



Istituto Zooprofilattico Sperimentale
del Lazio e della Toscana M. Aleandri



Corso
La scrapie degli ovini e dei caprini:
aggiornamenti normativi e protocolli per una
prevenzione efficace

I risultati dei piani di selezione genetica in
Lazio e Toscana

Marcello Sala – Osservatorio Epidemiologico IZSLT

Argomenti trattati

- Dalla recente opinion EFSA al perché (una volta per tutte!) si punta sulla selezione
- Gestione dei fattori di rischio scrapie
- Obiettivi Piani di selezione
- Risultati!? della selezione in Italia
- Focus su Lazio e Toscana
- Messaggi finali

I motivi che fanno scattare i piani di selezione

- E' difficile lottare contro la scrapie
- Ciò dipende da vari fattori:
 - Come per la BSE, in campo abbiamo a disposizione solo test diagnostici *post-mortem*
 - I tempi di incubazione della malattia sono molto lunghi (almeno 2-4 anni)
 - Non conosciamo ancora completamente le modalità di trasmissione
 - Sulla base dei fattori di rischio noti (quelli non genetici) è difficile impostare strategie preventive

Su quali fattori di rischio
della scrapie si può
intervenire
efficacemente?



suscettibilità
genetica del capo
(S/S S/R R/R)



Basi genetiche di resistenza

- **ARR** conferisce resistenza alla scrapie classica
- Gli altri alleli conferiscono suscettibilità di grado diverso a seconda di razze e ceppo di scrapie
- **VRQ** è generalmente considerato l'allele a più elevata suscettibilità. In Italia **ARQ**
- **ARR** è sensibile per la scrapie ATIPICA

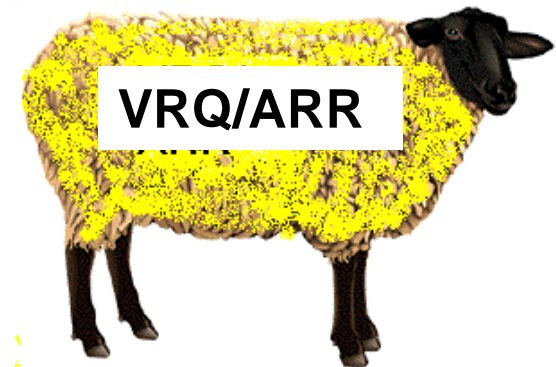


Classificazione in base al livello di suscettibilità alla scrapie



NSP 1	ARR/ARR	Genetically most resistant
NSP 2	ARR/ARQ, ARR/ARH, ARR/ AHQ	Genetically resistant
NSP 3	ARQ/ARQ AHQ/AHQ, ARH/ARH, ARH/ ARQ, AHQ/ARH, AHQ/ARQ	Genetically little resistance (ARQ/ARQ may be scientifically reviewed)
NSP 4	ARR/VRQ	Genetically susceptible
NSP 5	ARQ/VRQ, ARH/VRQ, AHQ/VRQ, VRQ/VRQ	Genetically highly susceptible

Basi della suscettibilità genetica alla scrapie classica



Radio serva chiede: ARR è veramente resistente? (1)

- Ad oggi, in tutto il mondo, pochi casi di scrapie sono stati rilevati in pecore ARR/VRQ, pochissimi in pecore ARR/ARQ
- Solo tre casi di scrapie naturale sono stati rilevati in pecore ARR/ARR

Amino acid polymorphisms of PrP with reference to onset of scrapie in Suffolk and Corriedale sheep in Japan

Tetsuya Ikeda,¹ Motohiro Horiuchi,¹ Naotaka Ishiguro,¹ Yasukazu Muramatsu,²
Grathwohl D. Kai-Uwe¹ and Morikazu Shinagawa^{1*}



Classic Scrapie in Sheep with the ARR/ARR Prion Genotype in Germany and France

Martin H. Groschup,^{*,1} Caroline Lacroux,^{†1} Anne Buschmann,^{*} Gesine Lühken,[‡] Jacinthe Mathey,[†]
Martin Eiden,^{*} Séverine Lugan,[†] Christine Hoffmann,^{*} Juan Carlos Espinosa,[§] Thierry Baron,[¶]
Juan Maria Torres,[§] Georg Erhardt,[‡] and Olivier Andreoletti[†]

Radio serva chiede: ARR è veramente resistente? (2)

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Incidence of Infection in *Prnp* ARR/ARR Sheep following Experimental Inoculation with or Natural Exposure to Classical Scrapie

Martin Jeffrey^{1*}, Stuart Martin¹, Francesca Chianini², Samantha Eaton², Mark P. Dagleish², Lorenzo González¹

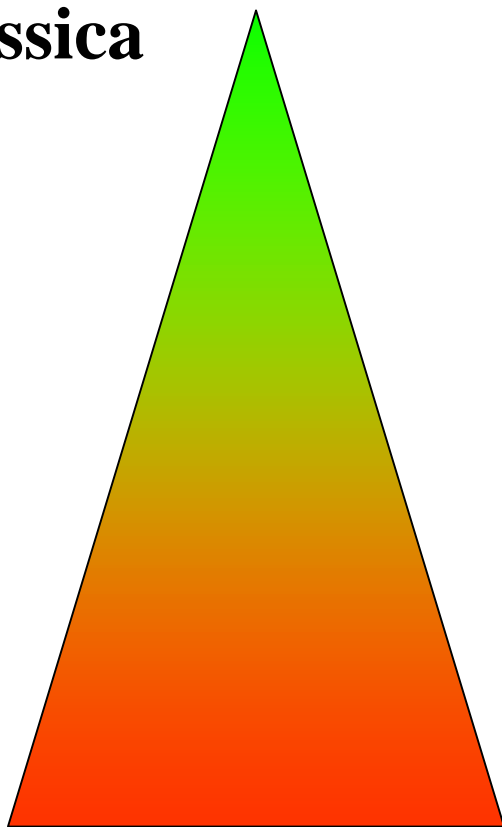
Study	Exposure	Source	Dose	Months post-infection or age at post-mortem examination								Total
No.				0-12	13-24	25-36	37-48	49-60	61-72	73-84	85-96	
1	Natural	ARQ/ARQ	n/a					9	5	1	3	18
2	Oral	Sheep pool	5		3	3	3	3	3		11	26
3	Oral	Murine strains	5			6	6					12
4	Intraintestinal	ARQ/ARQ	1		1		1		4			6
5	Subcutaneous	ARQ/ARQ	0.1 (+2*)		7	2					4*	13
6a	Intracerebral	ARQ/ARQ	0.1				2		4	4		10
6b	Intracerebral	VRQ/VRQ	0.1	1					1	8		10
Total				1	11	11	12	12	17	13	18	95

18 naturalmente esposte e 77 sottoposte ad inoculo sperimentale. Infetti 2/19 per via intracerebrale in pecore sopravvissute >36 mesi.



Classificazione dei genotipi in relazione alla suscettibilità alla scrapie atipica

Classica



NSP1

NSP2

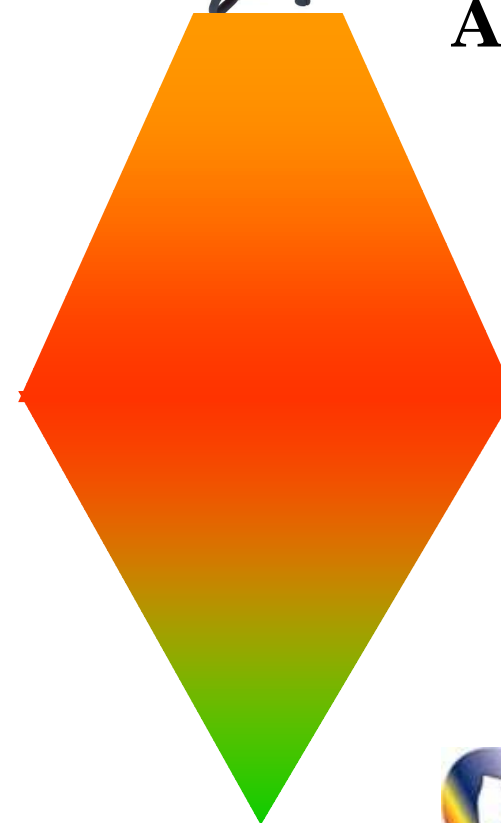
NSP3

NSP4

NSP5



Atipica

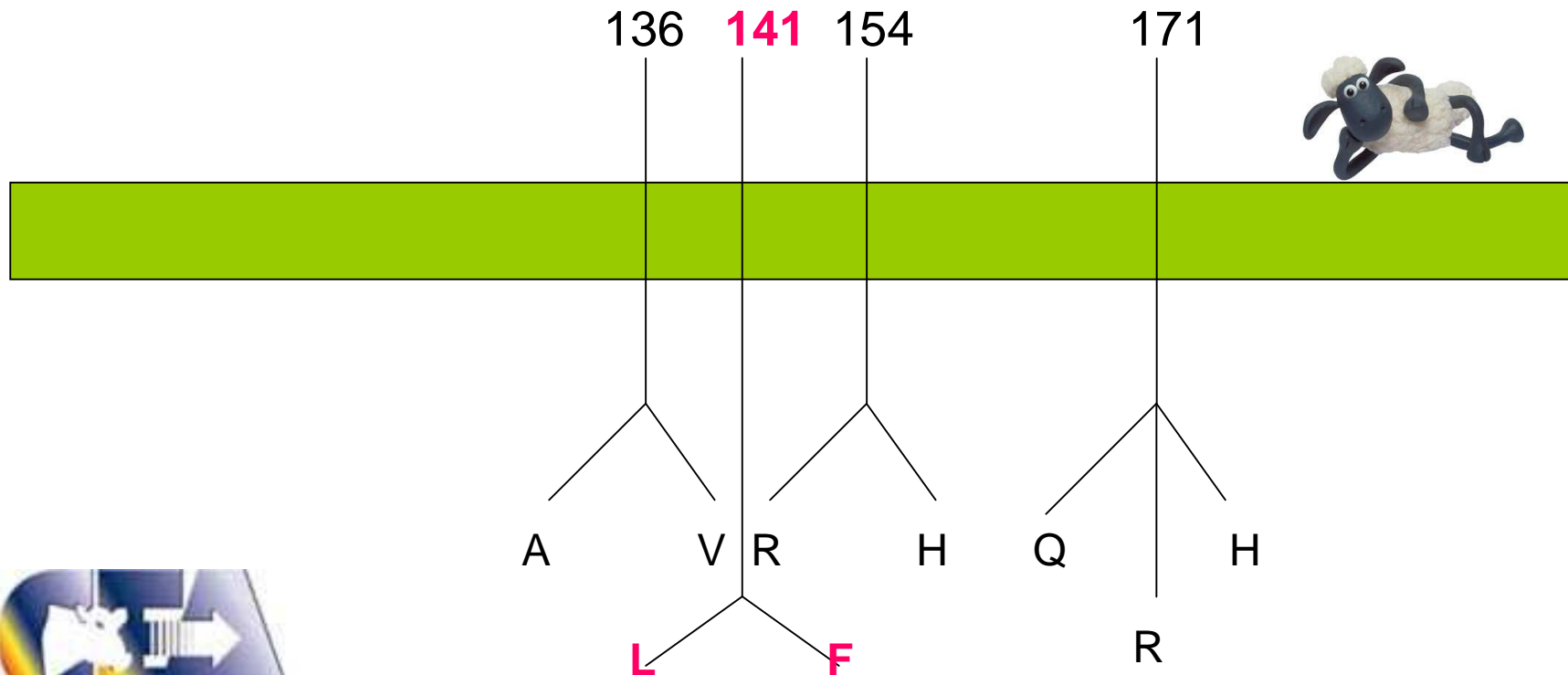


Basi della suscettibilità genetica alla scrapie atipica



Sensibilità genetica per scrapie atipica

AHQ
AF141RQ
ARR



Sensibilità genetica per scrapie atipica

AHQ
AF141RQ
ARR

Short
Communication

Polymorphisms at codons 141 and 154 in the ovine prion protein gene are associated with scrapie Nor98 cases

Truls Moum,¹ Ingrid Olsaker,² Petter Hopp,³ Torfinn Moldal,³
Mette Valheim,³ Torbjørn Moum⁴ and Sylvie L. Benestad³



36/38 casi Nor98 presentavano almeno uno dei due alleli
AHQ o AF₁₄₁RQ (solo 2 ARQ/ARQ)

Scrapie Classica

Reg. (CE) 630/2013 che modifica il Reg. (CE) 999/2001

- I piani di selezione devono avere l'obiettivo di aumentare la frequenza dell'allele ARR.
- Tutti i riproduttori devono essere genotipizzati
- I portatori dell'allele VRQ devono essere macellati o castrati.



ARR



VRQ

dalla suscettibilità al piano per la
resistenza alla scrapie:

cosa occorre fare?



-> Genotipizzare

-> Selezionare

-> Disseminare

dalla suscettibilità al piano per la
resistenza alla scrapie classica:

cosa occorre fare?



-> **Genotipizzare**

-> Selezionare

-> Disseminare

dalla suscettibilità al piano per la
resistenza alla scrapie classica:
cosa occorre fare?

-> **Genotipizzare**

per distinguere:

RR	RESISTENTI	ARR - ARR
RS	SEMI - RESISTENTI	ARR - XXX
SS	SUSCETTIBILI	XXX - XXX

dalla suscettibilità al piano per la resistenza alla scrapie: **cosa occorre fare?**

-> **Genotipizzare**

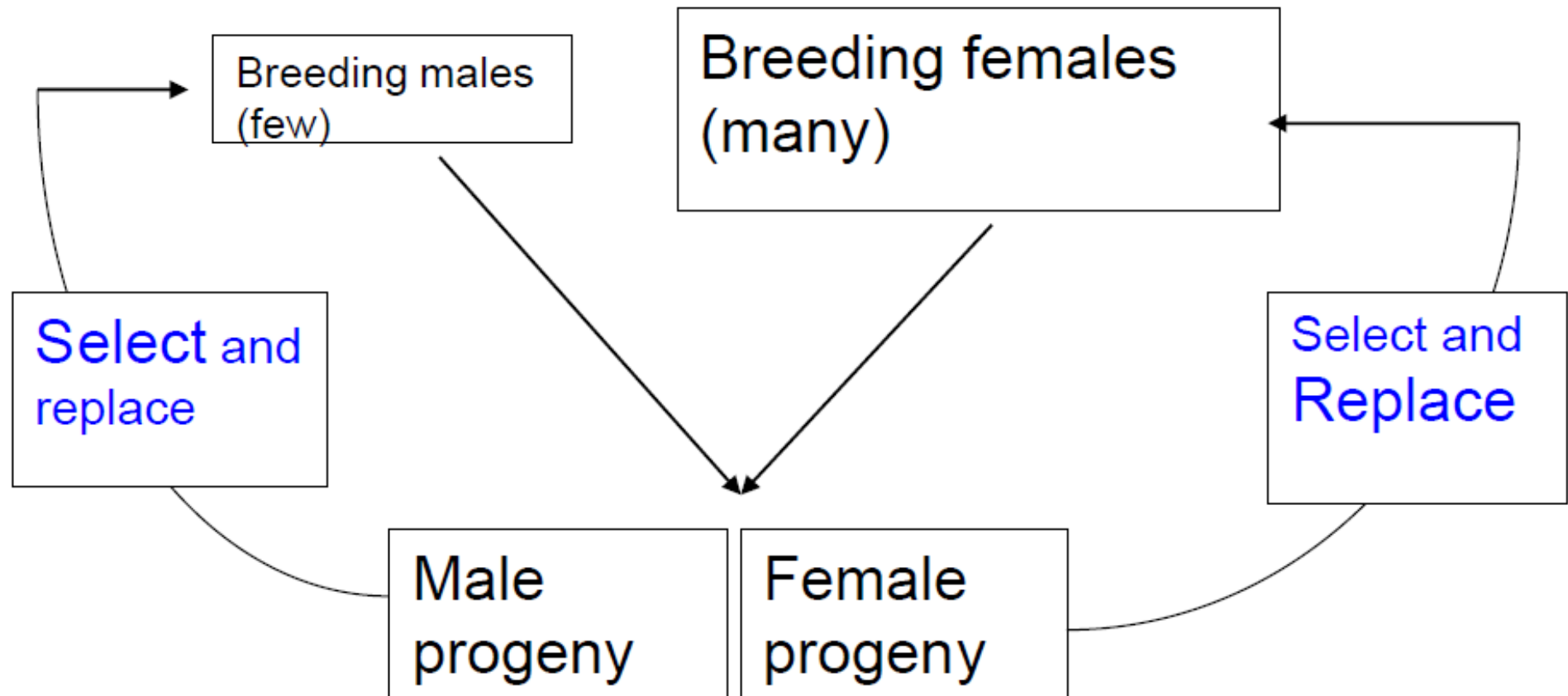
Garantire **massima efficienza:**

concentrarsi sulla linea maschile

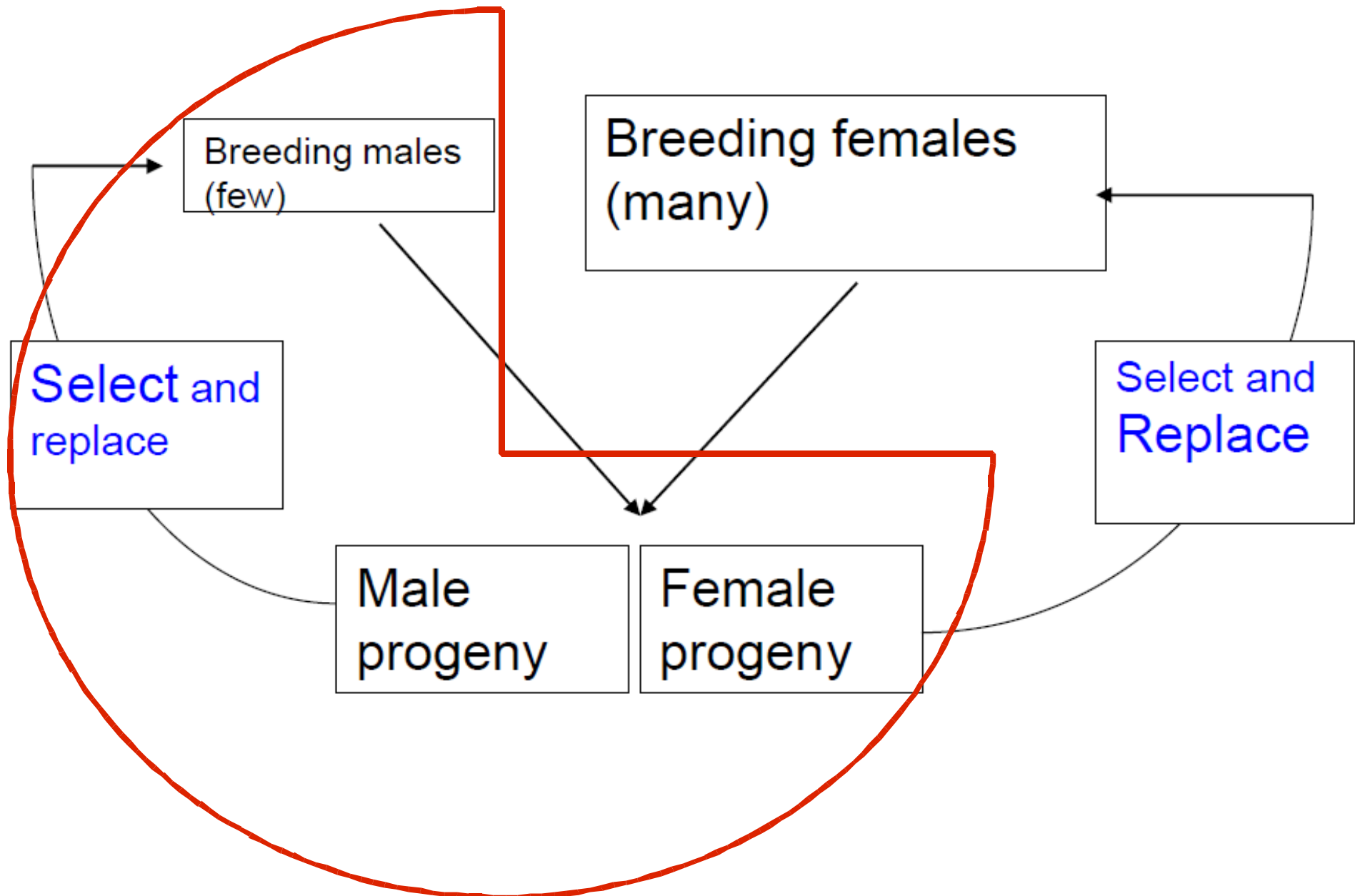
privilegiare allevamenti in selezione (cioè ad elevato merito genetico, in pratica iscritti al LG) vs commerciali (non iscritti)

Garantire che un **numero sufficiente di maschi** **siano genotipizzati** in modo da soddisfare le necessità di monta

1 : 30



1 : 30



dalla suscettibilità al piano per la resistenza alla scrapie: **cosa occorre fare?**

-> **Genotipizzare**

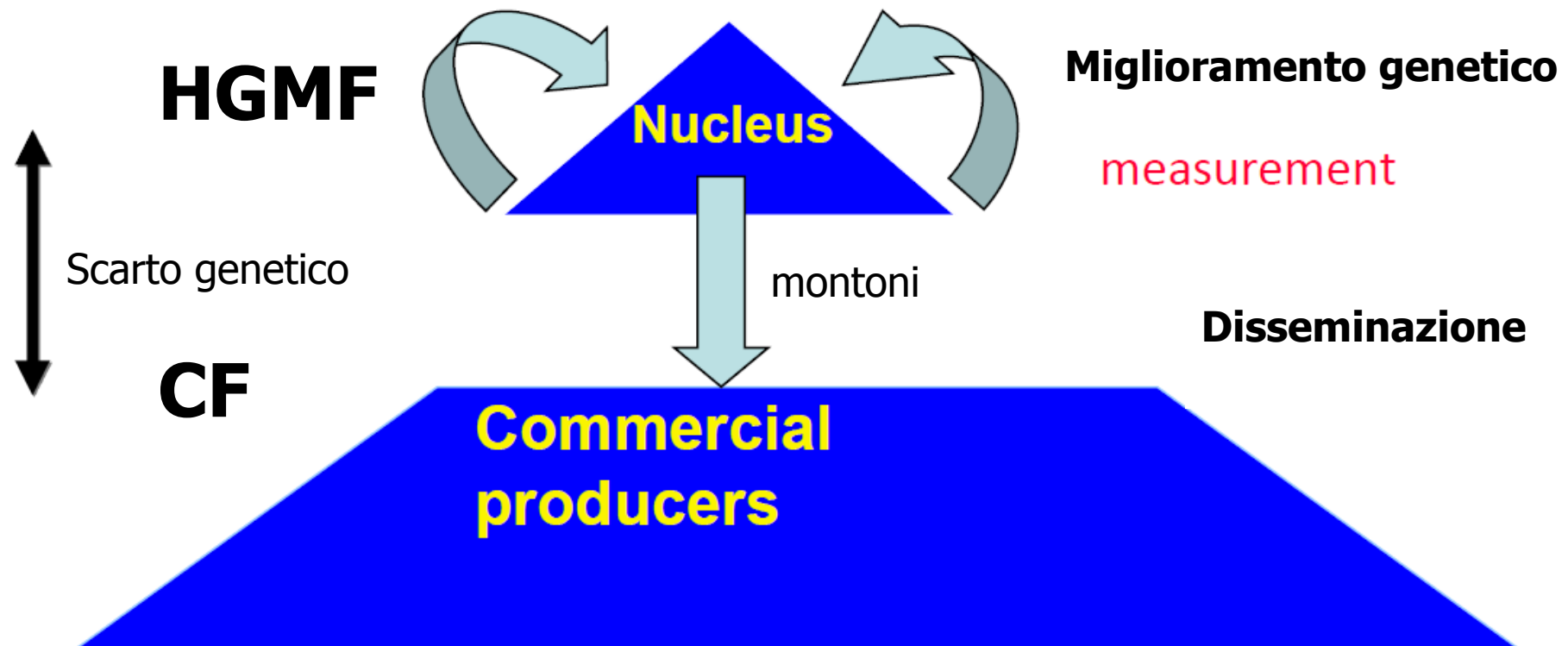
Garantire **massima efficienza**:
concentrarsi sulla linea maschile

privilegiare allevamenti in selezione (cioè ad elevato merito genetico, in pratica iscritti al LG) vs commerciali (non iscritti)

Garantire che un **numero sufficiente di maschi**
siano genotipizzati in modo da soddisfare le
necessità di monta

-

privilegiare allevamenti in selezione (HGMF)



Consentirebbe di aumentare la disponibilità di portatori dell'allele ARR preservando i miglioramenti genetici dei caratteri produttivi conseguiti nelle razze in selezione

dalla suscettibilità al piano per la resistenza alla scrapie: **cosa occorre fare?**

- -> **Genotipizzare**
- Garantire **massima efficienza:**
- concentrarsi sulla linea maschile
- privilegiare allevamenti in selezione (cioè ad elevato merito genetico, in pratica iscritti al LG) **vs** commerciali (non iscritti)
- Garantire che un **numero sufficiente di maschi siano genotipizzati** in modo da soddisfare le necessità di monta

•

Le basi normative

- **DEC. 2003/100/CE**

“Decisione del 13 febbraio 2003 che fissa requisiti minimi per l'istituzione di programmi d'allevamento di ovini resistenti alle encefalopatie spongiformi trasmissibili” (abrogata e sostituita dalle modifiche del **REG 999/2001/CE**)

- **DM SALUTE 17 dicembre 2004**

(Gazzetta Ufficiale N. 51 del 03 Marzo 2005)

“Piano nazionale di selezione genetica per la resistenza alle encefalopatie spongiformi negli ovini.”

DM Salute 17 dicembre 2004

Obiettivo del piano e' quello di incrementare la frequenza dei caratteri di resistenza genetica alle EST nella popolazione ovina

al fine di:

- a) concorrere all'eradicazione delle EST degli ovini;
- b) concorrere alla creazione di greggi a «basso rischio» di EST;
- c) contribuire alla tutela della salute umana ed animale.

“Il piano si basa sui principi di selezione attraverso la linea maschile”

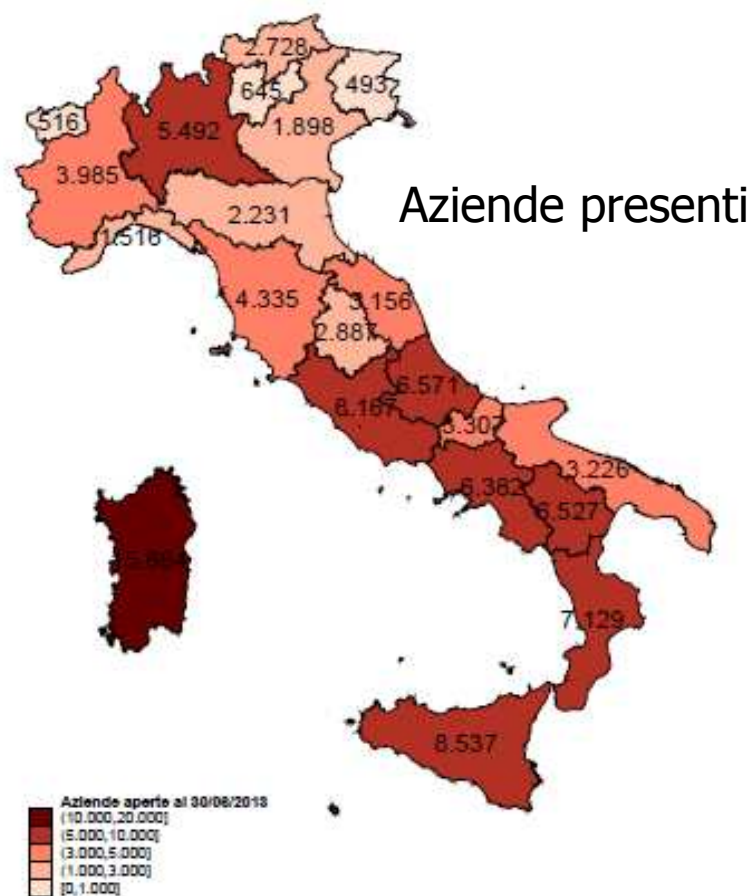
Obiettivi specifici:

- **eliminazione dell'allele VRQ** tramite il divieto di utilizzo di riproduttori portatori di tale allele;
- **incremento della frequenza dell'allele ARR** negli allevamenti aderenti al piano; 
- costituzione di **serbatoi di arieti omozigoti resistenti** (ARR/ARR), utili anche per il ripopolamento degli allevamenti infetti; 
- progressiva **diminuzione della frequenza**  **dell'allele ARQ** negli allevamenti aderenti al piano.

Aziende ovine coinvolte: 18.483

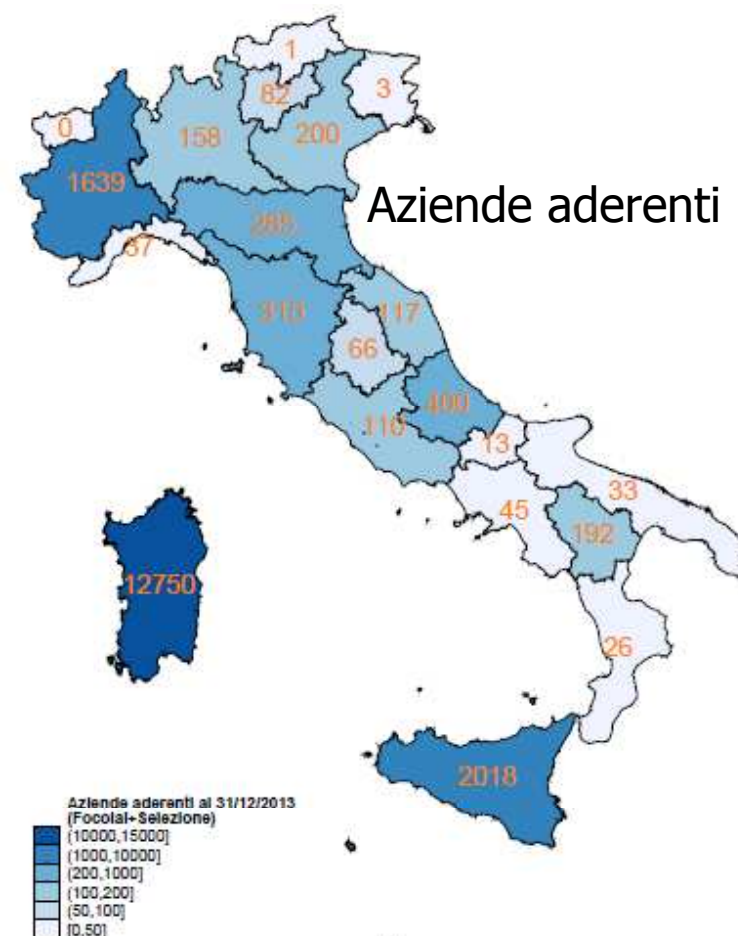
(di cui 289, 1,6%, per focolaio)

Gennaio 2005 – dicembre 2013



Fonte dati: BDN gestita dal CSN

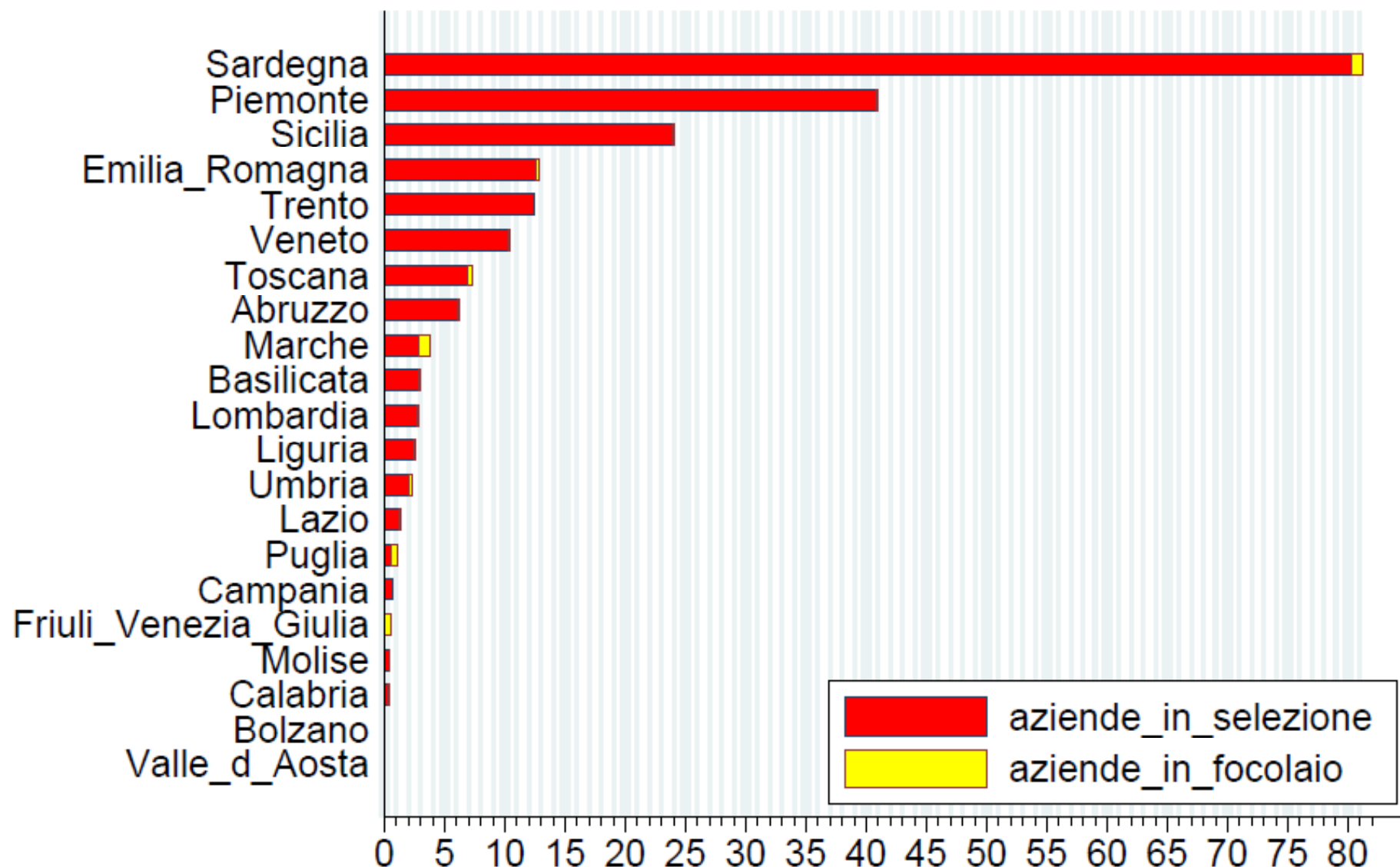
(b) Numero di aziende ovine aperte in BDN



Fonte dati: BDNSG gestita dal CEA

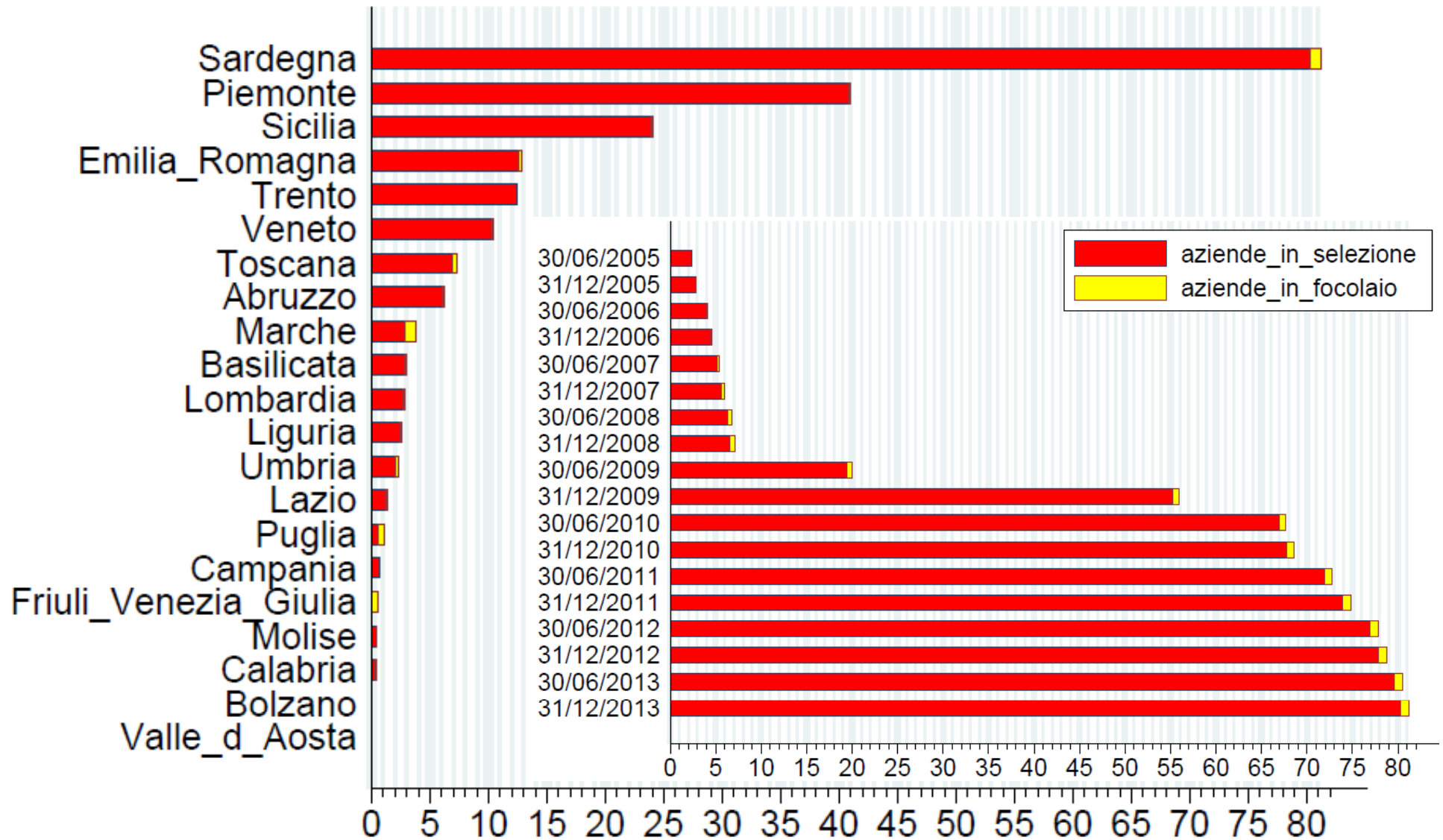
Aziende coinvolte sul totale

Gennaio 2005 – dicembre 2013



Aziende coinvolte sul totale

Gennaio 2005 – dicembre 2013



Capi genotipizzati

305.300 per **selezione**
190.033 (38,4% del totale) per
gestione di focolaio

CAPI OVINI VIVI
DICEMBRE 2013



Regione	genotipizzati per Selezione n° capi	
Abruzzo	4.711	
→ Basilicata	18.154	5
Bolzano	163	
Calabria	326	
Campania	7.201	
Emilia Romagna	8.024	
Friuli VG	380	
Friuli Venezia Giulia	2.584	
Lazio	6.574	
Liguria	957	
Lombardia	33.801	2
Marche	707	
Molise	165.443	1
→ Piemonte	27.281	3
→ Puglia	26.135	4
→ Sardegna	317	
→ Sicilia	850	
→ Toscana	1.742	
Trento	305.350	
Umbria		
Valle d'Aosta		
Veneto		
Totale	305.350	

Gennaio 2005 – Dicembre 2013

dalla suscettibilità al piano per la
resistenza alla scrapie:
cosa occorre fare?

-> **Genotipizzare**

Garantire **massima efficienza:**

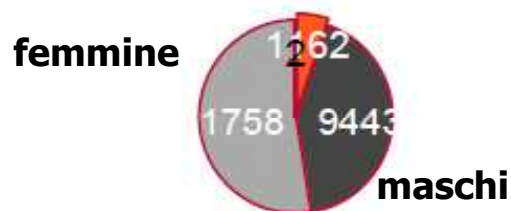
concentrarsi sulla linea maschile

privilegiare allevamenti in selezione (cioè ad elevato merito genetico, in pratica iscritti al LG) vs commerciali (non iscritti)

Garantire che un **numero sufficiente di maschi**
siano genotipizzati in modo da soddisfare le
necessità di monta

Privilegiare la linea maschile?

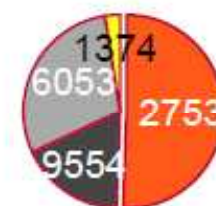
2005: 22365 genotipizzati



2006: 48195 genotipizzati



2007: 54511 genotipizzati



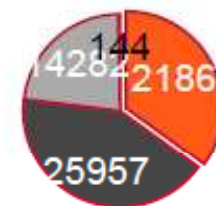
2008: 50577 genotipizzati



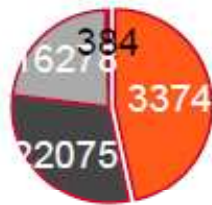
2009: 85957 genotipizzati



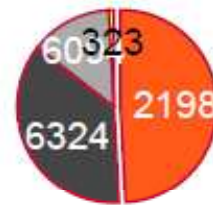
2010: 62244 genotipizzati



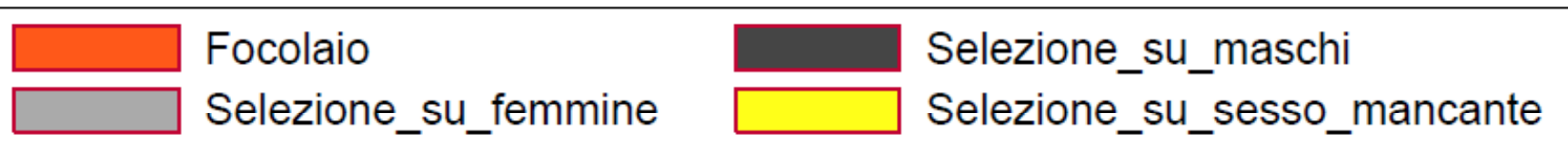
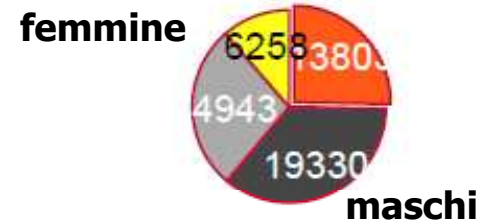
2011: 72479 genotipizzati



2012: 44727 genotipizzati

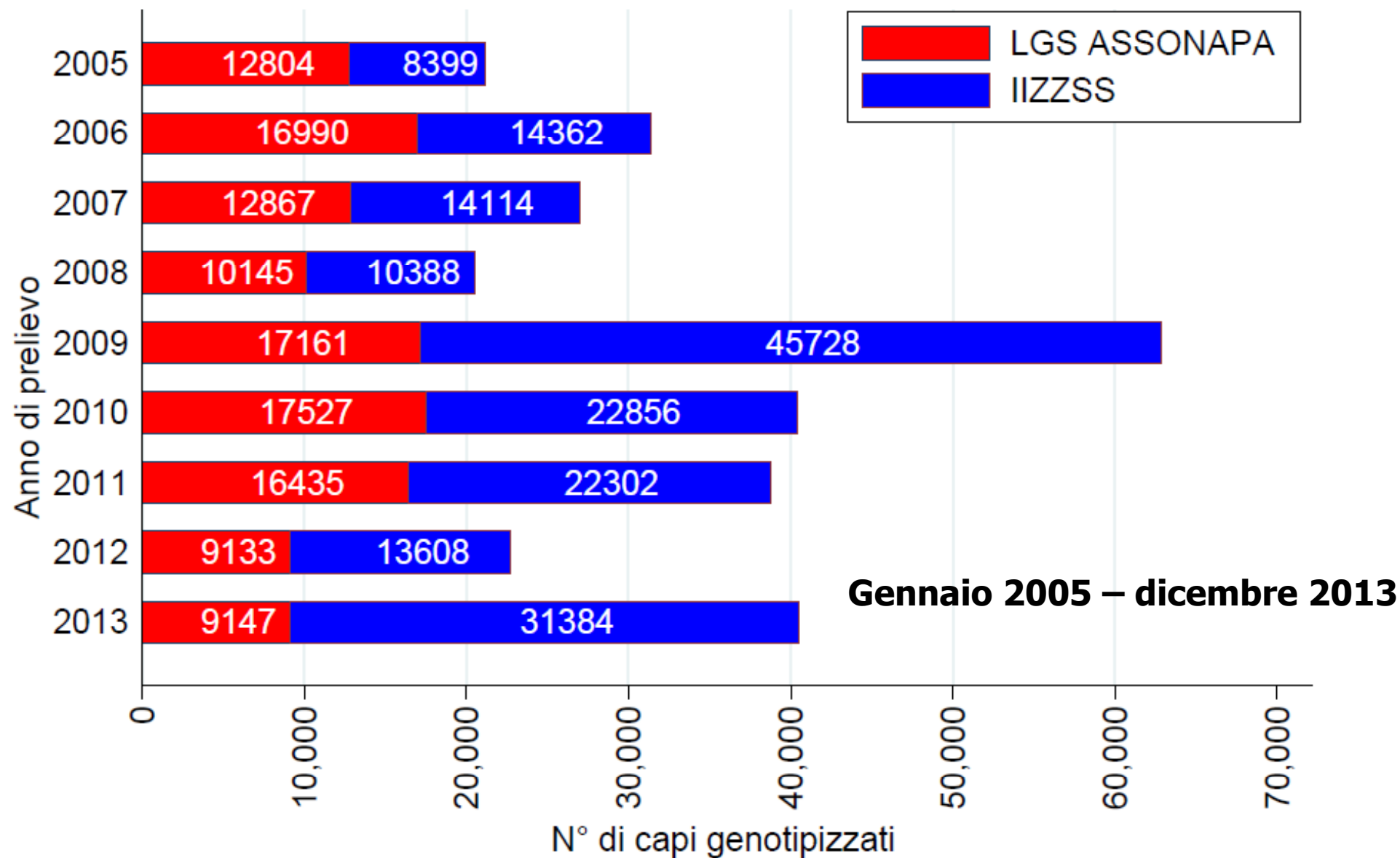


2013: 54334 genotipizzati



Tra i soggetti inferiori ai 2 anni di età in Selezione
112.155 maschi 57.445 femmine

Privilegiare allevamenti in selezione



Ne genotipizziamo abbastanza?

→ **56,000**: maschi necessari ogni anno nei CF

In media 35,000 genotipizzazioni/anno

Solo il 56% è rappresentato da maschi

- 8,200 da HGMPF (e ne avanzano solo 3,800)
- 11,300 da CF

→ **15,100** disponibili per CF = $(3,800 + 11,300)$

All'appello ne mancano circa **41,000**

Bisognerebbe quasi quadruplicare le genotipizzazioni di nuovi agnelli maschi che si fanno ogni anno!!

dalla suscettibilità al piano per la
resistenza alla scrapie:

cosa occorre fare?



-> Genotipizzare

-> **Selezionare**

-> Disseminare

dalla suscettibilità al piano per la
resistenza alla scrapie:

cosa occorre fare?

-> **Selezionare**

Garantire:

**l'uso privilegiato dei montoni portatori di
caratteri di resistenza;**

l'esclusione dei montoni con VRQ

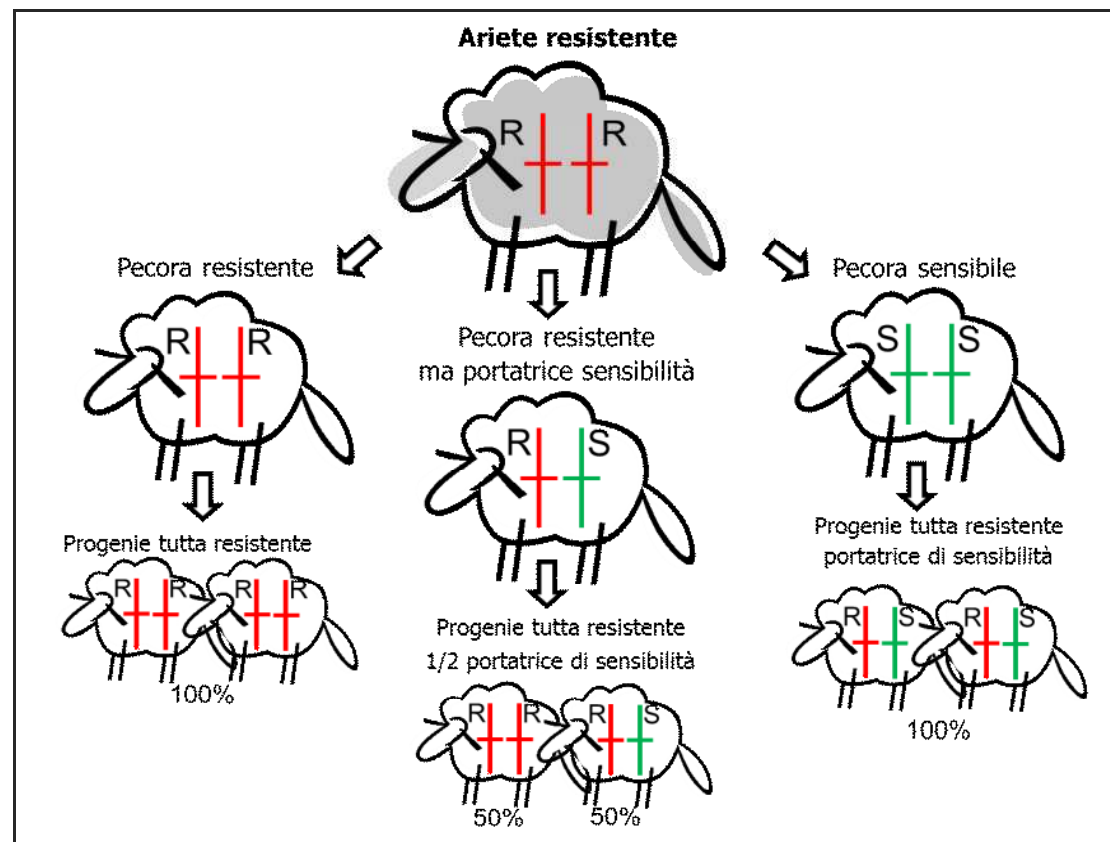
Strumenti: classificare i montoni e le greggi in base alla
resistenza alla scrapie; introdurre regole di utilizzo e
assegnare qualifiche progressive alle greggi

-> **Selezionare**

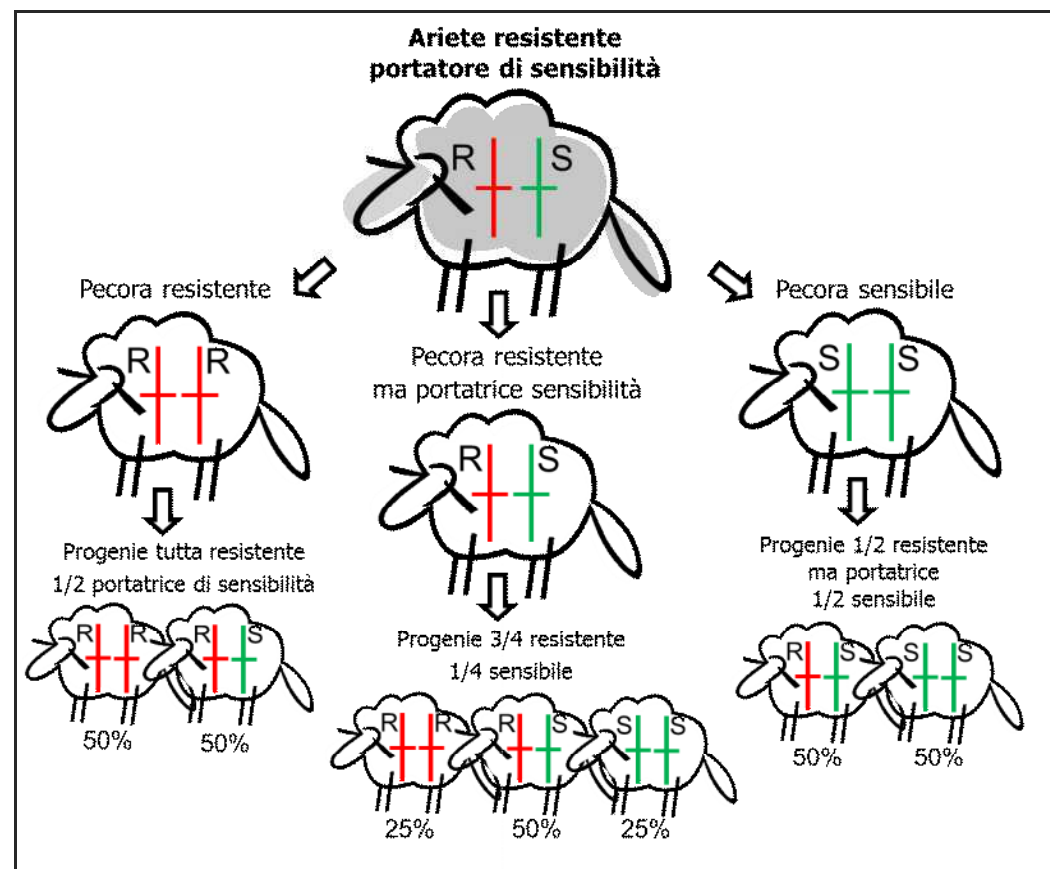
Qualunque sia il criterio utilizzato, occorre tenere in considerazione tre aspetti fondamentali **sull'obiettivo di selezione** :

- 1. che sia misurabile, vale a dire che si possa misurare precisamente su un certo numero di animali entro determinati costi;
- 2. che sia ereditabile, cioè che il suo fenotipo sia determinato in parte o completamente da fattori genetici trasmissibili da genitori a figli;
- 3. che sia fortemente correlato con l'obiettivo di selezione, cioè la selezione attraverso il criterio scelto determini il raggiungimento dell'obiettivo.

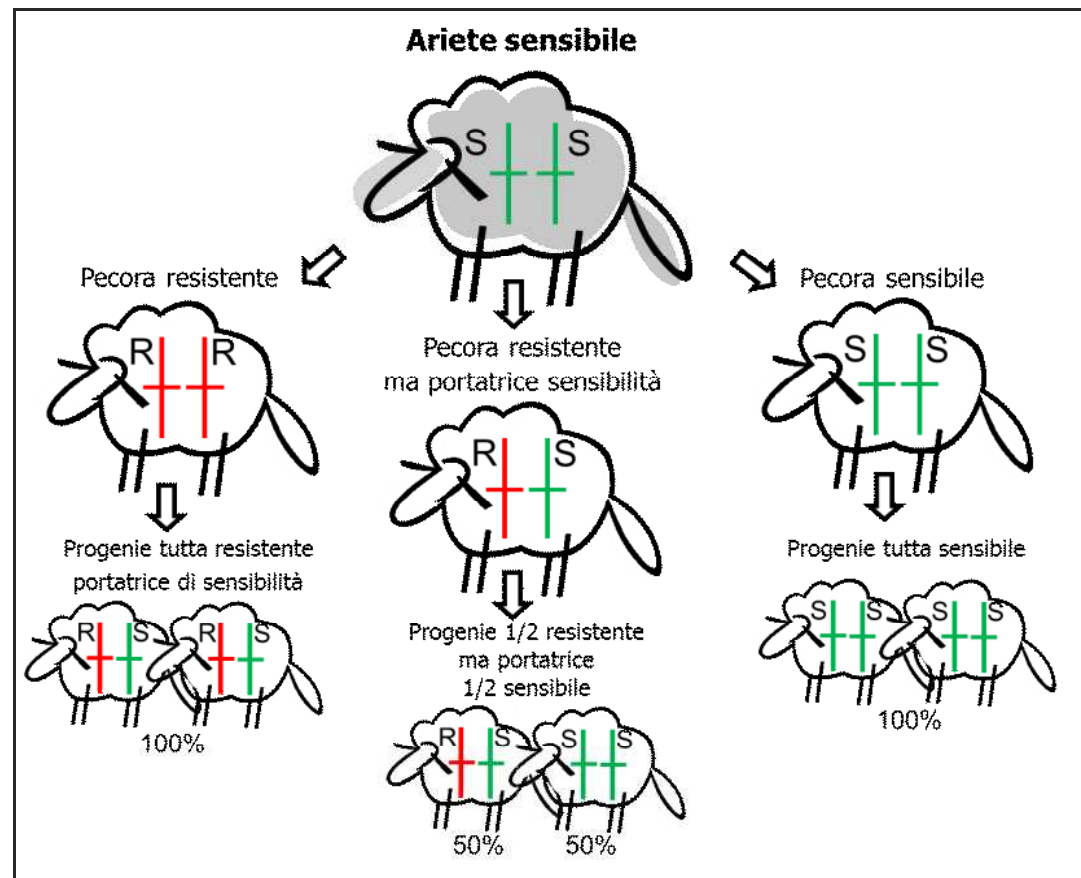
Risultato dell'accoppiamento di un ariete resistente con pecore di differente genotipo



Risultato dell'accoppiamento di un ariete resistente ma portatore di sensibilità con pecore di differente genotipo



Risultato dell'accoppiamento di un ariete sensibile con pecore di differente genotipo



La classe dei riproduttori

- 1° classe → RESISTENTI → ARR/ARR
- 2° classe → SEMI – RESISTENTI → ARR/XXX
- 3° classe → SUSCETTIBILI → XXX/XXX

Riproduttori MAI consentiti:

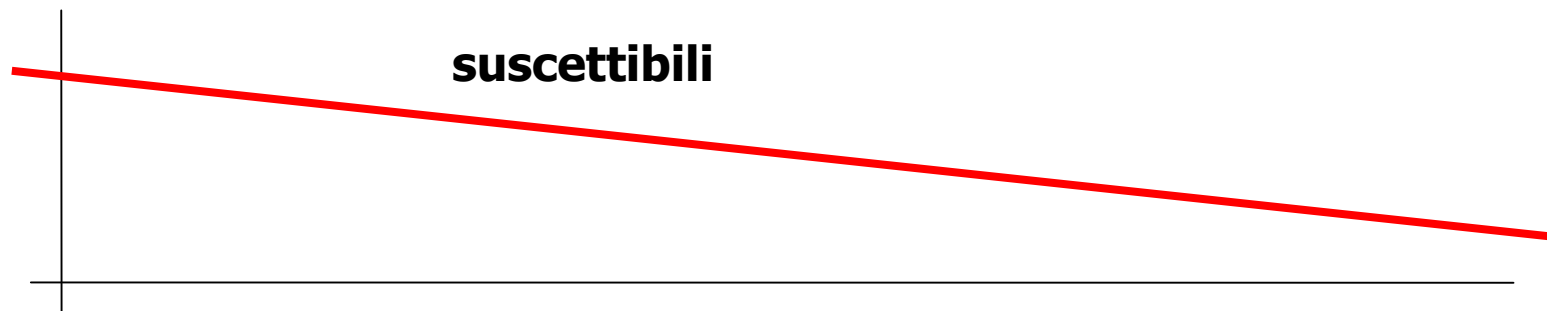
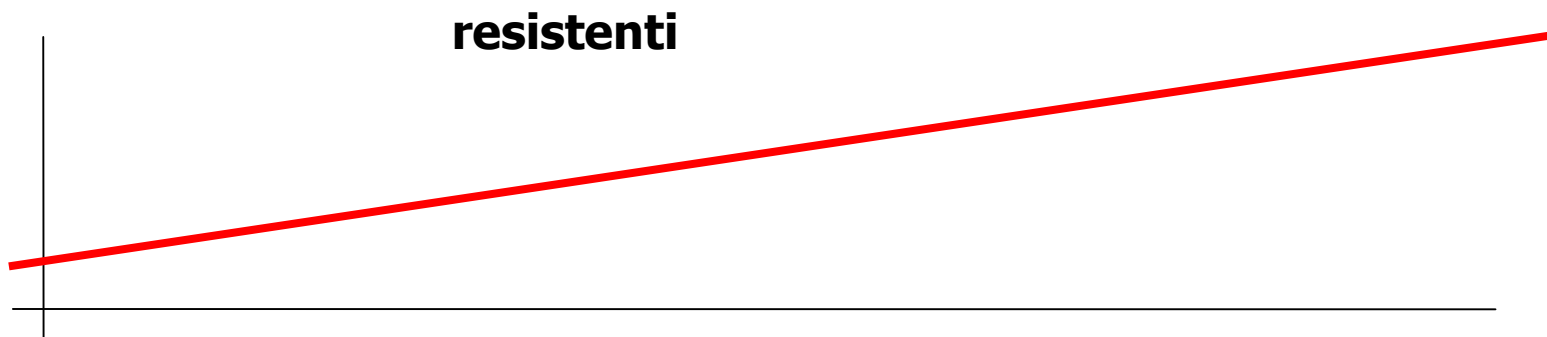
→ i portatori di VRQ (omozig/eterozig)

Livelli di qualifica delle greggi

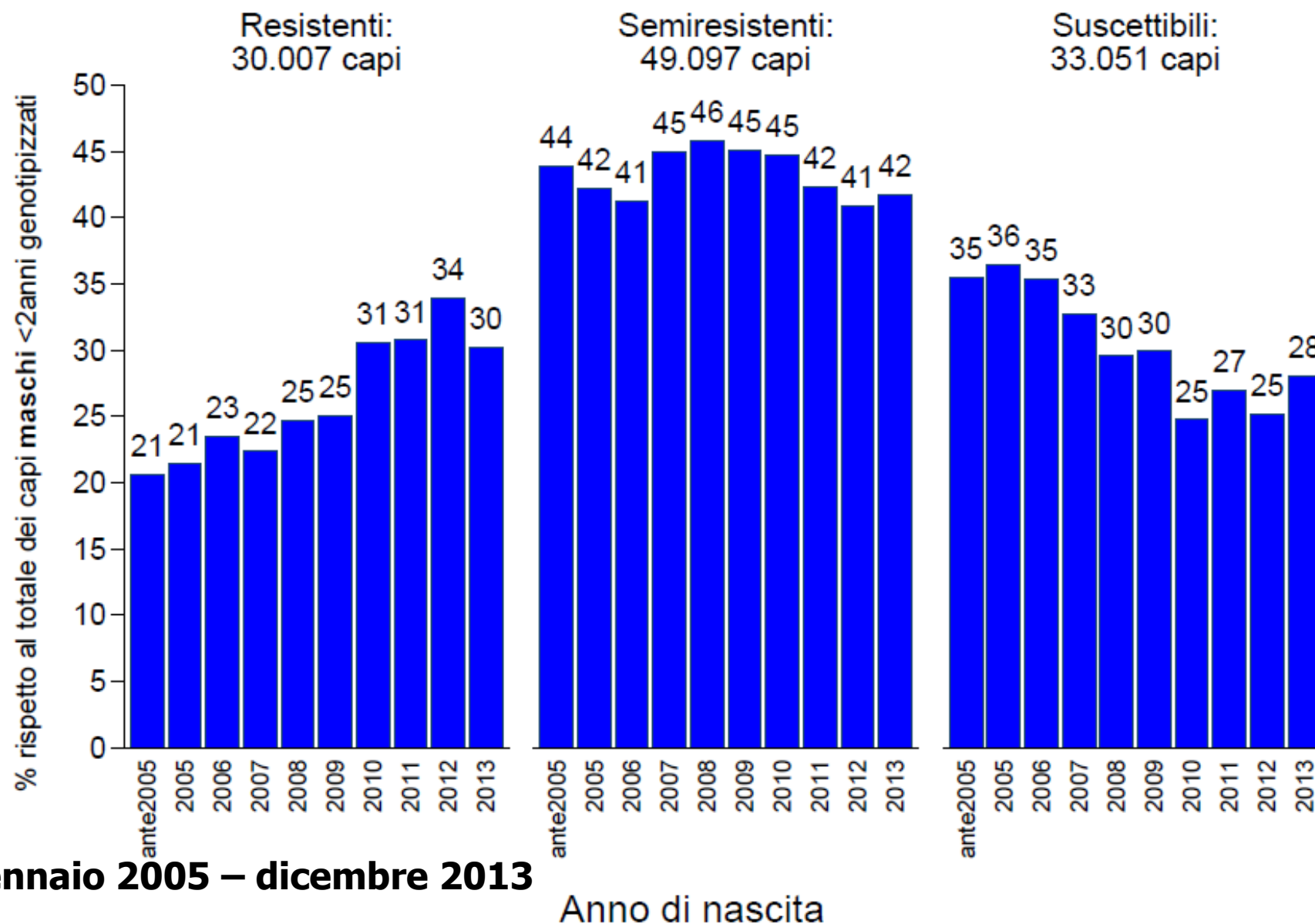
(attualmente in vigore e MAI USATE!)

- I composte unicamente da ovini con genotipo ARR/ARR
- II interamente composte da soggetti recanti almeno un allele ARR e montoni ARR/ARR
- III la cui progenie discende unicamente da montoni con genotipo ARR/ARR
- IV la cui progenie discende unicamente da montoni recanti almeno un allele ARR
- V aderenti al piano

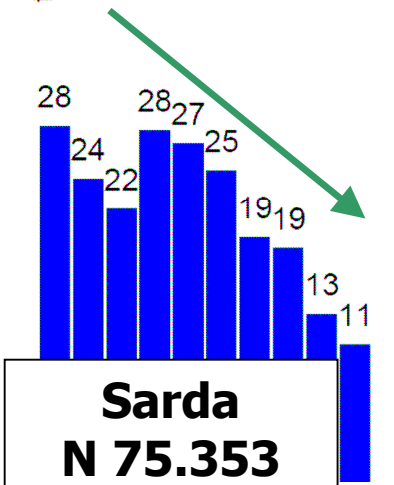
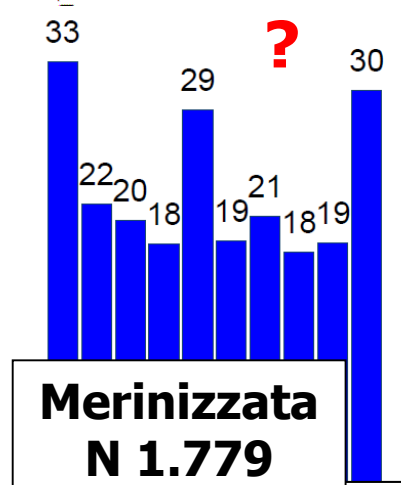
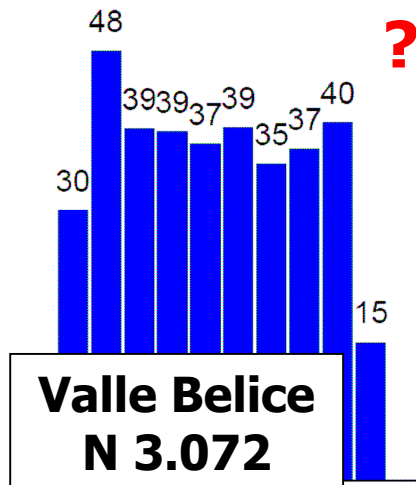
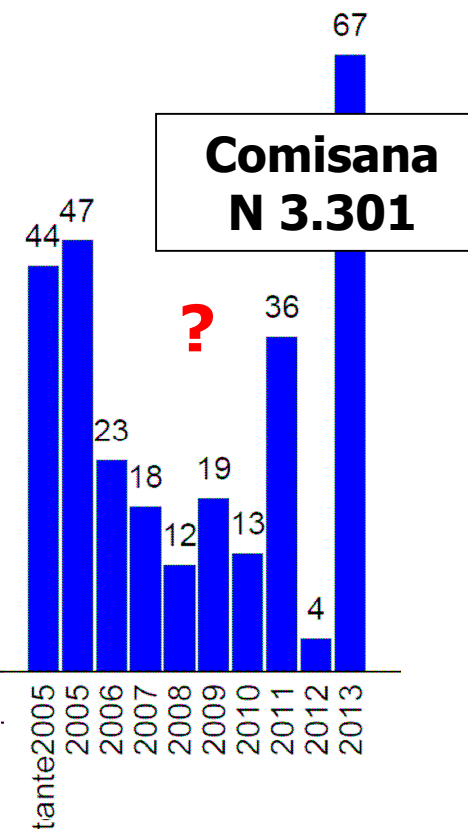
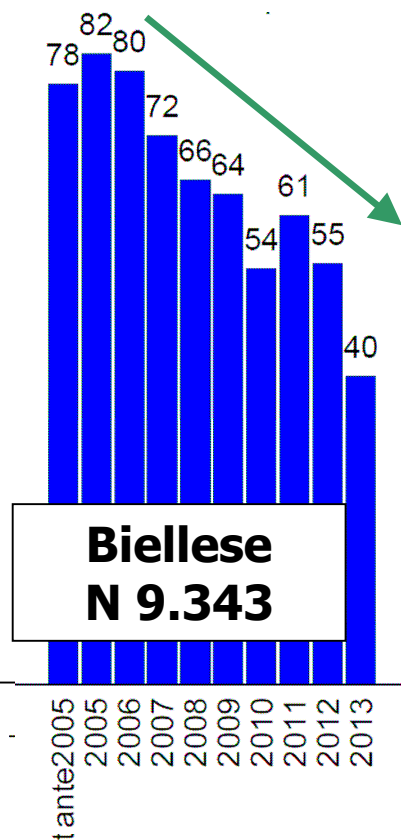
Dove dovremmo andare?



Evoluzione genotipica nazionale nei maschi <2 anni d'età



Trend della suscettibilità per razza



dalla suscettibilità al piano per la
resistenza alla scrapie:

cosa occorre fare?



-> Genotipizzare

-> Selezionare

-> **Disseminare**

Distribuire con le compravendite
montoni RR o RS

dalla suscettibilità al piano per la resistenza alla scrapie: **cosa occorre fare?**

-> **Disseminare**

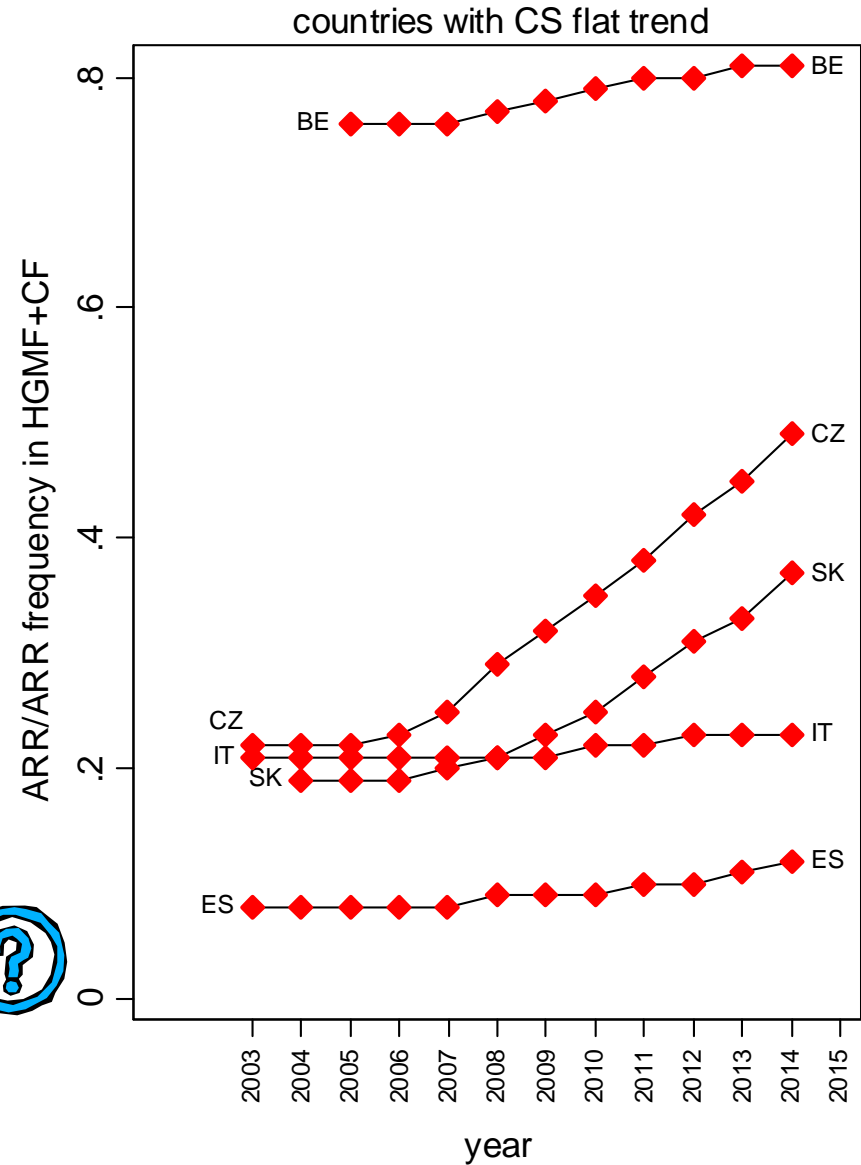
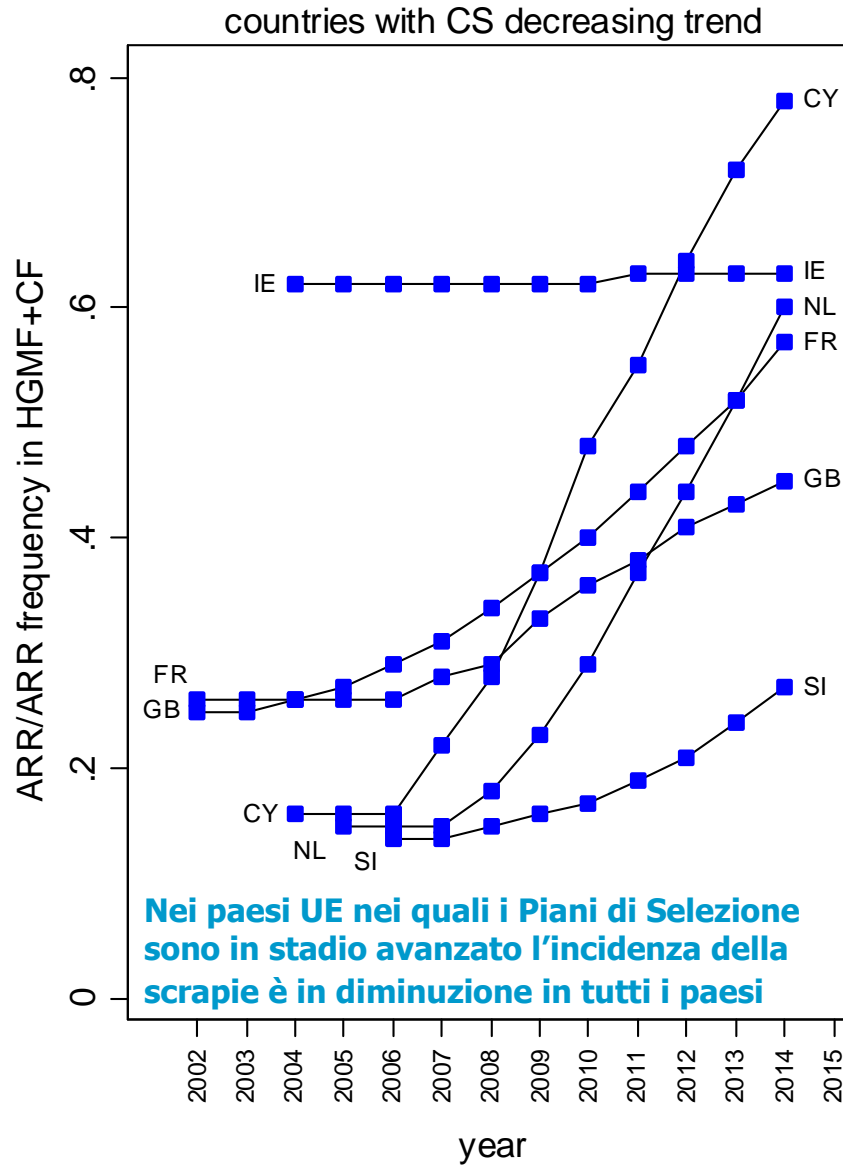
Strumenti: regole per compravendita dei capi – per i maschi: in base alla resistenza alla scrapie dei montoni;

– per le femmine: in base alla qualifica delle greggi

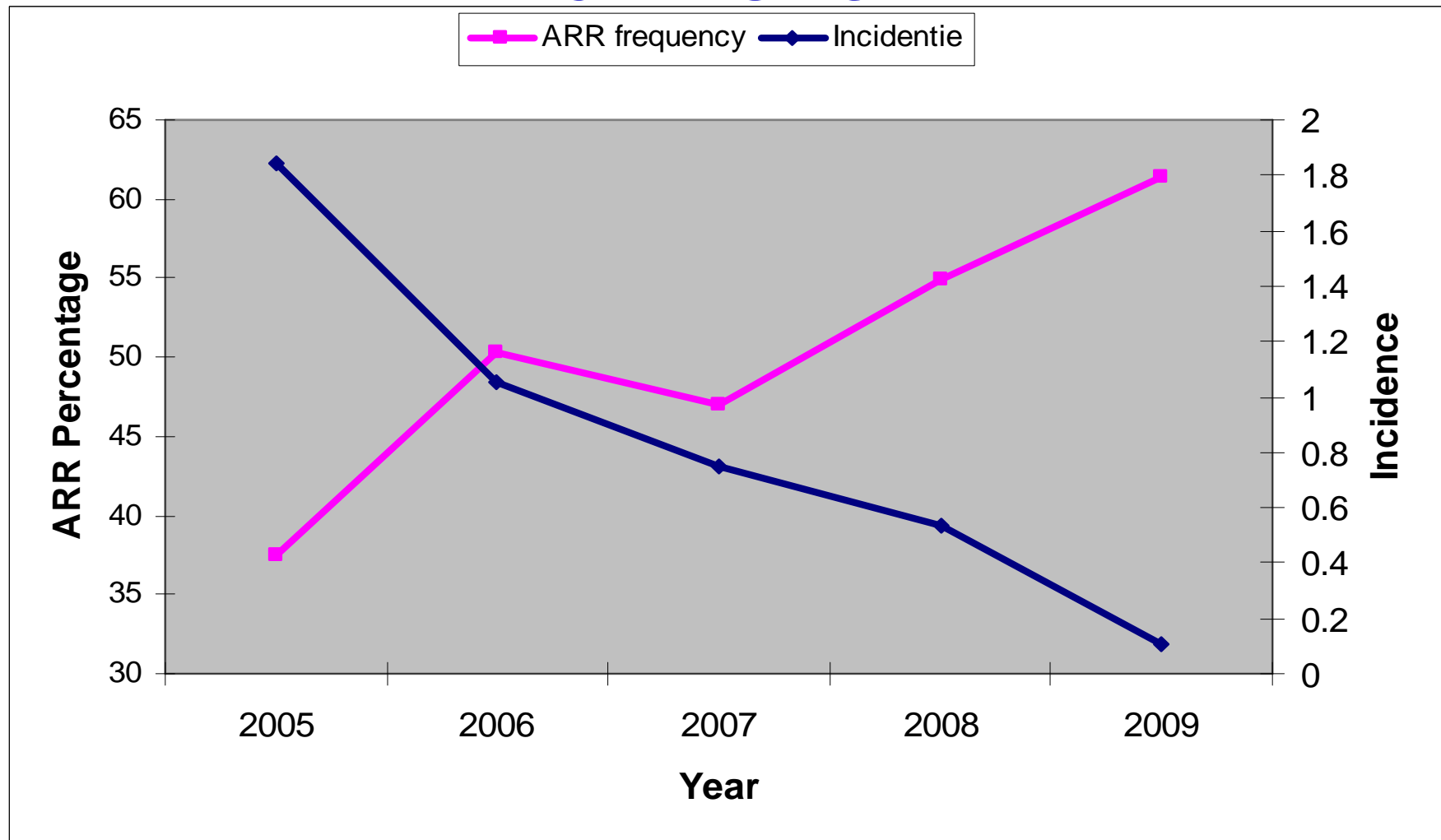
Riscontro: No dati diretti, solo stime di esperti

- 40-60% di greggi introducono montoni da greggi aderenti
- 20-40% degli aderenti evitano la circolazione di montoni suscettibili

Effetto di selezione + disseminazione



La selezione/disseminazione funziona!



Quanti ARR/ARR son necessari per ottenere effetto della selezione?

A livello di allevamento o popolazione

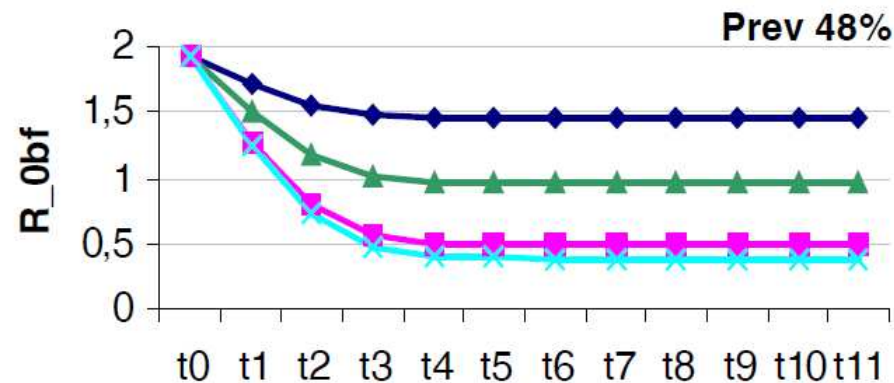
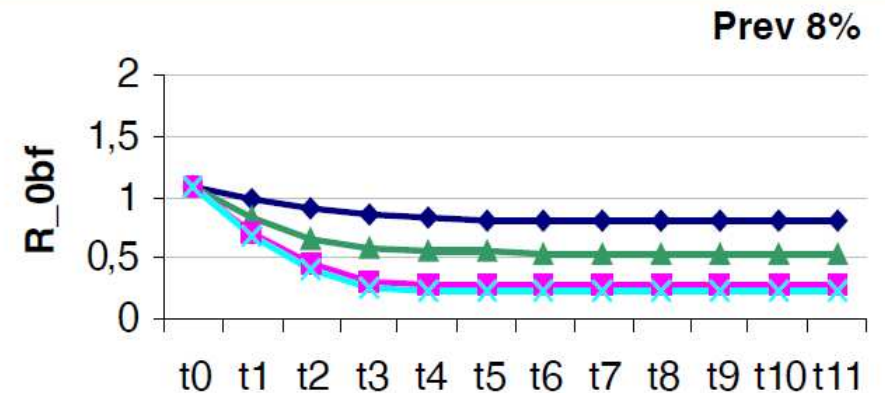
- Non serve il 100%
- I dati dei paesi più avanti (FR-Olanda) e modelli deterministici recentemente sviluppati indicano % tra il 50% e 70% dei capi resistenti

Un modello predittivo della Scrapie a Siena: Quale strategia selettiva? – livello di compliance?

- **Selezione** con arieti
ARR/ARR

- Adesione ai piani
di selezione:

— 25%
— 50%
— 75%
— 80%



Un modello predittivo della Scrapie a Siena:

- Il raggiungimento di una elevata adesione è essenziale (anche $< 100\%$):
 - ✓ perchè la selezione arrivi a generare un effetto di popolazione
 - ✓ perché livelli progressivi di adesione accelerano l'effetto di popolazione

Conclusioni provvisorie 1/2

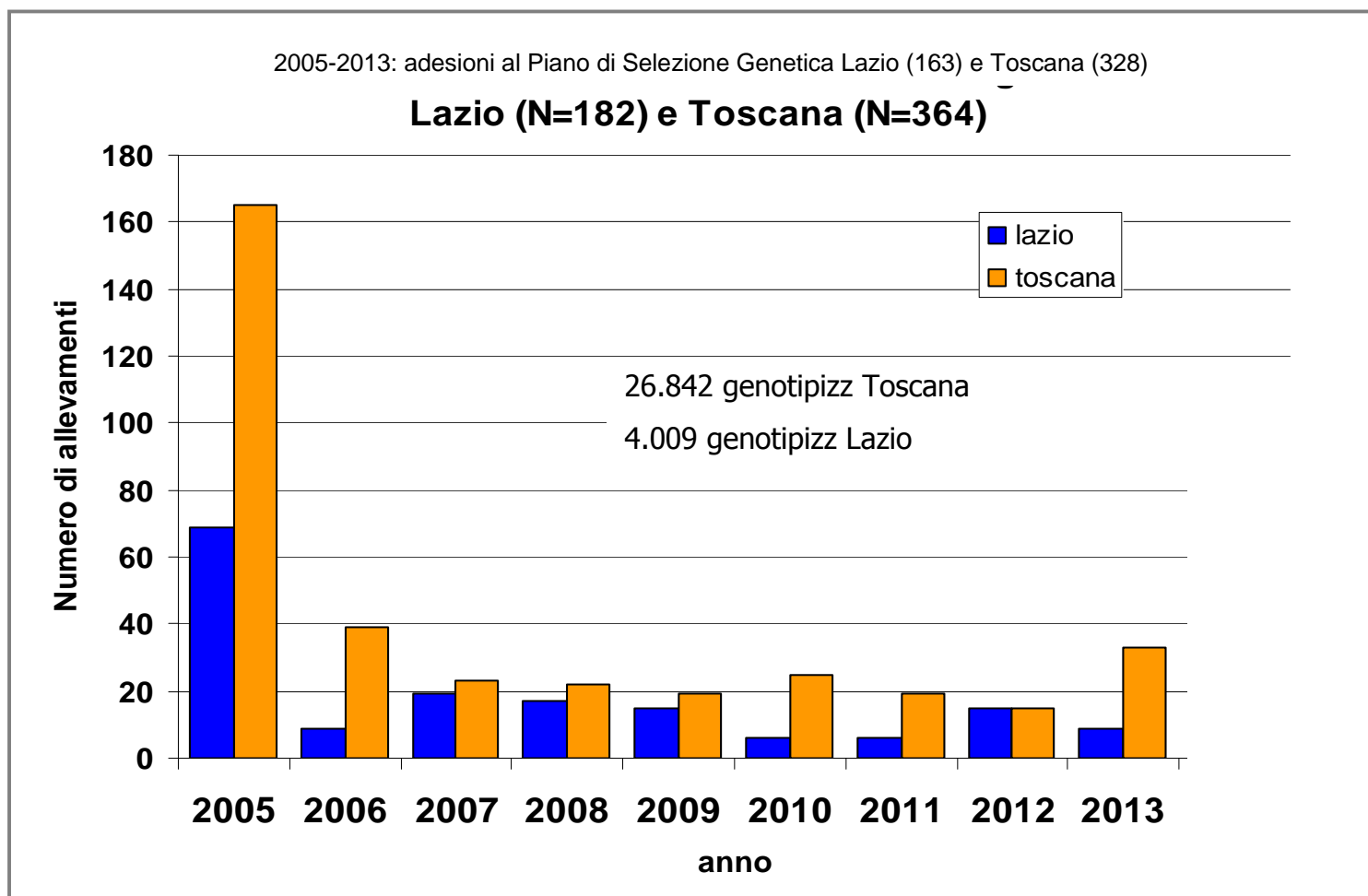
- Dati i fattori di rischio, **la selezione è la strategia più facilmente percorribile**
- Un **PNSG non è solo una campagna di genotipizzazioni**: altrettanto importanti sono la SELEZIONE dei montoni e la loro DISSEMINAZIONE
- Il sistema informativo non è al momento in grado di seguire il **destino dei capi genotipizzati**, di verificare il **loro utilizzo corretto** e di **valutare esistenza e rispetto delle regole legate alla qualifica** degli allevamenti

Conclusioni provvisorie 2/2

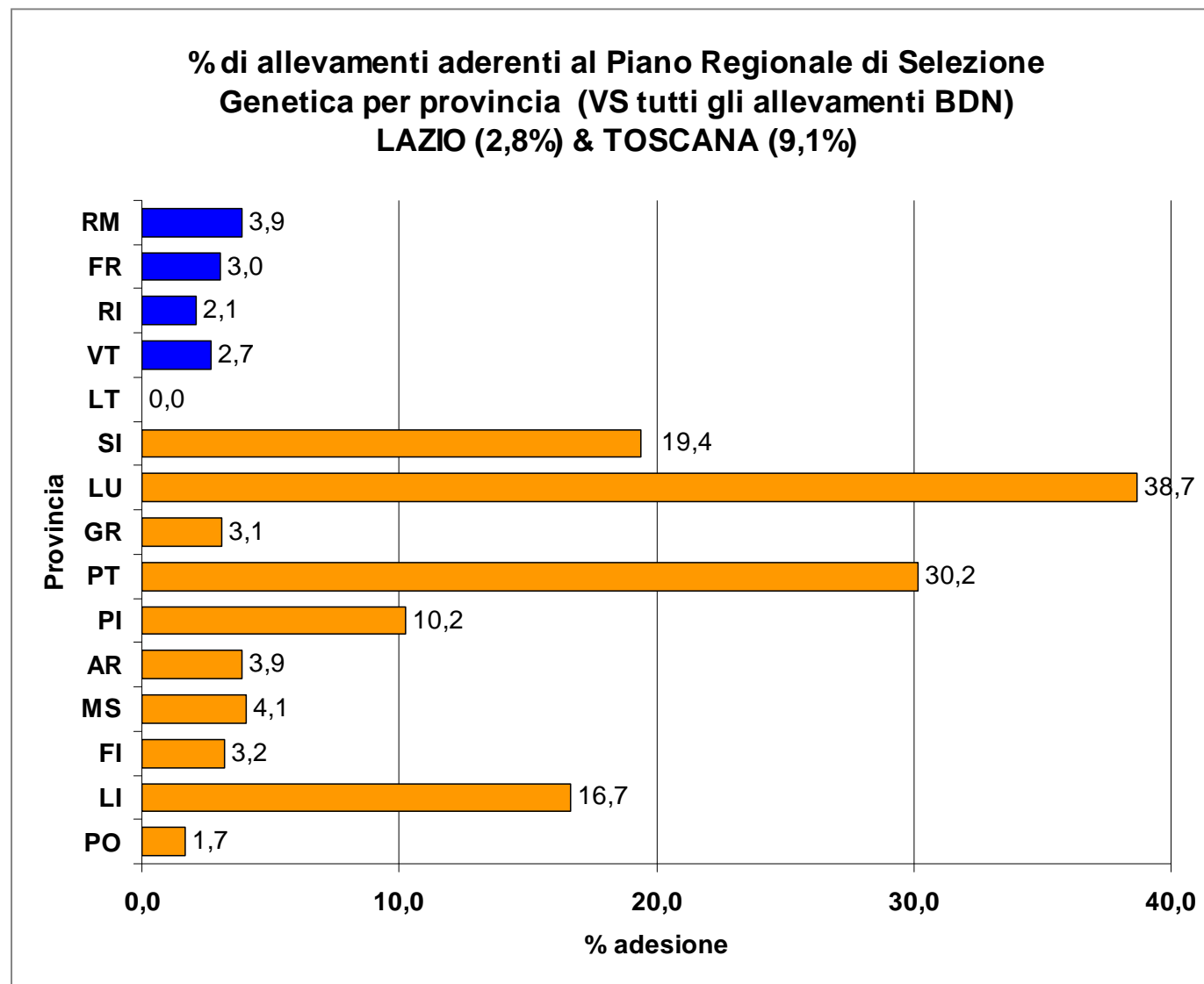
- GENOTIPIZZAZIONE:
 - Non tutte le Regioni stanno lavorando alla stessa velocità: grande sforzo della Sardegna
 - Qualche incoerenza nella conduzione (maschi e iscritti LG dovevano essere una priorità!!)
 - Maschi genotipizzati, sufficienti a soddisfare le necessità?
- SELEZIONE: Trend temporali dei differenti genotipi iniziano ad essere positivamente influenzati dall'esistenza del piano: val la pena insistere!!
- DISSEMINAZIONE: Non sappiamo quanto siano state rispettate classi/qualifiche e corretta disseminazione: qual è l'impatto generale?

FOCUS SU LAZIO E TOSCANA

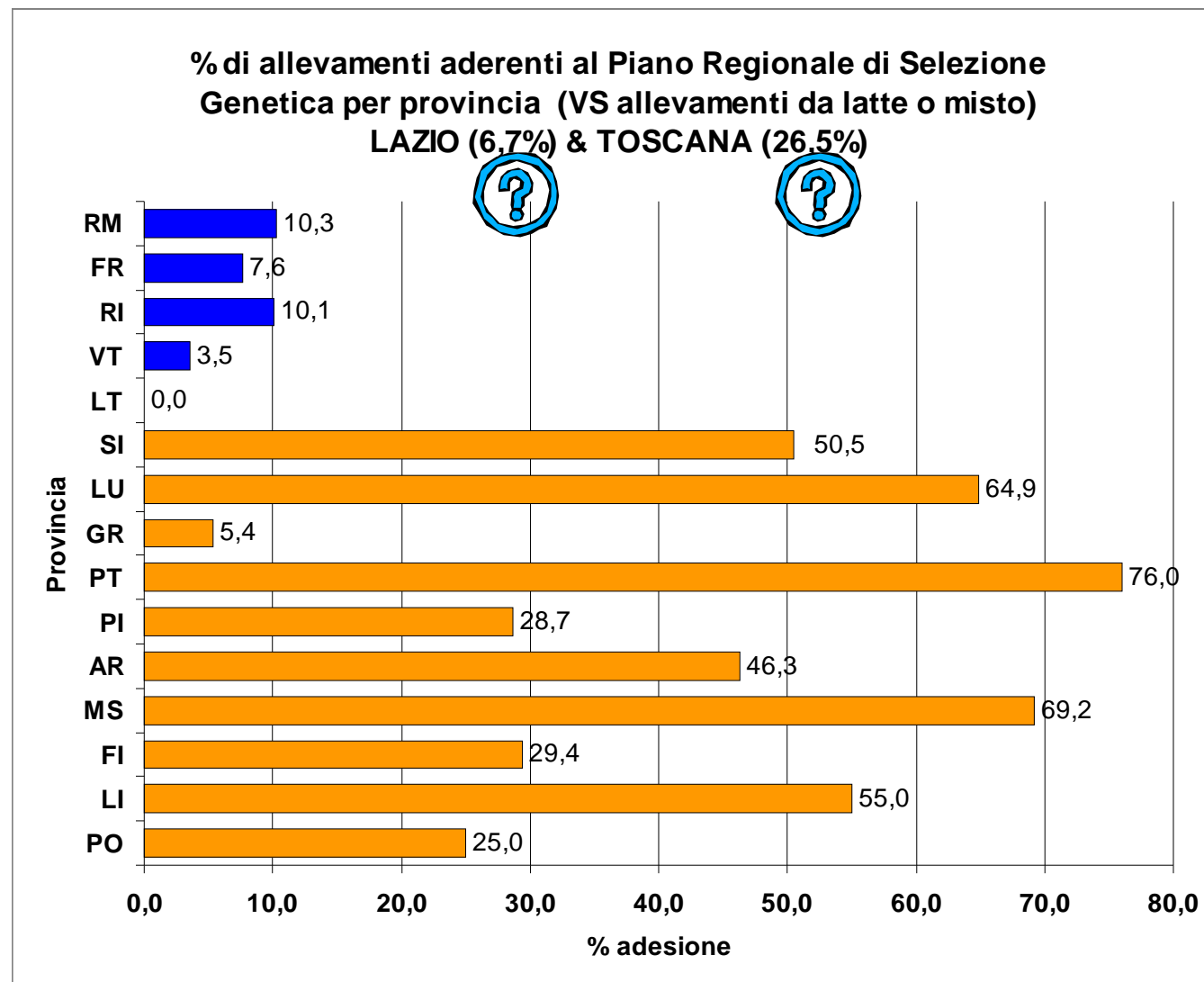
Trend delle adesioni 2005-2013



TUTTE LE AZIENDE



SOLO AZIENDE DA LATTE O MISTO



Piano di Selezione Genetica SIENA Progetto 4R



Incontri con allevatori

Incentivi indiretti

Supporto tecnico

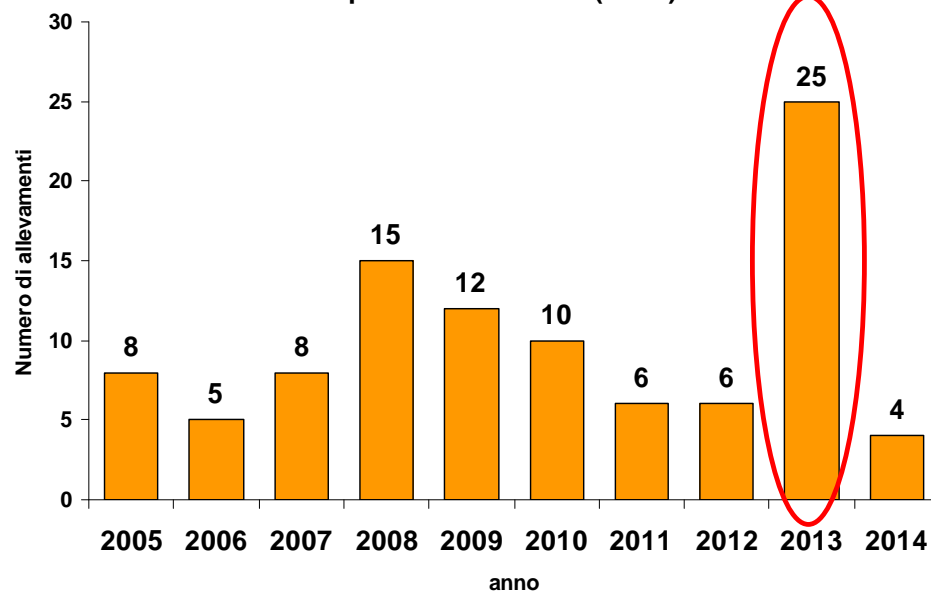
Formazione

Comunicazione

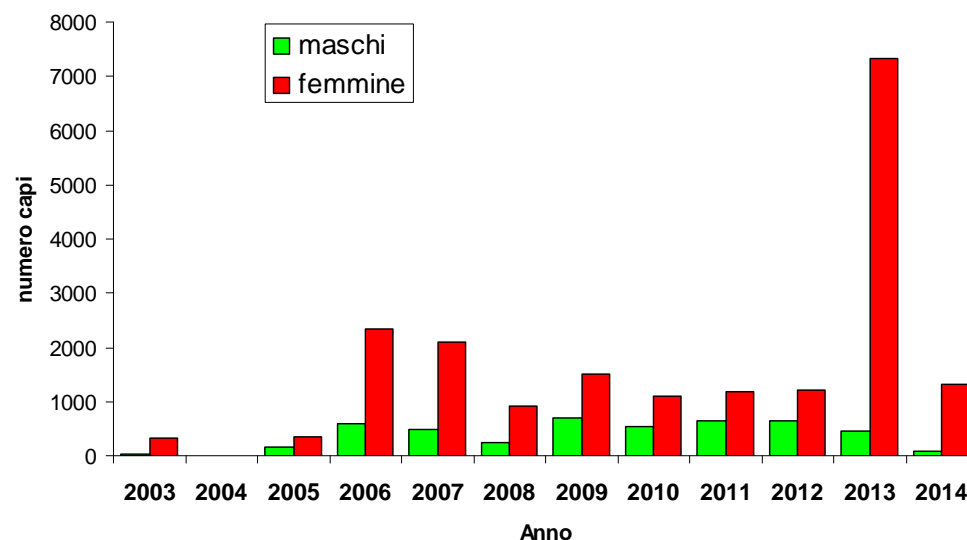
Considerando 0 focolai negli ultimi 2 anni e oltre 50% delle aziende aderenti (70% capi da latte) solo a Siena è evidente un effetto di popolazione della selezione



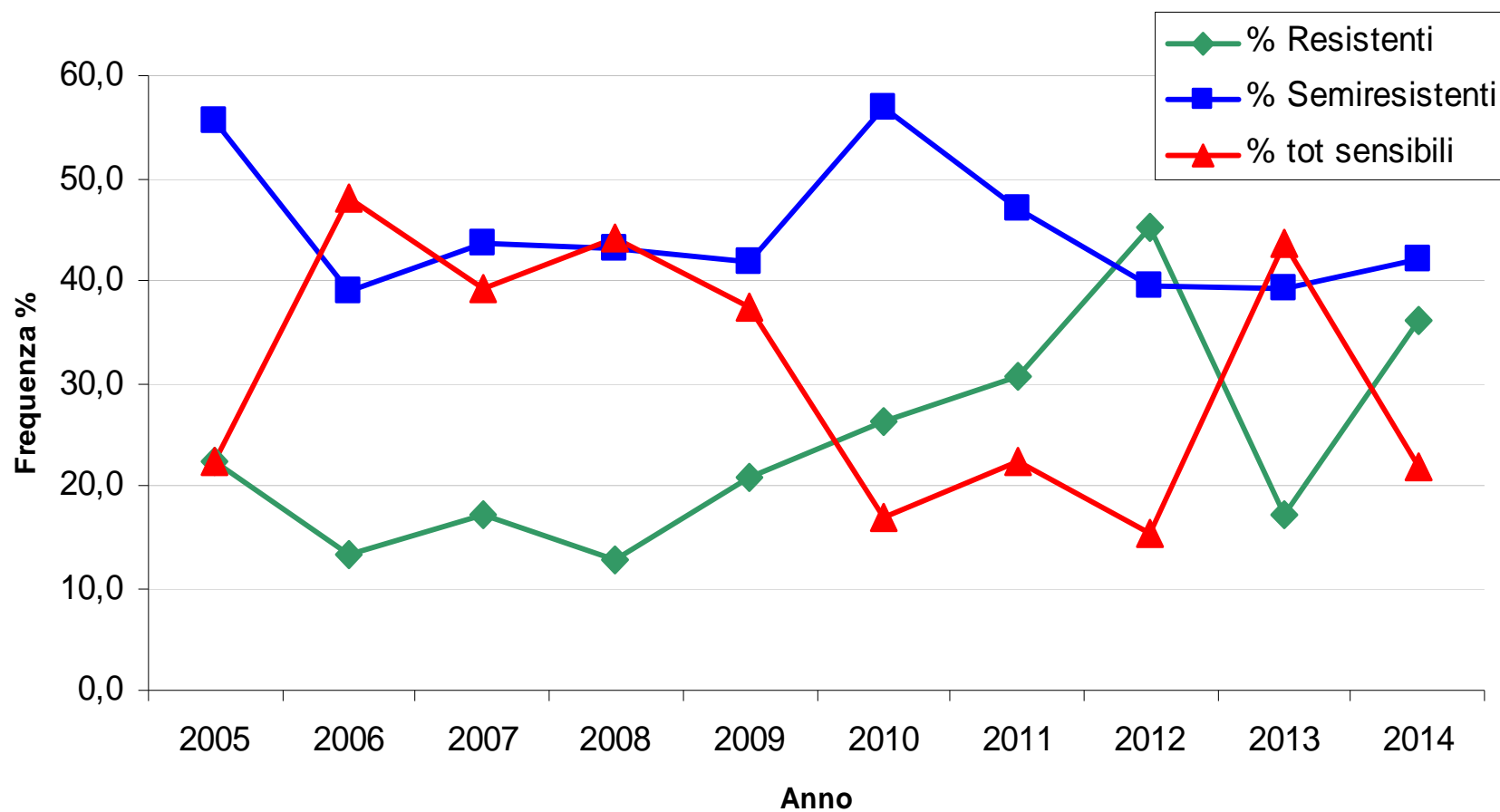
**2005-2014: Adesioni al Piano di Selezione genetica
in provincia di Siena (N=99)**



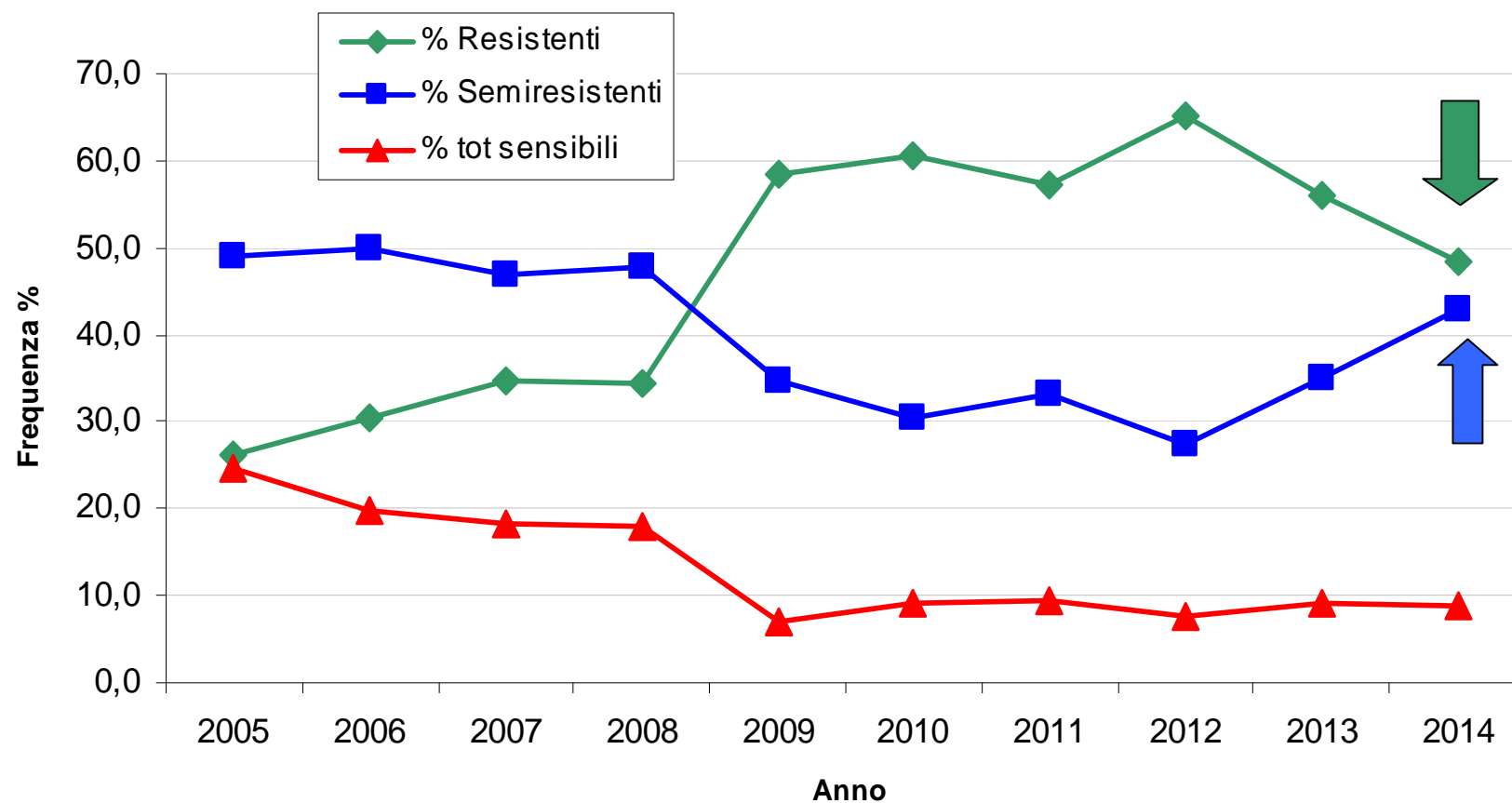
Siena: capi genotipizzati nel PSG 2002-2014



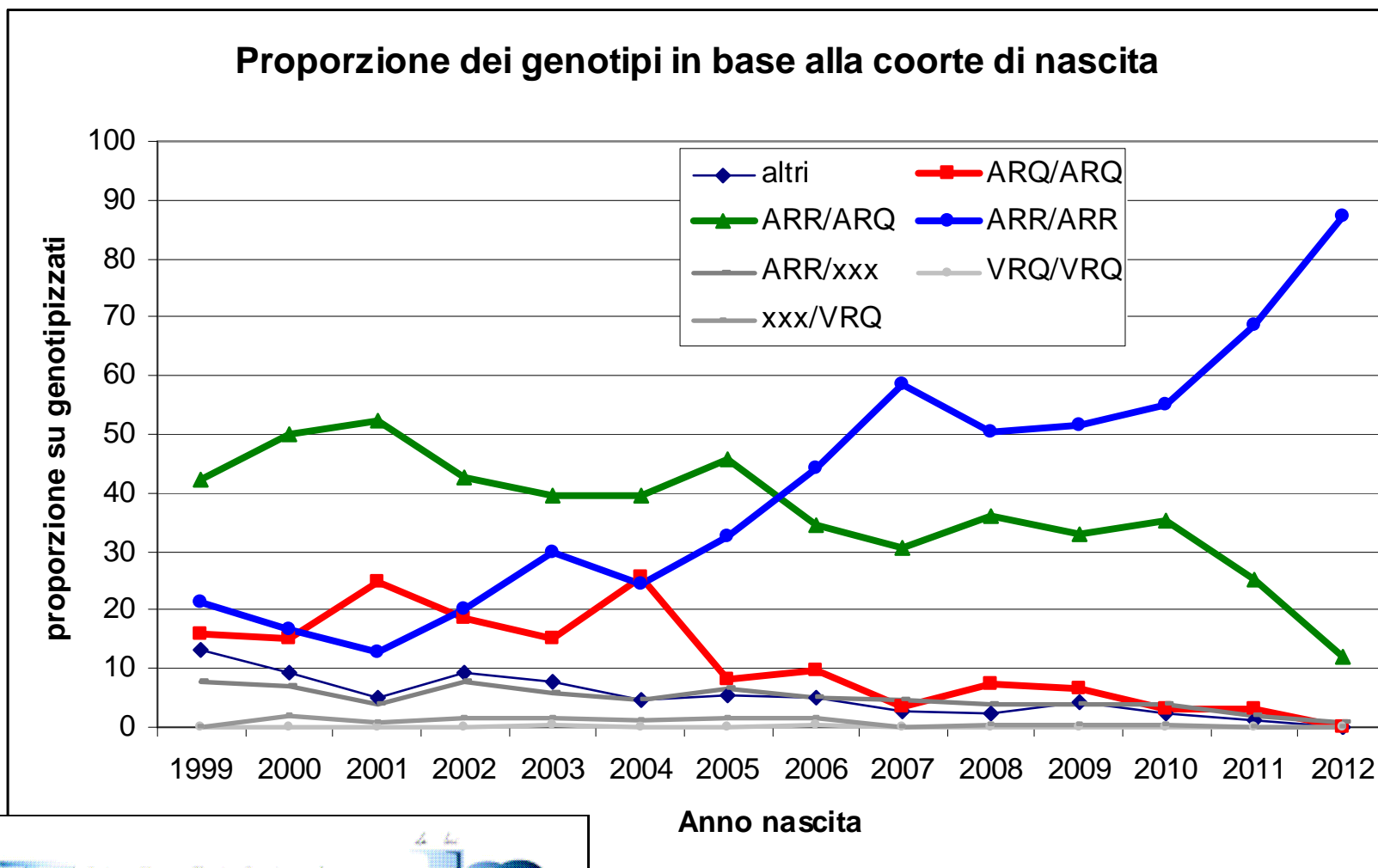
LAZIO. ARIETI Piano di Selezione Genetica Regionale: andamento genotipi Ovini 2005-2014 (N=2.250)



Toscana: ARIETI Piano di Selezione Regionale: andamento genotipi Ovini 2005-2014 (N=7.537)

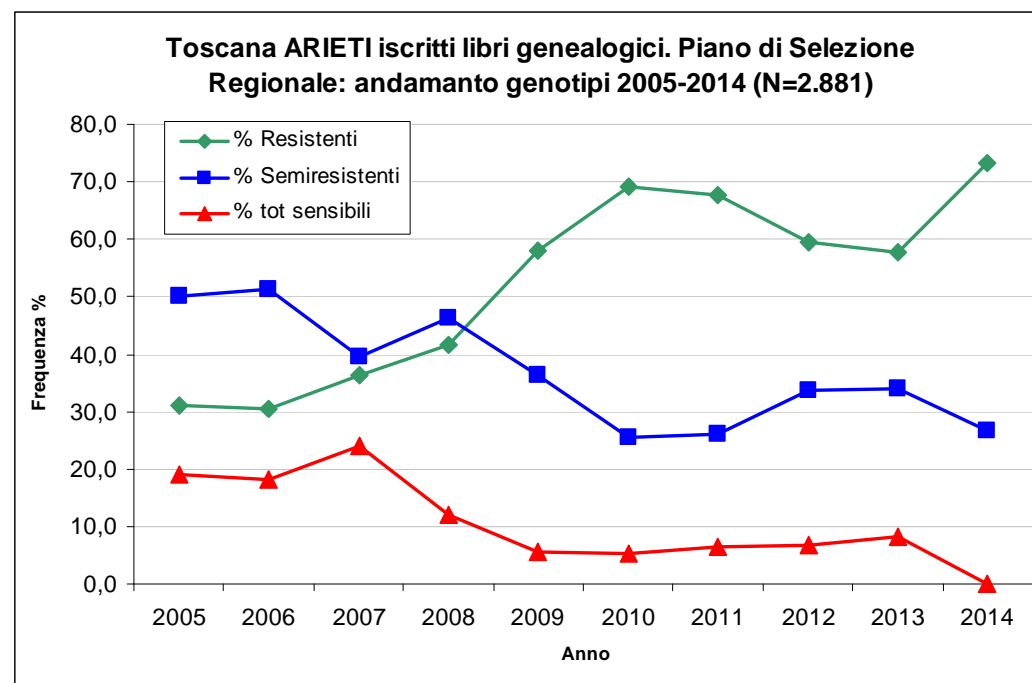
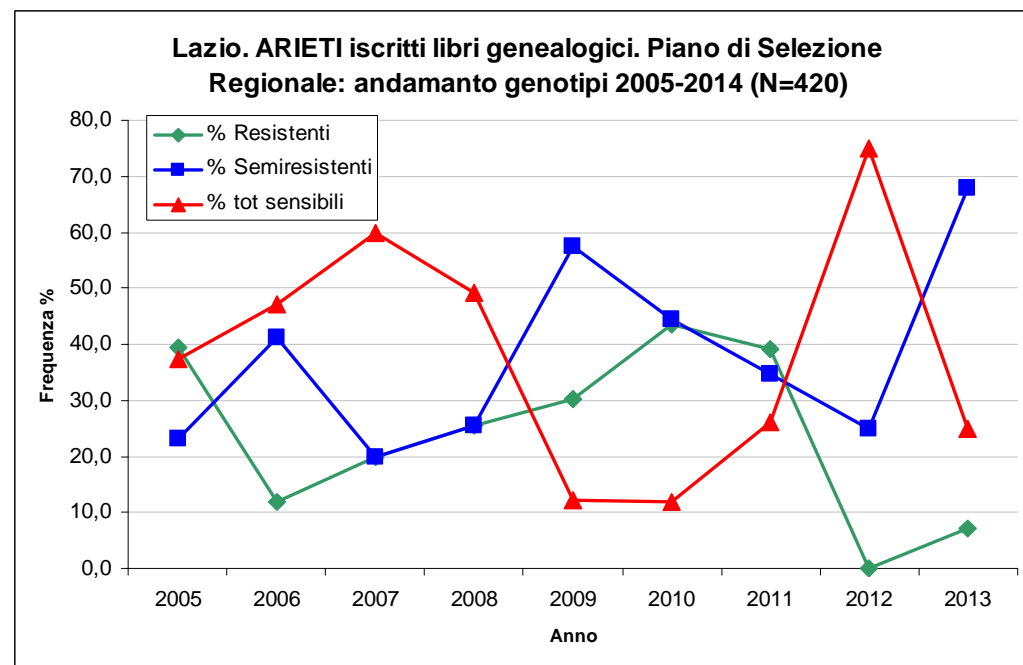


Toscana: progressione genotipi resistenti in Pecore dei gruppi di monta (N= 8.571)

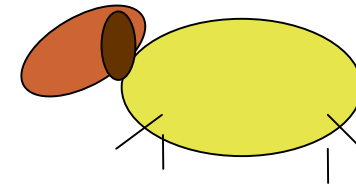


Piano di Selezione Genetica Libri genealogici

Quale ruolo di
“*disseminazione*”
dei genotipi resistenti?



Messaggi!



- Ai colleghi veterinari:
 - Non facciamo un piano di monitoraggio ma un intervento sanitario
 - Abbiamo una misura preventiva di provata efficacia (la selezione genetica): usiamola e spieghiamola
 - Pensiamola come "campagna vaccinale"!
- Agli allevatori:
 - Il prelievo (per la genotipizzazione) non si fa per trovare la scrapie, niente paura!
 - Selezionare i montoni sulla base del genotipo produce agnelli "vaccinati" contro la scrapie

COMMENTI

GENOTIPIZZARE NON BASTA

BISOGNA "SELEZIONARE"

DISSEMINARE

Ostacolare movimentazione riproduttori
suscettibili

Una paura diffusa!

Gli effetti negativi della selezione
genetica?

NESSUNO FINORA!

J Dairy Sci. 2013 Jul 4

Short communication: Analysis of association between prion protein (PRNP) locus and milk traits in Latxa dairy sheep.

Vitezica ZG, Beltran de Heredia I, Ugarte E.



Available online at www.sciencedirect.com



Research in Veterinary Science 85 (2008) 345–348



www.elsevier.com/locate/rvsc

Scrapie resistance and production traits in Rambouillet rams:
Ram performance test 2002–2006

Brenda M. Alexander*, Robert H. Stobart, Gary E. Moss



Vet. Res. (2008) 39:25

DOI: 10.1051/vetres:2007064

© INRA, EDP Sciences, 2008

www.vetres.org

Review article

Progress and limits of PrP gene selection policy

Michael DAWSON^{1*}, Richard C. MOORE², Stephen C. BISHOP³

Genet. Sel. Evol. 39 (2007) 711–729
© INRA, EDP Sciences, 2007
DOI: 10.1051/gse:2007027

Available online at:
www.gse-journal.org

Original article

Predicting the consequences of selecting on PrP genotypes on PrP frequencies, performance and inbreeding in commercial meat sheep populations

Wing-Young N. MAN^{a*}, Ronald M. LEWIS^b, Kay BOULTON^c,
Beatriz VILLANUEVA^a



Available online at www.sciencedirect.com



Preventive Veterinary Medicine 78 (2007) 161–171

**PREVENTIVE
VETERINARY
MEDICINE**

www.elsevier.com/locate/prevetmed

Selection for scrapie resistance and simultaneous restriction of inbreeding in the rare sheep breed “Mergellander”

Jack J. Windig^{*}, Hanneke Meuleman, Lucia Kaal

Grazie per l'attenzione

L'autore di questa presentazione, oltre al materiale originale presentato, ha utilizzato con modifiche materiale didattico gentilmente concesso da

Dr. Giuseppe Ru

Dr.ssa Silvia Colussi

Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta

BEAR

Centro di Riferenza per le Encefalopatie Animali (CEA)



Corso

**La scrapie degli ovini e dei caprini:
aggiornamenti normativi e protocolli per
una prevenzione efficace**



(foto Dr.ssa Tiziana Zottola, IZS LT Sede di Latina)

28 novembre 2014

*IZS Lazio e Toscana "M. Aleandri"
Sala Zavagli Via Appia Nuova 1411 - Roma*



*medici veterinari; biologi:
6 crediti*