

MARIANA FONTANETTI MARINHEIRO

**ENFERMIDADES GENÉTICAS COM  
MUTAÇÕES CARACTERIZADAS EM  
BOVINOS**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado  
à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade  
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP,  
para obtenção do grau de médico veterinário

Preceptor: Prof. Adj. Dr. Alexandre Secorun Borges

Botucatu

2011

MARIANA FONTANETTI MARINHEIRO

**ENFERMIDADES GENÉTICAS COM  
MUTAÇÕES CARACTERIZADAS EM  
BOVINOS**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado  
à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade  
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP,  
para obtenção do grau de médico veterinário

Área de concentração: Clínica de bovinos

Preceptor: Prof. Adj. Dr. Alexandre Secorun Borges

Coordenador de estágios: Profa. Titular Jane Megid

Botucatu

2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Marinheiro, Mariana Fontanetti.

Enfermidades genéticas com mutações caracterizadas em bovinos / Mariana Fontanetti Marinheiro. – Botucatu : [s.n.], 2011

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina Veterinária) -  
Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Alexandre Secorun Borges

Capes: 50500007

1. Bovino - Doenças – Aspectos genéticos. 2. Hereditariedade.

Palavras-chave: Biologia molecular; Diagnóstico; Hereditariedade; Rebanho.

MARINHEIRO, MARIANA FONTANETTI. *Enfermidades genéticas com mutações caracterizadas em bovinos*. Botucatu, 2011. 20p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Clínica Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

## RESUMO

A herança genética, além de determinar as características normais de todos os seres vivos, também pode ser a causa de enfermidades, as denominadas doenças hereditárias ou genéticas. No caso de animais de produção, em especial os bovinos, a pouca variabilidade genética com o uso dos mesmos reprodutores por tempo prolongado pode facilitar o aparecimento de problemas. Nesse trabalho, revisamos oito das doenças genéticas de maior importância em rebanhos bovinos ao redor do mundo, cuja mutação já tenha sido caracterizada. Parte dessas enfermidades é relatada no Brasil, porém existem poucos estudos e artigos sobre o tema, devido à dificuldade de um diagnóstico definitivo, que muitas vezes só é possível com a utilização de técnicas de biologia molecular. O conhecimento das enfermidades e seu correto diagnóstico são fundamentais para se iniciar um plano de ação visando à erradicação das mesmas.

Palavras chave: Biologia molecular; Diagnóstico; Hereditariedade; Rebanho.

MARINHEIRO, MARIANA FONTANETTI. *Enfermidades genéticas com mutações caracterizadas em bovinos*. Botucatu, 2011. 20p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Clínica Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

#### ABSTRACT

The genetic inheritance, beyond determining the regular features of all the live beings, can also be the cause of diseases, called as hereditary or genetic diseases. In the case of livestock, especially cattle, little genetic variation, by the use of the same sires for a long time, can facilitate the emergence of problems. In this study, we reviewed eight of the most important genetic diseases in cattle herds around the world, whose mutation has already been characterized. Some of these diseases are reported in Brazil, but there are few studies and articles on this subject, due to the difficulty of a definitive diagnosis, which often is only possible with the use of molecular biology techniques. The knowledge of the disorders and the correct diagnosis are essential to initiate an action plan aimed at eradicating them.

Key Words: Molecular biology; Diagnosis; Heredity; Herd.

# SUMÁRIO

Resumo

*Abstract*

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO .....                | 6  |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA .....     | 7  |
| 3. CONCLUSÃO.....                  | 17 |
| 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 17 |

## 1. INTRODUÇÃO

A reprodução animal representa um importante fator que afeta a eficiência e rentabilidade de um sistema produtivo (NEVES et al., 2010). A bovinocultura moderna faz uso de biotecnologias avançadas, incluindo inseminação artificial e transferência de embriões, o que permite que o sêmen de touros considerados de alto valor genético seja comercializado entre diversos países (MEYDAN et al., 2010).

A endogamia na população bovina tem aumentado o risco de ocorrência de enfermidades genéticas. O amplo uso de poucos touros de elite eleva a probabilidade da união de dois genes recessivos com mutação no genótipo de um animal (GENTILI & TESTONI, 2006).

Animais de raça pura são mais comumente acometidos pelas doenças hereditárias, devido a uma base genética mais padronizada. Raças cruzadas também podem apresentar a condição, porém com menor frequência (RADOSTITIS et al., 2000).

A maioria das enfermidades genéticas conhecidas atualmente em bovinos é causada pela herança de genes autossômicos recessivos (MEYDAN et al., 2010).

Uma importante dificuldade encontrada no controle de doenças genéticas é o fato de que quando a mutação é finalmente caracterizada, o número de alelos recessivos distribuídos na população em questão já deve ter atingido níveis elevados. É comum que muitos anos se passem entre a ocorrência de uma mutação e o aparecimento da doença, pois é necessário que haja o acasalamento entre descendentes macho e fêmea do portador original (GENTILI & TESTONI, 2006).

Sinais que alertam para a possibilidade de uma doença hereditária são:

- Aumento gradual no número de casos em um período de tempo, ou aparecimento súbito da doença após introdução de um novo reprodutor;
- Distribuição uniforme ao longo do ano e em diferentes localizações geográficas;

- Repetição de acasalamentos de um grupo que produz os mesmos resultados em uma mesma proporção numérica (RADOSTITIS et al., 2000).

Para o controle da enfermidade é de fundamental importância a detecção dos animais heterozigotos clinicamente normais. Isso pode ser feito por análise da progênie, determinações enzimáticas (no caso de enzimopatias, como a glicogenose), ou pela técnica de genotipagem (RADOSTITIS et al., 2000; MEYDAN et al., 2010).

Este trabalho tem como objetivo revisar importantes doenças hereditárias cuja mutação já foi caracterizada. As enfermidades escolhidas foram as que apresentavam literatura mais completa e recente. Outras enfermidades estão apresentadas de forma resumida na Tabela 1.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### **Deficiência da adesão leucocitária bovina**

A Deficiência da Adesão Leucocitária Bovina (BLAD) foi descrita em bovinos da raça Holandesa no ano de 1983, sendo reconhecida como uma enfermidade autossômica recessiva (LLAMBÍ et al., 2003).

BLAD caracteriza-se por uma mutação no gene codificador de CD18, uma subunidade das integrinas beta, glicoproteínas de superfície que atuam no processo de adesão celular, o que prejudica a adesão sobre a superfície dos leucócitos (RADOSTITIS et al., 2000; MEYDAN et al., 2010). Esse defeito leva a uma inadequada função imunológica, especialmente nas superfícies mucosas (MEYDAN et al., 2010).

Os sinais clínicos surgem geralmente entre duas semanas e oito meses de vida, e os animais afetados apresentam infecções bacterianas recorrentes, maior susceptibilidade aos patógenos, demora na cicatrização de feridas, má condição corporal e problemas de desenvolvimento (NASREEN et al., 2009; MEYDAN et al., 2010). Dentre as infecções, são comuns as pneumonias; gengivites;

periodontite, podendo levar à perda de dentes; papilomatose; dermatofitose (MEYDAN et al., 2010).

Grande parte dos bovinos com BLAD morrem antes de completar um ano de idade, sem que o diagnóstico tenha sido estabelecido. Algumas vacas sobrevivem por mais de dois anos, porém com pobres índices reprodutivos e leiteiros, o que mostra a importância econômica do controle da doença (NASREEN et al., 2009; MEYDAN et al., 2010).

Ao se rastrear a origem da mutação no gado Holandês, encontra-se um touro heterozigoto (Osborndale Ivanhoé), de alto mérito genético para produção de leite. Esse touro e dois de seus descendentes constituem uma importante linhagem, cujo sêmen foi comercializado para diversos países, espalhando a BLAD para rebanhos ao redor do mundo por meio de inseminação artificial (RIBEIRO et al., 2000).

Foram identificadas duas mutações pontuais no gene codificador da CD18 em bovinos da raça Holandesa afetados pela BLAD. Em uma das mutações, observa-se a substituição de uma adenina por uma guanina no nucleotídeo 383, o que altera o aminoácido 128, de glicina para aspartato. A segunda mutação caracteriza-se pela troca de citosina por tiamina no nucleotídeo 775, porém não há alteração na sequência de aminoácido, ou seja, essa mutação não tem efeito no fenótipo do indivíduo (RIBEIRO et al., 2000; MEYDAN et al., 2010).

Estudos vêm buscando determinar a prevalência de animais carreadores da mutação por meio do teste da reação em cadeia pela polimerase (PCR). Ribeiro et al. (2000), utilizaram 88 vacas da raça holandesa sem relação de parentesco próximo, e determinaram no Brasil a prevalência de carreadores de BLAD 5,7%. Esses resultados são similares aos encontrados nos Estados Unidos (SHUSTER et al., 1992), com frequência de 5,8% das vacas testadas.

### **Aracnomelia**

A aracnomelia hereditária, ou condrodysplasia hereditária, é uma malformação do sistema esquelético, descrita inicialmente na Alemanha, em bovinos das raças

Holandesa e Simental. Atualmente sabe-se que o defeito é originário de um touro norte-americano, Novic Lilason Beautician (GENTILI & TESTONI, 2006).

Na década de 80 a síndrome atingiu animais de outra raça, a Parda Suíça. O modelo de herança autossômica recessiva foi suposto e criou-se um programa de controle baseado na identificação de carreadores por meio de análise genealógica (BUIKAMP et al., 2011).

As malformações afetam os membros, a coluna espinal e o crânio. Os membros são mais finos e longos do que o normal, devido a um menor diâmetro das diáfises. Os ossos se mostram frágeis, e as articulações enrijecidas, o que aumenta o risco de fraturas durante o parto. Esses bezerros também podem apresentar cifose e escoliose, braquignatismo inferior (BUIKAMP et al., 2011), além de defeitos vasculares e cardíacos (RADOSTITIS et al., 2000; GENTILI & TESTONI, 2006).

Drogemuller et al. (2010) identificaram a inserção de uma única base no gene para sulfito oxidase (SUOX) como sendo a causa da enfermidade no gado pardo suíço. A síntese de sulfito oxidase depende do cofator de molibdênio (Moco), que por sua vez é dependendo dos peptídeos MOCS1A e MOCS1B, codificados pelo gene MOCS1. Estudos em gado Simental mostraram que a enfermidade é causada pela deleção de 2 pares de bases no gene MOCS1 (BUIKAMP et al., 2011). Desse modo, a aracnomelia é um exemplo de mutação onde dois genes estão envolvidos numa mesma cadeia bioquímica, causando a mesma deficiência e levando os animais afetados a apresentarem os mesmos sinais clínicos. Portanto, aracnomelia é o primeiro exemplo de doença oligogenética em bovinos (BUIKAMP et al., 2011).

### **Hiperplasia das fibras musculares**

A hiperplasia das fibras musculares, ou musculatura dupla, é uma condição hereditária, controlada por um gene recessivo. Caracteriza-se pelo aumento dos músculos esqueléticos devido ao maior número de fibras musculares, e é conhecida em diversas raças de bovinos, mais comumente em Charolês, Belga

Azul e Piemontês (RADOSTITIS et al., 2000; CANESIN, 2009). Do ponto de vista econômico, animais afetados apresentam melhores características de carcaça em relação aos não portadores da síndrome, com melhor conversão alimentar, maior proporção de músculos e menor proporção de ossos e gordura (CANESIN, 2009).

Apesar do aumento na massa muscular, os animais afetados apresentam problemas reprodutivos, como redução nos índices de fertilidade em fêmeas, ocorrência de partos distócicos, e aumento da susceptibilidade ao estresse (RADOSTITIS et al., 2000; CANESIN, 2009). Em relação aos bezerros, observa-se uma baixa viabilidade, que parece ser causada por uma adaptabilidade deficiente, sendo estes animais mais afetados por situações de estresse, como alterações climáticas, o sistema extensivo de criação, e a baixa habilidade materna das fêmeas. Observa-se também alta incidência de deformidades, como macroglossia e raquitismo (ALENCAR et al., 1992).

A síndrome da musculatura dupla é controlada por um gene recessivo, descrito como de penetrância incompleta, ou seja, em indivíduos com o mesmo genótipo, alguns não expressam o fenótipo característico. Esse gene foi denominado como gene da miostatina. A miostatina (ou Fator 8 de crescimento e diferenciação - GDF8) é responsável por limitar o crescimento do tecido muscular, e a ausência do gene confere aos bovinos afetados a síndrome (CANESIN, 2009).

Diferentes mutações que causam a perda de função do gene da miostatina têm sido descritas em bovinos. Na raça Belga Azul ocorre uma deleção de 11 pares de bases no éxon 3 (nucleotídeos 821 a 831), enquanto na Piemontesa temos uma substituição de uma guanina por adenina no mesmo éxon, gerando a troca de cisteína por tirosina (McPHERRON & LEE, 1997). Essas mutações foram detectadas em outras raças, tais como Blond d'Aquitaine, Limousin, Parthenaise, Asturiana de los Valles e Rubia Galega, que apresentaram deleção de 11 pb, gerando alteração de uma proteína (TEIXEIRA & OLIVEIRA, 2007; CANESIN, 2009).

Teixeira & Oliveira (2007) pesquisaram a frequência do alelo mutante causador de musculatura dupla em bovinos da raça Marchigiana criados no Brasil. Foram

utilizados 377 animais, e a frequência de animais heterozigotos e homozigotos para a mutação foi de 55,2% e 6,9%, respectivamente, valores maiores do que o esperado, evidenciando que a mutação tem sido favorecida pelos criadores, buscando maior vantagem econômica na produção de carne.

### **Citrulinemia hereditária**

A citrulinemia é uma enfermidade autossômica recessiva, que envolve um erro no metabolismo da uréia, originando a deficiência na atividade da argininosuccinato sintetase (ASS), enzima que catalisa a conversão de citrulina e aspartato em argininosuccinato no consumo de ATP (LEE et al., 1999; MEYDAN et al., 2010). Essa enfermidade neurológica foi inicialmente descrita em humanos, depois em cães, e posteriormente em bezerros da raça Holandesa na Austrália (UFFO & ACOSTA, 2009; MEYDAN et al., 2010).

Os bezerros afetados são normais ao nascimento, porém são incapazes de excretar amônio, e os primeiros sinais clínicos são observados na primeira semana de vida, evoluindo para a morte dentro de 6 a 12 horas após o início da enfermidade (RADOSTITIS et al., 2000). Os animais apresentam inicialmente depressão e hiporexia, em seguida são observados sinais neurológicos como andar compulsivo, pressão da cabeça contra objetos, cegueira, opistótono, decúbito e convulsões, evoluindo para morte (RADOSTITIS et al., 2000; MEYDAN et al., 2010).

Identificou-se o touro Linmack Kriss King como um dos portadores e disseminadores da doença na raça Holandesa, por meio da ampla comercialização de seu sêmen para inseminação artificial (UFFO & ACOSTA, 2009). No ano de 1989, 13% dos touros de uma central de inseminação na Austrália foram considerados heterozigotos para o defeito. A partir de 1990, os descendentes do touro são selecionados antes de entrarem nas centrais de reprodução, e os heterozigotos são rejeitados, o que diminui a incidência da enfermidade a níveis aceitáveis no país (HEALY, 1996).

O gene que codifica a enzima ASS se encontra no cromossomo 11 dos bovinos, e a enfermidade é causada pela transição de citosina em tiamina no códon 86 do éxon 5 nesse gene (UFFO & ACOSTA, 2009; MEYDAN et al., 2010).

### **Deficiência de uridina monofosfato sintetase**

A deficiência da uridina monofosfato sintetase (ou DUMPS) é uma enfermidade letal, de caráter autossômico recessivo, que afeta o gado Holandês (OHBA et al., 2007; MEYDAN et al., 2010). Foi descrita pela primeira vez por Robinson et al. nos Estados Unidos, no ano de 1983.

A doença consiste na deficiência parcial da enzima (UMP sintetase) que participa da conversão de orotato em 5'-monofosfato uridina, como etapa na síntese dos nucleotídeos pirimidínicos (RADOSTITIS et al., 2000). O orotato (ou vitamina B13) é um constituinte normal do leite de vaca, sendo que sua concentração é variável, dependente de fatores como raça, estágio de lactação, número de lactações e variabilidade individual. Animais heterozigotos podem apresentar maior excreção desse ácido no leite (ROBINSON et al., 1983).

Os animais heterozigotos apresentam uma deficiência parcial da UMP sintetase, que não leva a anormalidades fenotípicas, mas podem ser detectados bioquimicamente por possuírem apenas a metade dos níveis normais de UMP sintetase eritrocitária (ROBINSON et al., 1983; RADOSTITIS et al., 2000). Os bovinos homozigotos recessivos sofrem morte embrionária durante a implantação uterina, por volta de 40 dias de gestação. Isso se deve ao fato da UMP sintetase ser necessária para a síntese de constituintes do DNA e RNA, e sem eles o crescimento e desenvolvimento do embrião fica comprometido (OHBA et al., 2006; MEYDAN et al., 2010).

Foi estabelecido um ancestral em comum aos portadores de DUMPS, o touro de elite Skokie Sensation Ned, nascido em 1957 (KAMINSKI et al., 2005). A DUMPS é causada por uma mutação única, a transição de citosina por tiamina, que remove a sequência reconhecida pela enzima de restrição *Aval*. O gene UMPS encontra-se no cromossomo 1 dos bovinos (OHBA et al., 2006; MEYDAN et al., 2010).

## Complexo da Malformação Vertebral

O Complexo da Malformação Vertebral (ou CVM) é uma enfermidade hereditária de caráter recessivo, letal, descrita pela primeira vez em 1999 por Agerholm et al. (2001), em animais da raça Holandesa na Dinamarca (BERGLUND et al., 2004; THOMSEN et al., 2006). Ela se manifesta já durante o desenvolvimento embrionário, levando a frequentes abortos de fetos defeituosos, ou morte perinatal devido a anomalias vertebrais (MEYDAN et al., 2010).

Aproximadamente 80% dos fetos homozigotos recessivos são abortados antes de 260 dias de gestação. Uma pequena porcentagem de bezerros acometidos nasce viva, e nesse caso a eutanásia deve ser realizada por razões humanitárias (AGERHOLM et al., 2004). Os sinais observados em bezerros afetados são o pescoço diminuído de tamanho, contração moderada e bilateral das articulações do carpo, contração severa e rotação lateral das articulações metatarsofalangeanas. Múltiplas vértebras apresentam malformações, em especial as cérvico-torácicas. Hemivértebra, escoliose e sinostose da coluna vertebral já foram relatadas (KANAE et al., 2005; MEYDAN et al., 2010). Cerca de 50% dos animais acometidos também possuem anomalias cardíacas, como defeitos no septo interventricular, hipertrofia ventricular direita, e transposição da aorta (BERGLUND et al., 2004).

Registros genealógicos permitem traçar a origem do alelo causador da doença, levando a dois ancestrais em comum, o touro Penstate Ivanhoe Star e seu filho Carlin-M Ivanhoe Bell, cujo sêmen tem sido usado ao redor do mundo em criações de gado de leite devido a performance superior de suas filhas em relação à lactação (THOMSEN et al., 2006; MEYDAN et al., 2010).

Foi determinado que a CVM é causada por uma mutação pontual, a substituição de uma guanina por tiamina no nucleotídeo 559 do gene SLC35A3 (*solute carrier family 35 member 3*) localizado no cromossomo 3. Esse gene é responsável por codificar um transportador de uridinadifosfato-N-acetilglucosamina (KANAE et al., 2005; MEYDAN et al., 2010).

## **Deficiência do Fator XI**

O Fator XI é um antecedente parcial da tromboplastina, e participa dos estágios iniciais da via de coagulação sanguínea intrínseca (GHANEM et al., 2005a; MEYDAN et al., 2010). A deficiência desse fator gera uma doença hereditária autossômica recessiva, e acomete bovinos da raça Holandesa, além de outros mamíferos, como humanos e cães (GHANEM et al., 2005b; MEYDAN et al., 2010).

Os animais afetados podem apresentar intenso sangramento do cordão umbilical e anemia logo após o nascimento. Hemorragias acentuadas após procedimentos como descorna e castração também são observados. Vacas acometidas podem apresentar colostro de coloração rósea (MUKHOPADHYAYA et al., 2006; MEYDAN et al., 2010), além de problemas reprodutivos, como a repetição de cio, que parece estar associada a luteólise lenta e desenvolvimento de folículos de Graaf menores que o normal (RADOSTITIS et al., 2000). Adicionalmente, há indícios que os animais afetados são mais susceptíveis a infecções (GHANEM et al., 2005a; MEYDAN et al., 2010). Alguns animais sobrevivem por vários anos sem apresentar sinais clínicos da doença, apesar de aparentemente possuírem taxas mais elevadas de mortalidade e morbidade (MEYDAN et al., 2010).

Os animais heterozigotos apresentam sintomas e níveis de atividade reduzida do Fator XI variáveis. Atualmente existem métodos para mensurar o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). Os animais acometidos pela deficiência (homozigotos recessivos) são relativamente mais fáceis de detectar, porém os testes em carreadores são frequentemente inconclusivos, devido à gama de resultados possíveis (MEYDAN et al., 2009).

A mutação causadora da Deficiência do Fator XI em bovinos da raça Holandesa foi identificada em 2004 e consiste na inserção de um fragmento que contém 76 pb (AT(A)28TAAAG(A)26GGAAATAATAATTCA) no éxon 12 do gene do Fator XI no cromossomo 27. A inserção contém longas sequências de adenina e um stop códon que impede a produção da proteína completa (MARRON et al.,

2004). Uma segunda inserção, de um fragmento de 15 pb no éxon 9 do mesmo gene foi descrita em bovinos Japanese Black por Kunieda et al. (2005).

### **Osteopetrose**

Osteopetrose é uma doença óssea que afeta humanos, cães, equinos e bovinos. Em bovinos, pode ser induzida por vírus (na diarreia bovina á vírus), porém é mais comumente herdada como defeito autossômico recessivo (WOLF & ALSTINE, 1989). A doença hereditária já foi relatada em diversas raças, incluindo Angus, Red Angus, Hereford, Simental e Holandesa (MEYERS et al., 2010).

A osteopetrose ocorre como resultado do número e/ou função deficiente dos osteoclastos, células que atuam na reabsorção do osso endocondral e da cartilagem, enquanto que a formação óssea se mantém no ritmo normal. Dessa maneira, formam-se ossos extremamente densos, porém frágeis (WOLF & ALSTINE, 1989; MEYERS et al., 2010).

Outras características observadas em bovinos afetados é a alta frequência de animais nascidos mortos, ligeiramente prematuros (250 a 275 dias de gestação), ou que morrem logo após o parto (LEIPOLD & COOK, 1977). Estes bezerros comumente apresentam tamanho corpóreo menor que o normal, crânio achatado, impaction dos molares inferiores, encurtamento da mandíbula com protrusão da língua e fontanela aberta (LEIPOLD & CROOK, 1977; RADOSTITIS et al., 2000; MEYERS et al., 2010). Os ossos longos são mais curtos que o normal, e não possuem cavidade medular, o que lhes confere uma diáfise homogênea, sendo chamados “ossos marmóreos”, o que facilita o diagnóstico dos animais afetados por meio do exame radiográfico (LEIPOLD & CROOK, 1977; RADOSTITIS et al., 2000).

Meyers et al. (2010) identificaram em bovinos da raça Red Angus a mutação associada à osteopetrose, como sendo uma deleção de 2781 pb no gene SLC4A2. Essa descoberta corrobora com os atuais conhecimentos de que esse gene atua no processo de reabsorção óssea, além de permitir o diagnóstico molecular da doença.

| <b>Enfermidade</b>                      | <b>Raças acometidas</b>                 | <b>Defeito observado</b>                               | <b>Modo de Herança</b> |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------|
| Artrogripose                            | Charolês, Holandes                      | Deformidades esqueléticas                              | Autossômica recessiva  |
| Atrofia muscular espinhal hereditária   | Dinamarquês, Pardo Suíço                | Ataxia, fraqueza, atrofia muscular, decúbito           | Autossômica recessiva  |
| Axonopatia                              | Holandesa                               | Sinais neurológicos                                    | Autossômica recessiva  |
| Desmielinização espinhal hereditária    | Dinamarquês Vermelho, Pardo Suíço       | Sinais neurológicos                                    | Autossômica recessiva  |
| Doença armazenamento glicogênio tipo II | Shorthorn, Brahman                      | Crescimento deficiente, fraqueza                       | Autossômica recessiva  |
| Doença armazenamento glicogênio tipo V  | Charolês                                | Rabdomiólise, desidratação, desequilíbrio eletrolítico | Autossômica recessiva  |
| Doença urina como xarope de bordo       | Hereford, Shorthorn                     | Sinais neurológicos                                    | Autossômica recessiva  |
| Epilepsia idiopática hereditária        | Parda Suíça                             | Convulsões após excitação ou exercício                 | Autossômica recessiva  |
| Hemofilia A                             | Japanese Brown                          | Hemorragia após injúrias, ou espontânea                | Ligada ao X            |
| Hidrocefalia congênita hereditária      | Holandesa, Hereford, Ayrshire, Charolês | Nascimento prematuro, deformidade craniofacial         | Autossômica recessiva  |
| Hipotricose                             | Jersey, Hereford                        | Ausência parcial ou completa da pelagem                | Autossômica recessiva  |
| Ictiose congênita                       | Holandesa, Parda Suíça                  | Alopecia com placas de epiderme queratinizadas         | Autossômica recessiva  |
| Mioclonia                               | Hereford                                | Hiperestesia com movimentos mioclônicos                | Autossômica recessiva  |
| Protoporfiria hereditária               | Limousin, Blonde d'Aquitaine            | Fotosensibilização                                     | Autossômica recessiva  |
| Síndrome de Chediak-Higashi             | Hereford, Japanese Black, Brangus       | Albinismo incompleto, anemia, imunopatia               | Autossômica recessiva  |
| Síndrome de Marfan                      | Jersey, Limousin, Japanese Black        | Lesões cardiovasculares                                | Autossômica dominante  |
| Síndrome Ehlers-Danlos                  | Charolês, Simental, Holandesa           | Hiperelastose e fragilidade cutânea                    | Autossômica recessiva  |
| Trombopatia Hereditária                 | Simental                                | Hemorragia                                             | Autossômica recessiva  |

Tabela 1. Lista de enfermidades genéticas, especificando raças acometidas, defeito apresentado e modo de herança.

### 3. CONCLUSÃO

Este trabalho, ao revisar importantes doenças hereditárias de bovinos, nos permitiu constatar que parte das doenças cuja origem é relatada no exterior também é observada em animais no Brasil, principalmente devido à intensa prática de inseminação artificial e comércio de sêmen de animais estrangeiros de alto valor genético.

Um aspecto importante em relação às enfermidades hereditárias é a dificuldade de diagnóstico de animais afetados. Muitas vezes o diagnóstico definitivo dos acometidos, ou a identificação dos animais que carregam a mutação, porém são clinicamente normais, só é possível por meio de diagnóstico molecular.

O diagnóstico por meio de técnicas moleculares tem se tornado cada vez mais comum e eficiente no país, porém ainda não é totalmente disponível em todas as regiões, além de que problemas na coleta e acondicionamento das amostras podem inviabilizar o posterior processamento destas para o teste molecular.

O primeiro passo para a erradicação dessas enfermidades hereditárias é o conhecimento de sua epidemiologia, sintomatologia e patogênese, para que os casos sejam reconhecidos e possam ser adequadamente diagnosticados. Maior atenção nos cruzamentos, evitando-se o uso de animais descendentes de um ancestral comum, além de testes antes da admissão de touros nas centrais de reprodução também mostram-se essenciais na prevenção da ocorrência das enfermidades.

### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agerholm, J.S. et al. Morphological variation of "complex vertebral malformation" in Holstein calves. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 16, p. 548-553, 2004.
- Agerholm, J.S. et al. Complex vertebral malformation in Holstein calves. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 13, p.283-289, 2001.
- Alencar, M.M.; Novaes, A.P.; Bugner, M. "Musculatura dupla" em gado de corte: o que o produtor deve saber. **Documentos EMBRAPA - UEPAE de São Carlos**, v.14, 1992.
- Berglund, B.; Persson, A.; Stulhammar, H. Effects of complex vertebral malformation on fertility in Swedish holstein cattle. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 45, p.161-165, 2004.

- Buitkamp, J.; Joerdis, S.; Goetz, KU. Arachnomelia syndrome in Simmental cattle is caused by a homozygous 2-bp deletion in the molybdenum cofactor synthesis step 1 gene (MOCS1). **BMC Genetics**, v.12, n.11, 2011.
- Canesin, M.R. **Hipertrofia muscular em raças bovinas de corte**. 2009. 28 p. Tese (mestrado). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2009.
- Drögemüller, C, et al. Identification of the bovine Arachnomelia mutation by massively parallel sequencing implicates sulfite oxidase (SUOX) in bone development. **PLoS Genetics**, v. 6, n.8, 2010.
- Gentili, A.; Testoni, S. Inherited disorders of cattle: A selected review. **Slovenian Veterinary Research**, v. 43, n. 1, p. 17-29, 2006.
- Ghanem, M. E. et al. Factor XI mutation in a Holstein cow with repeat breeding in Japan. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 67, p.713-715, 2005a.
- Ghanem, M.E. et al. DNA extraction from bovine mummified fetuses and detection of factor XI gene deficiency in the mummies. **Journal of Reproduction and Development**, v. 51, p. 347-52, 2005b.
- Healy, P.J. Testing for undesirable traits in cattle: an Australian perspective **Journal of Animal Science**, v. 74, p.: 917-922, 1996.
- Kaminski, S. et al. No incidence of DUMPS carriers in Polish dairy cattle. **Journal of Applied Genetics**, v. 46, n. 4, p. 395-397, 2005.
- Kanae, Y. et al. A method for detecting complex vertebral malformation in Holstein calves using polymerase chain reaction-primer introduced restriction analysis. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 17, p. 258-262, 2005.
- Kunieda, M. et al. An insertion mutation of the bovine Fii gene is responsible for factor XI deficiency in Japanese black cattle. **Mammalian Genome**, v. 16, p. 383-389, 2005.
- Llambí, S. et al. Frequência da deficiência na adesão leucocitária em uma população de bovinos da raça holandesa, no Uruguai. **Ars Veterinaria**, v. 19, n. 1, p. 52-56, 2003.
- Lee, B. et al. Hepatocyte gene therapy in a large animal: A neonatal bovine model of citrullinemia. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 96, p. 3981–3986, 1999.
- Leipold, H.W.; Cook, J.E. Osteopetrosis in Angus and Hereford calves. **American Journal of Pathology**, v. 86, p.745-748, 1977
- Marron, B.M. et al. Identification of a mutation associated with factor XI deficiency in Holstein cattle. **Animal Genetics**, v.35, p. 454-456, 2004.
- McPherron, A.C.; Lee, S. Double muscling in cattle due to mutation in the

myostatin gene. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.94, p.12457-12461, 1997.

Meydan, H., et al. Identification of factor XI deficiency in Holstein cattle in Turkey. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 51, n. 5, 2009.

Meydan, H.; Yildiz, M.A.; Agerholm, J.S. Screening for bovine leukocyte adhesion deficiency, deficiency of uridine monophosphate synthase, complex vertebral malformation, bovine citrullinaemia, and factor XI deficiency in Holstein cows reared in Turkey. **Acta Veterinaria Scandinavica** v.52, n.56, 2010.

Meyers, S.N. et al. A deletion mutation in bovine SLC4A2 is associated with osteopetrosis in Red Angus cattle. **BMC Genomics**, v. 11, n. 337, 2010.

Mukhopadhyaya, P.N. et al. Simulation of normal, carrier and affected controls for large-scale genotyping of cattle for factor XI deficiency. **Genetics and Molecular Research**, v. 5, p.323-332, 2006.

Nasreen, F., et al. Detection and screening of bovine leukocyte adhesion deficiency in Pakistan using molecular methods. **Hereditas**, v. 146, p. 74-78, 2009.

Neves, J.P.; Miranda, K.L.; Tortorella, R.D. Progresso científico em reprodução na primeira década do século XXI. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.39, p.414-421, 2010.

Ohba Y. et al. Japanese black cattle with Orotic Aciduria detected by Gas-Chromatography/Mass-Spectrometry. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 69, n. 3, p. 313-316, 2007.

Radostitis, O. M.; et al. **Clínica veterinária: Um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e eqüinos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 1737 p.

Ribeiro, L.A. et al. PCR screening and allele frequency estimation of bovine leukocyte adhesion deficiency in Holstein and Gir cattle in Brazil. **Genetics and Molecular Biology**, v. 23, n. 4, p. 831-834, 2000.

Robinson, J.L. et al. Consequences of UMP synthase deficiency in cattle. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 80, p. 321-323, 1983.

Shuster, D. E.; Bosworth, B. T.; Kehrli, M. E. Sequence of the bovine CD18-encoding cDNA – Comparison with the human and murine glycoproteins. **Gene**, v. 114, p. 267-271, 1992.

Teixeira, C. S., Oliveira, D. A.A. Frequência do gene Miostatina (GDF-8) em rebanhos brasileiros da raça Marchigiana. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.3, p.805-809, 2007.

Thomsen, B. et al. A missense mutation in the bovine SLC35A3 gene, encoding a UDP-N-acetylglucosamine transporter, causes complex vertebral malformation. **Genome Research**, v. 16, p. 97-105, 2006.

Uffo, O. & Acosta A. Diagnóstico molecular y estrategias para el control de enfermedades hereditarias importantes en ganadería bovina. **Biotecnología Aplicada**, v. 26, p.199-203, 2009.

Wolf, D.C.; Van Alstine, W.G. Osteopetrosis in five fetuses from a single herd of 16 cows. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 1, p. 262-264, 1989.