

# SEZIONE 1: GENETICA

I progressi enormi della genetica odierna, oltre ad ampliare le nostre conoscenze sull'ereditabilità delle patologie genetiche, stanno permettendo anche di effettuare delle diagnosi sempre più mirate. Il contributo dell'Università di Padova ci permette di fare il punto sulla situazione attuale e sulle prospettive future.

## Patologie ereditarie nel cane: la genetica molecolare applicata alla diagnosi

### RIASSUNTO

I grandi progressi della genetica molecolare hanno permesso significativi passi avanti nel settore delle scienze biomediche. Questi progressi hanno riguardato anche le specie di interesse veterinario ed in particolare il cane di cui è stato sequenziato l'intero genoma. L'esistenza di oltre 350 razze canine abbinata alle nuove tecnologie di genetica molecolare rappresentano un'opportunità unica di studiare patologie ereditarie ed identificare geni responsabili di importanti malattie del cane per cui è possibile sviluppare test diagnostici molecolari in grado di identificare le mutazioni responsabili della patologia.

### IL CANE COME MODELLO PER STUDIARE MALATTIE GENETICHE

Negli ultimi anni le scienze biomediche hanno compiuto enormi progressi che hanno portato al sequenziamento completo del genoma dell'uomo e di molte specie animali comprese alcune specie di interesse veterinario tra cui il cane (*Canis familiaris*). Ciò ha sostanzialmente modificato la nostra capacità di comprendere le basi genetiche di molte malattie, permettendo di meglio definire la relazione tra genotipo e fenotipo. In medicina umana le sempre nuove conquiste nel settore biotecnologico hanno significato diagnosi più accurate, trattamenti più efficaci e la possibilità di sviluppare farmaci mirati se non addirittura personalizzati. I benefici di questa che può essere considerata una vera e propria rivoluzione si stanno estendendo progressivamente anche alle specie da compagnia. In particolare il cane, il cui genoma è stato completamente sequenziato nel 2005 (Lindblad-Toh et al., 2005) (il campione di riferimento era il DNA di un boxer), rappresenta una straordinaria opportunità di indagare la base genetica di molte malattie. Ciò è anche favorito dalla selezione operata dall'uomo nel corso dei secoli, questa pratica ha prodotto centinaia di razze con fenotipi molto diversi ma ha però determinato un'involontaria selezione di varie patologie. In aggiunta all'informazione di sequenza è stata creata una mappa di circa 500.000 SNPs (single nucleotide polymorphisms) proveniente dal confronto di centinaia di migliaia sequenze di DNA ottenute da 12 razze diverse (Castelano et al., 2009). Questo rappresenta uno strumento molto potente per identificare malattie genetiche a semplice base mendeliana e malattie complesse a base poligenica. Nel caso di caratteri a trasmissione mendeliana del tipo *un gene* → *un fenotipo*, la mutazione che determina un cambiamento nella sequenza aminoacidica può causare il cambiamento della funzione della proteina. Se la proteina è coinvolta in una via metabolica importante la variante proteica (variante mutata) porterà verosimilmente ad un fenotipo patologico. Nel caso in cui il carattere fenotipico è determinato da più geni (carattere poligenico) è più difficile dissezionare il contributo di ciascun gene al fenotipo di interesse. Tuttavia, con gli strumenti genetici oggi a disposizione anche lo studio di caratteri poligenici è una sfida che può essere raccolta e vinta.

**Tomaso Patarnello, Luca Bargelloni  
e Massimo Castagnaro**

Dipartimento di Sanità Pubblica, Patologia Comparata e  
Igiene Veterinaria, Università di Padova  
BioUniVet srl, <http://www.biounivet.com>

“Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 22/02/2010 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 19/03/2010”.

TABELLA 1

Elenco delle patologie per cui è nota la base molecolare (consultabile al sito <http://omia.angis.org>). Sono riportati il nome della patologia, il relativo codice OMIA, la sigla del gene coinvolto (se conosciuto)

Fenotipo	Codice OMIA	Gene
Achromatopsia-3	2720/001365	CNGB3
Alopecia, colour mutant	101/000031	MLPH, CDA
Anhidrotic ectodermal dysplasia	2477/000543	eda
C3 deficiency	31/000155	
Collie eye anomaly	443/000218	
Cone-rod dystrophy 1	2822/001432	CORD1
Cone-rod dystrophy 2	2866/001455	NPHP4
Cystinuria	497/000256	SLC3A1
Degenerative myelopathy	506/000263	SOD1
Dermoid sinus	515/000272	FGF3
Ectodermal dysplasia	2890/000323	
Elliptocytosis	2579/001318	SPTB
Epidermolysis bullosa, dystrophic	2071/000341	COL7A1
Epidermolysis bullosa, junctionalis	611/000342	
Exercise-induced collapse	2885/001466	DNM1
Factor VII deficiency	647/000361	
Factor XI deficiency	650/000363	
Fucosidosis, alpha	693/000396	FUCA1
Gangliosidosis, GM1	702/000402	GLB1
Glycogen storage disease I	723/000418	
Glycogen storage disease VII	729/000421	PFKM
Haemophilia A	56/000437	F8
Haemophilia B	54/000438	F9
Hair length	2904/000439	FGF5
Hyperkeratosis, epidermolytic	2787/001415	
Hypocatalasia	2648/001138	CAT
Hypothyroidism	904/000536	TPO
Krabbe disease	1140/000578	GALC
Leucodystrophy	2661/001130	
Leukocyte adhesion deficiency	1163/000595	ITGB2
Malignant hyperthermia	1191/000621	
Metabolizer of a cognitive enhancer	2762/001405	
Mucopolysaccharidosis I	16/000664	IDUA
Mucopolysaccharidosis IIIA	2529/001309	SGSH
Mucopolysaccharidosis IIIB	2785/001342	NAGLU
Mucopolysaccharidosis VI	1256/000666	ARSB
Mucopolysaccharidosis VII	1258/000667	GUSB
Multidrug resistance 1	2759/001402	
Muscular dystrophy, Duchenne and Becker types	1277/001081	DMD
Myasthenic syndrome, congenital	1285/000685	CHAT
Myoclonus epilepsy of Lafora	1293/000690	

Le caratteristiche biologiche del cane e la sua suddivisione in razze, lo rendono un ottimo organismo modello adatto anche allo studio di malattie che interessano l'uomo. La gran parte delle razze moderne sono state create negli ultimi 300 anni, inoltre, la larga maggioranza delle razze pure è costituita da un pool genico molto limitato offrendo le stesse caratteristiche e gli stessi vantaggi di alcune popolazioni umane geograficamente isolate con alta consanguineità e per questo molto studiate da un punto di vista genetico. È noto il caso degli Islandesi ma esistono anche altri esempi. Le razze canine sono un esempio di "isolamento riproduttivo" molto più forte di quanto non si possa avere nelle popolazioni umane a cui si associa un "effetto del fondatore" molto pronunciato. Queste sono le condizioni ideali per studi di associazione genica che permettono di mappare anche tratti genetici complessi a base poligenica. Tutto questo è permesso anche dagli strumenti genetici, il "tool-kit", oggi a disposizione per il cane che oltre alla sequenza completa del genoma offre anche uno SNPs array in grado di identificare più di 127.000 polimorfismi ed un array di espressione per monitorare il profilo di espressione di oltre 18.000 geni di *Canis familiaris* (Shearin and Ostrander, 2010). Attualmente nel cane sono descritti circa 500 fenotipi con possibile base ereditaria (consultabili ai siti <http://omia.angis.org>, <http://www.upei.ca/~cidd/intro.htm>). Di questi 141 sono riportati come fenotipi/patologie single-locus. Una larga maggioranza dei fenotipi descritti è riconducibile a patologie ereditarie dell'uomo e per 77 di queste è stata anche individuata la base molecolare, cioè il gene coinvolto (Tab. 1).

La popolazione mondiale del cane domestico è oggi suddivisa in oltre 350 razze riconosciute da organismi certificatori nazionali o internazionali. Ogni razza è caratterizzata da un fenotipo ben definito, prodotto della selezione dell'uomo particolarmente in voga in epoca vittoriana. La selezione di un fenotipo desiderato avviene attraverso l'utilizzo di un limitato numero di riproduttori di partenza il che ha comportato una ridottissima variabilità genetica all'interno di ogni razza a fronte di una varianza genetica media tra razze di circa il 27%. Se si considera che la divergenza massima tra popolazioni umane è del 5-10% si ha la misura di quanto la selezione nel cane abbia creato razze con pool genici molto differenziati ma molto omogenei all'interno di ciascuna razza così da poter garantire la stabilità del fenotipo selezionato. Questa pratica ha però comportato anche una selezione di caratteri indesiderati (patologie) che in certe razze sono molto più frequenti che nel resto della specie e rappresentano l'effetto di quello che si chiama "carico genetico" conseguente ad un processo di selezione. Se da un lato un tale effetto è certamente indesiderato, dall'altro offre un'eccellente opportunità per identificare la base genetica di quelle patologie che sono state involontariamente selezionate e che altri-

menti sarebbe impossibile studiare nello stesso modo nell'uomo. Considerato che molti tumori hanno nel cane epidemiologia, insorgenza ed evoluzione molto simile all'uomo, ciò rende il cane un ottimo modello anche per lo studio delle basi genetiche dei tumori (Cadieu and Ostrander, 2007; Shearin and Ostrander, 2010).

## LA GENETICA MOLECOLARE APPLICATA ALLA RICERCA DI MALATTIE EREDITARIE ED ALLA LORO DIAGNOSI

La possibilità di analizzare direttamente il DNA di ogni singolo soggetto attraverso l'utilizzo di strumenti quali la PCR (Polymerase Chain Reaction), ormai piuttosto diffusi anche in laboratori di analisi veterinarie, permette di verificare la sequenza di geni non solo associati a patologie ma anche a specifici fenotipi di interesse quali il colore del mantello. In Tabella 1 è schematizzato il tipo di informazione che si può ottenere consultando il sito <http://omia.angis.org> relativamente ai 77 caratteri mendeliani, quasi tutti legati a patologie, il cui gene è stato caratterizzato a livello molecolare. Il prelievo del DNA per sottoporre i pazienti ad analisi genetiche è molto semplice e può essere effettuato attraverso un campione di sangue o attraverso un prelievo di saliva. In alcuni ospedali veterinari universitari sono stati avviati specifici programmi di prelievo sistematico di campioni di DNA per diverse razze canine particolarmente suscettibili a patologie ereditarie sia a fini diagnostici che di ricerca. A questo riguardo è di grande importanza l'interazione tra il clinico ed il genetista in quanto la precisione e l'accuratezza della diagnosi clinica sono essenziali per la raccolta del data-base su cui costruire un programma di ricerca per l'identificazione di genimattoria la cui mutazione possa essere poi ricercata nei pazienti per la diagnosi molecolare. Di seguito vengono riportate alcune tra le patologie genetiche meglio documentate per cui è possibile effettuare diagnosi molecolare.

### Cistoadenocarcinoma renale (RCND)

Uno degli esempi più convincenti delle potenzialità offerte dall'utilizzo della genetica molecolare nello studio di malattie ereditarie è quello del cistoadenocarcinoma renale associato a dermatofibrosi nodulare (RCND), un tumore renale ereditario del pastore tedesco caratterizzato dallo sviluppo di una neoplasia bilaterale multifocale associata a diffuse formazioni nodulari cutanee. Un'iniziale analisi di linkage genome-wide in una famiglia derivante da un singolo genitore, ha identificato un possibile locus suscettibile sul cromosoma 5 (Jónasdóttir et al., 2000). Studi successivi condotti da Lingaas et al. (2003) hanno dimostrato che in tutti gli individui af-

TABELLA 1 (CONTINUA) Elenco delle patologie per cui è nota la base molecolare (consultabile al sito <a href="http://omia.angis.org">http://omia.angis.org</a> ). Sono riportati il nome della patologia, il relativo codice OMIA, la sigla del gene coinvolto (se conosciuto)		
Fenotipo	Codice OMIA	Gene
Myotonia	2053/000698	CLCN1
Narcolepsy	1311/000703	HCRTR2
Neonatal encephalopathy with seizures	2900/001471	ATF2
Nephritis, X-linked	50/001112	COL4A5, COL4A1, COL4A6, COL4A4, COL4A3, COL4
Neuronal ceroid lipofuscinosis, 2	2901/001472	TPP1
Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Ceroid Lipofuscinosis	357/000181	cln5, CLN
Neutropenia, cyclic	487/000248	
Osteogenesis imperfecta	1384/000754	
Osteogenesis imperfecta_Dachshund	2922/001483	SERPINH1
Persistent Mullerian duct syndrome	1432/000791	
PRA-autosomal dominant	2673/001346	RHO
PRA-rod-cone dystrophy type 1	1569/000882	PDE6B
PRA-rod-cone dystrophy type 2	2331/001260	GNAT1, GNB3, PDE6D, CRX, C1orf36
PRA-rod-cone dystrophy type 3	2544/001314	
Pyruvate kinase deficiency of erythrocyte	1515/000844	PKLR
Renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis	2635/001335	
Retinal pigment epithelial dystrophy	2111/001222	SAG, CNGA1, RPE65
Retinitis pigmentosa	2874/001413	PDE6A
Retinopathy, multifocal	2845/001444	VMD2
Rod-cone degeneration, progressive	2489/001298	
Sensory ataxic neuropathy	2888/001467	
Severe combined immunodeficiency disease, autosomal	2674/000220	PRKDC
Severe combined immunodeficiency disease, X-linked	1587/000899	IL2RG
Tail, short	316/000975	T
Thrombasthenia	1728/001000	
Thrombopathia	1731/001003	
Tremor, X-linked	1595/000770	
Von Willebrand disease I	1811/001057	
Von Willebrand disease II	2650/001339	
Von Willebrand disease III	1812/001058	
Wilson disease	1826/001071	ATOX1, COMMD1

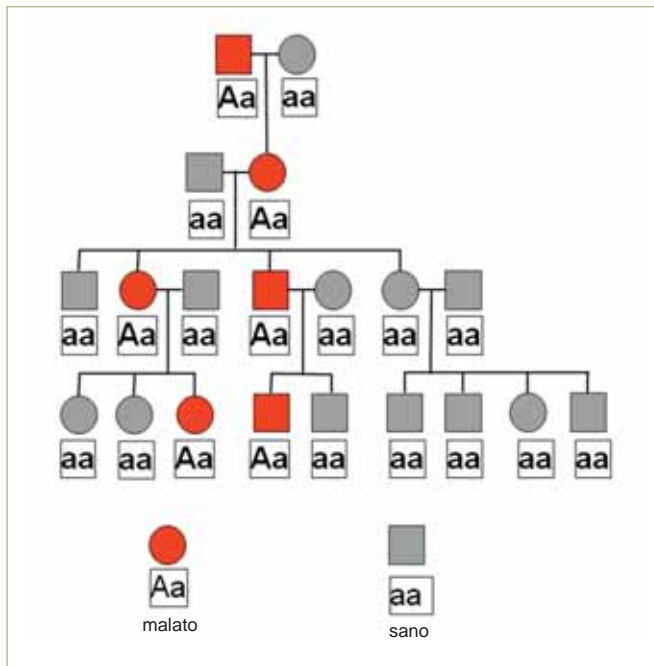


FIGURA 1 - Genealogia di una patologia a trasmissione autosomica dominante.

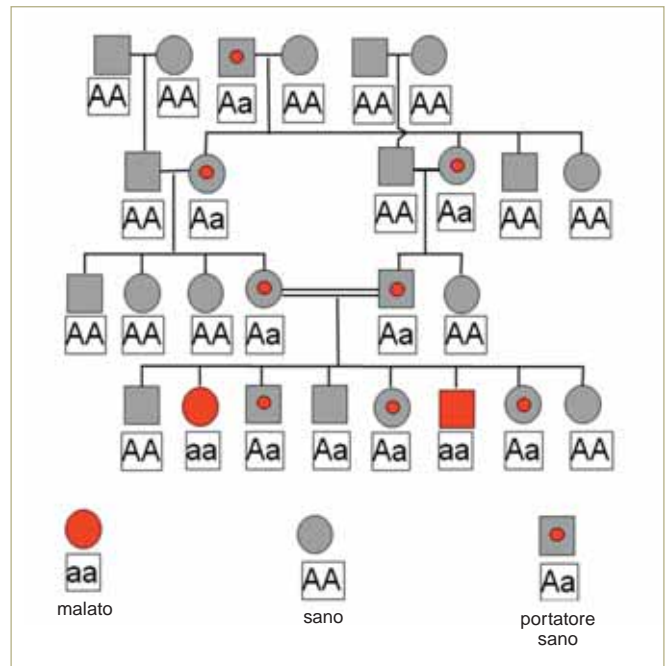


FIGURA 2 - Genealogia di una patologia a trasmissione autosomica recessiva.

fetti da RNCD presi in esame era presente una mutazione nucleotidica (A>G) nell'esone 7 del gene follicolina (FLNC). Questa mutazione determina una sostituzione a livello aminoacidico da Istidina ad Arginina (H255R), modifica la funzione della proteina ed è responsabile dell'evoluzione neoplastica. La proteina follicolina FLCN è altamente conservata tra le specie e in tutte viene codificata una His dove è localizzata la mutazione canina. In omozigosi tale mutazione è incompatibile con la vita e determina la mortalità fetale. La patologia RCND presenta, infatti, un pattern autosomico dominante (Fig. 1) e si manifesta quindi nei genotipi eterozigoti. L'individuo affetto quindi eredita l'allele malattia da uno solo dei genitori che, a sua volta, è genotipicamente eterozigote e manifesta la patologia. Vale la pena notare che mutazioni dello stesso gene determinano una sindrome renale molto simile nell'uomo chiamata BHD, ciò a conferma del fatto che le patologie canine possono essere degli ottimi modelli per meglio comprendere i meccanismi eziopatologici di molte patologie nell'uomo.

### Mielopatia degenerativa (MD)

La Mielopatia Degenerativa (MD) è una malattia degenerativa del midollo spinale definita a lungo "MD del pastore tedesco" in virtù della particolare ricorrenza di casi in questa razza canina. Si tratta, in realtà, di una patologia riportata anche in altre razze, soprattutto di taglia grande o gigante. La MD dà origine ai primi sintomi clinici in un'età compresa tra i 5 ed i 14 anni, ma può manifestarsi anche in soggetti più giovani. Non è dimostrata predilezione di sesso. La malattia inizia con la perdita di coordinazione (atassia) degli arti posteriori. Con il progredire della patologia, si osserva debolezza degli arti, zoppia e difficoltà di mantenere la postura. La debolezza degli arti aumenta fino alla progressiva incapacità di movimento e alla paraplegia. L'eziologia della malattia non è stata ancora completamente chiarita, tuttavia un gruppo di ricerca-

tori statunitensi ha recentemente identificato una mutazione nel DNA dei soggetti affetti che rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo della MD nel cane (Awano et al., 2009). Questo studio, condotto su cinque razze canine (Boxer, Pembroke Welsh Corgi, Pastore Tedesco, Chesapeake Bay Retriever e Rhodesian Ridgeback), suggerisce che la malattia si eredita come tratto monogenico autosomico recessivo (Fig. 2). Questo significa che il gene malattia (allele malato) deve essere ereditato da entrambi i genitori per causare la malattia. I genitori sono portatori o affetti essi stessi. I portatori hanno un gene sano e uno malato e vengono definiti "eterozigoti" per il gene malattia. Un cane normale ha due copie normali del gene (omozigote normale), mentre un animale con entrambe le copie del gene anormali/mutate (allele malato) viene definito omozigote affetto-malato. La mutazione associata alla MD porta alla sostituzione di un singolo aminoacido nella proteina Superossido Dismutasi 1 (SOD1), sostituzione che sembra portare ad un accumulo di aggregati della proteina stessa a livello di motoneuroni, con conseguente degenerazione delle fibre nervose afferenti alla muscolatura scheletrica. Mutazioni a carico di SOD1 sono responsabili nell'uomo della sclerosi laterale amiotrofica (SLA). Bisogna tuttavia precisare che numerosi animali "geneticamente" malati (omozigote affetto-malato) sono clinicamente normali e dunque la MD va considerata una malattia genetica "a penetranza incompleta". Questa osservazione vale in particolare per il Boxer, ma per tutte le razze esaminate sembrano esistere altri fattori, genetici o ambientali, che influenzano lo sviluppo della patologia. È dunque importante sottolineare che il risultato del test genetico non va considerato come unico criterio per eventuali programmi di miglioramento, perché questo potrebbe condurre, vista l'elevata frequenza dell'allele malato in alcune razze, ad un drastico impoverimento della diversità genetica.



## Genetica

### Collasso indotto da affaticamento (EIC)

La sindrome del collasso indotto da esercizio muscolare (exercise-induced collapse, EIC) è una patologia recentemente caratterizzata nel Labrador Retriever che colpisce in particolare gli esemplari utilizzati per la caccia o in competizioni sportive. Dopo 5-15 minuti di esercizio intenso, gli animali affetti manifestano paraparesi flaccida degli arti posteriori che può successivamente estendersi a quelli anteriori. Sebbene questa condizione regredisca spontaneamente dopo 30 minuti a riposo, sono descritti episodi fatali, e più in generale gli animali affetti non sono in grado di sopportare attività fisica sostenuta. La malattia si eredita come tratto monogenico autosomico recessivo (Fig. 2). Questo significa che il gene malattia (allele malato) deve essere ereditato da entrambi i genitori per causare la malattia. I genitori sono portatori o affetti essi stessi. I portatori hanno un gene sano e uno malato e vengono definiti "eterozigoti" per il gene malattia. Un cane normale ha due copie normali del gene (omozigote normale), mentre un animale con entrambe le copie del gene anormali/mutate (allele malato) viene definito omozigote affetto-malato. La prevalenza della malattia riguarda circa il 2-3% dei Labrador Retriever americani (omozigoti affetti), ma i portatori sani sembrano essere oltre il 30% della popolazione. La mutazione potenzialmente responsabile della patologia è stata descritta da Edward Patterson e colleghi nel 2008. Una semplice sostituzione di un singolo aminoacido in una porzione altamente conservata della proteina Dynamin 1 sembra essere responsabile della sindrome EIC. Sebbene non sia stata ancora dimostrata in modo conclusivo la correlazione tra alterazione genetica e patologia, la probabilità che la mutazione sia la causa della sindrome EIC è estremamente elevata e il test genetico basato sull'analisi molecolare di questa mutazione rappresenta il miglior modo per identificare animali portatori e affetti.

### Degenerazione progressiva retinica (PRA-PRCD)

L'atrofia retinica progressiva (progressive rod-cone degeneration, *prcd*) è una patologia genetica che causa la degenerazione e la morte delle cellule della retina, anche a carico di quelle cellule che sembrano avere avuto uno sviluppo normale in età precoce. Le cellule retiniche "bastoncelli-rod" che vengono utilizzate in condizione di limitata luminosità sono le prime a perdere funzionalità, da cui consegue cecità notturna. In seguito anche le cellule del tipo "coni-cone" diminuiscono la loro capacità funzionale in condizioni di luce piena. La maggior parte dei soggetti affetti svilupperà una cecità completa. Tipicamente la malattia a livello clinico viene scoperta in cani adolescenti o giovani adulti, sebbene l'età di esordio sia variabile tra le diverse razze. La malattia si eredita come tratto monogenico autosomico recessivo (Fig. 2).

Questo significa che il gene malattia (allele malato) deve essere ereditato da entrambi i genitori per causare la malattia. I genitori sono portatori o affetti essi stessi. I portatori hanno un gene sano e uno malato e vengono definiti "eterozigoti" per il gene malattia. Un cane normale ha due copie normali del gene (omozigote normale), mentre un animale con entrambe le copie del gene anormali/mutate (al-

# il controllo dell'iperadrenocorticismo (Cushing) del cane

SEMPLICE

RAPIDO

CON EFFETTO REVERSIBILE

NESSUN EFFETTO CITOTOSSICO

new

Ora disponibile la nuova confezione da 10 mg



MARCHIO REGISTRATO

323.MA08

#### Milano

Via Michelangelo Buonarroti, 23  
20093 • Cologno Monzese  
Tel. 0225101 • Fax 022510500

lele malato) viene definito omozigote affetto-malato. La mutazione responsabile della patologia è stata descritta per la prima volta da Barbara Zangerl e colleghi nel 2006. Sebbene i cani di razza Labrador Retriever, malati e portatori, che sono stati analizzati fino ad oggi presentino frequentemente la mutazione descritta in precedenza che viene analizzata dal test prcd1-BioUniVet, è probabile che esistano altre alterazioni genetiche che causino una patologia simile.

**Parole chiave**

*Patologie ereditarie, cane, diagnosi molecolare.*

**Inherited disease in dogs: molecular genetics applied to diagnosis**

**Summary**

The recent progresses of molecular genetics and biotechnology allowed to significantly advance in the field of biomedical sciences.

These extraordinary progresses also regarded species of veterinary interest such as dog, the genome of which was completely sequenced. More than 350 dog-breed gene pools combined to new powerful technologies represent a unique opportunity to investigate the molecular basis of inherited canine disorders as well as to develop appropriate test for quick and accurate molecular diagnosis.

**Key words**

*Inherited disease, dog, molecular diagnosis.*

**BIBLIOGRAFIA**

Awano T, Johnson GS, Wade CM, Katz ML, Johnson GC, Taylor JF, Perloski M, Biagi T, Baranowska I, Long S, March PA, Olby NJ, Shelton GD, Khan S, O'Brien DP, Lindblad-Toh K, Coates JR. 2009. Genome-wide association analysis reveals a SOD1 mutation in canine degenerative myelopathy that resembles amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106:2794-9.

Cadiou E, Ostrander EA. 2007. Canine genetics offers new mechanisms for the study of human cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 16: 2181-3.

Castelhano MG, Acland GM, Ciccone PA, Corey EE, Mezey JG, Schimenti JC, Todhunter RJ. 2009. Development and use of DNA archives at veterinary teaching hospitals to investigate the genetic basis of disease in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 234:75-80.

Jónasdóttir TJ, Mellersh CS, Moe L, Heggebø R, Gamlem H, Ostrander EA, Lingaas F. 2000. Genetic mapping of a naturally occurring hereditary renal cancer syndrome in dogs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97:4132-7.

Lindblad-Toh K, Wade CM, Mikkelsen TS, et al. 2005. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature.* 438:803-19.

Lingaas F et al., 2003 A mutation in the canine BHD gene is associated with hereditary multifocal renal cystadenocarcinoma and nodular dermatofibrosis in the German Shepherd dog. *Human Molecular Genetics.* 23:3043-3053

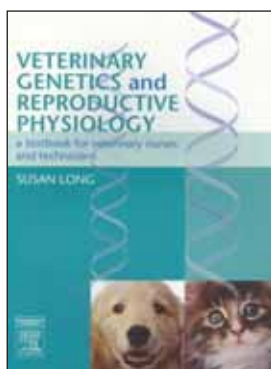
Patterson EE, Minor KM, Tchernatynskaia AV, Taylor SM, Shelton GD, Ekenstedt KJ, Mickelson JR. 2008. A canine DNM1 mutation is highly associated with the syndrome of exercise-induced collapse. *Nat Genet.* 40:1235-9.

Shearin AL, Ostrander EA. 2010. Leading the way: canine models of genomics and disease. *Dis Model Mech.* 3:27-34.

Zangerl B, Goldstein O, Philp AR, Lindauer SJ, Pearce-Kelling SE, Mullins RF, Graphodatsky AS, Ripoll D, Felix JS, Stone EM, Acland GM, Aguirre GD. 2006. Identical mutation in a novel retinal gene causes progressive rod-cone degeneration in dogs and retinitis pigmentosa in humans. *Genomics.* 88:551-63.

**EV Edizioni Veterinarie**

Per ordini e informazioni: [www.evsrl.it/distribuzione](http://www.evsrl.it/distribuzione) - [editoria@evsrl.it](mailto:editoria@evsrl.it) - Tel. 0372/403507 - 403518 - Fax 0372/457091

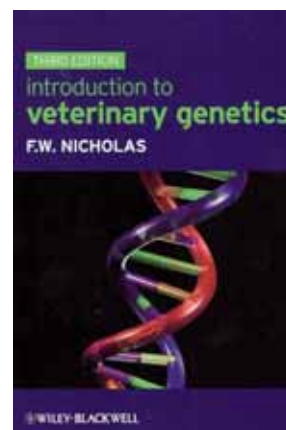


LONG

**Veterinary Genetics and Reproductive Physiology - a textbook for veterinary nurses and technicians**

1/ed. 2006

Listino € 34,95 • Scontato € 30,00



NICHOLAS

**Introduction to Veterinary Genetics**

3/ed. 2010

Listino € 48,01 • Scontato € 41,00