. 14. Lande R., Porcher E., 2017 – Inbreeding depression maintained by recessive lethal mutations interacting with stabilizing selection on quantitative characters in a partially self-fertilizing population. *Evolution; International Journal of Organic Evolution*, 1-14. 15. Łomnicki A., 2009 – Dryf genetyczny. *Kosmos Problemy Nauk Biologicznych* 58 (3-4), 377-384. 16. Marron B.M., Robinson J.L., Gentry P.A., Beever J.E., 2004 – Identification of a mutation associated with factor XI deficiency in Holstein cattle. *International Society for Animal Genetics, Animal Genetics* 35, 454-456. 17. McAlloon C.G., Doherty M.L., O'Neill H., Badminton M., Ryan E.G., 2015 – Bovine congenital erythropoietic protoporphyria in a crossbred limousine heifer in Ireland. *Irish Veterinary Journal* 68, 15. 18. Meydan H., Yildiz M.A., Agerholm J.S., 2010 – iScreening for bovine leukocyte adhesion deficiency, deficiency of uridine monophosphatase synthase, complex vertebral malformation, bovine citrullinaemia, and factor XI deficiency in Holstein cows reared in Turkey. *Acta Veterinaria Scandinavica* 52, 56. 19. Meydan H., Yildiz M.A., Özdil F., Gedik Y., Özbeyaz C., 2009 – Identification of factor XI deficiency in Holstein cattle in Turkey. *Acta Veterinaria Scandinavica* 5, 1-5. 20. Nissen P.H., Shukri N.M., Agerholm J.S., Fredholm M., Bendixen Ch., 2001 – Genetic mapping of spinal dysmyelination in cross-bred American Brown Swiss cattle to bovine chromosome 11. *Mammalian Genome* 12, 180-182. 21. PFHBiPM, 2015 – Ocena i Hodowla Bydła Mlecznego. Dział Hodowli, Wykonanie zadań hodowlanych (<http://www.pfhb.pl/pages/publikacje>; dostęp 30.06.2017). 22. PFHBiPM – Krajowy program hodowlany dla bydła rasy polskiej holsztyńsko-fryzyjskiej (<http://www.pfhb.pl/pages/programy-hodowlane>; dostęp 30.06.2017). 23. Schmutz S.M., Berryere T.G., Ciobanu D.C., Mileham A.J., Schmidt B.H., Fredholm M., 2004 – A form of albinism in cattle is caused by a tyrosinase frameshift mutation. *Mammalian Genome* 15, 62-67. 24. Seo K., Mohanty T.R., Choi T., Hwang I., 2007 – Biology of epidermal and hair pigmentation in cattle: a mini-review. *Veterinary Dermatology* 18 (6), 392-400. 25. Syring C., Drogemüller C., Oevermann A., Pfister P., Henke D., Müller S., Solkner J., Leeb T., Meylan M., 2010 – Degenerative Axonopathy in a Tyrolean Grey Calf. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 1519-1523. 26. Thomsen B., Nissen P.H., Agerholm J.S., Bendixen Ch., 2010 – Congenital bovine spinal dysmyelination is caused by a missense mutation in the SPAST gene. *Neurogenetics* 11 (2), 175-183. 27. Tygodnik Rolniczy – <https://www.tygodnik-rolniczy.pl/articles/polskie-mleko/selekcja-genomowa-jalowek-nowy-sposob-zarzadzania-stadem> (dostęp 30.11.2018). 28. Venkataraman R., Srinivasan P., Murali N., Balakrishnan S., 2010 – Epitheliogenesis imperfecta in a graded Friesian calf. *Tamil Nadu Journal of Veterinary & Animal Sciences* 6 (2), 60-64.