

LA EVALUACIÓN GENÓMICA LLEGÓ AL WAS 2011 PARA QUEDARSE

Asociación Argentina de Angus. 2012. Revista Angus, Bs. As., 256:40-45.

www.produccion-animal.com.ar

Volver a: [DEPs y marcadores](#)

INTRODUCCIÓN

Durante la Reunión Técnica del Secretariado Mundial Angus (World Angus Secretariat, WAS) celebrada en nuestro país del 8 al 15 de octubre pasado y organizada por esta Asociación Argentina de Angus, los Dres. Dorian Garrick (Iowa State University), Jerry Taylor (University of Missouri) y Horacio Guitou (Instituto de Genética, INTA Castelar) plantearon la evolución de los programas nacionales de evaluación genética a través del tiempo y la importancia de incorporar la evaluación genómica a los mismos, dejando explicitado los pasos a seguir para implementar exitosamente dichos avances.

DEP CLÁSICOS

Los especialistas mencionaron los importantes cambios que están ocurriendo en los programas nacionales de evaluación de reproductores de ganado de carne. En los años 70 estos programas empezaron a implementarse usando la metodología de Modelos Mixtos (desarrollada por C. R. Henderson), la que permitió desarrollar DEP (diferencia esperada entre progenies) para importantes características de interés económico. Así se lograron significativos progresos genéticos en las características relacionadas con eficiencia reproductiva, precocidad de crecimiento, rendimiento y calidad de la carne. Estas evaluaciones genéticas se basan en controles de producción que nos brindan datos fenotípicos (pesadas, medidas, ultrasonido, etc.) e información genealógica. Las citadas ecuaciones de Modelos Mixtos han tenido mucho éxito, dado que permiten comparar correctamente reproductores entre sí, pues tienen la capacidad de eliminar los efectos ambientales de los datos fenotípicos a través del uso de grupos contemporáneos bien definidos, así como también incorporar información de parentescos (genealogías). De dichas ecuaciones se pueden desarrollar los mencionados DEP, los cuales expresan verdaderas diferencias genéticas entre reproductores. Sin embargo, las Precisiones de los DEP de los candidatos a reproductores (animales jóvenes) es baja. Las pruebas de progenie hacen subir dichas Precisiones, pero son costosas en tiempo y dinero.

EVALUACIÓN GENÓMICA

La información genética codificada en el ADN (ácido desoxirribonucleico) es la responsable principal de determinar la estructura, función y desarrollo de la célula y el organismo. Las diferencias genéticas entre individuos dentro de una especie se deben, principalmente, a los resultados de las diferencias de las secuencias de bases (adenina, guanina, citosina y timina) en el ADN que constituyen los genes en el genotipo de los reproductores.

Hasta hace muy poco tiempo no se había trabajado con la información genética codificada en el ADN. Sin embargo, gracias a los avances en biología molecular ahora esto es posible, pues podemos extraer el ADN de muestras de sangre, bulbo piloso o semen, para luego secuenciar o genotipar potenciales reproductores y buscar los marcadores moleculares o SNP (single nucleotide polymorphism) relacionados con las características de interés económico.

Para lograr esto, el perfil del genotipo debe contener información genética sobre muchos miles de loci (plural de locus) distribuidos a lo largo del genoma. Lo que se hace usualmente es estimar la contribución de cada uno de esos loci al valor genético, para lo cual nos basamos en un grupo numeroso de reproductores que posean datos fenotípicos. A ese grupo lo llamamos población de referencia o "training population" Esto nos permite construir ecuaciones de predicción que luego pueden ser aplicadas a nuevos animales jóvenes, a los fines de producir los DEP moleculares o "molecular EPD" (MEPD).

En este sentido, la predicción genómica consiste en evaluar un reproductor sumando los efectos genéticos de todos los fragmentos de cromosomas (SNP) heredados de sus padres, asociados a una característica en particular.

Un paso previo es el proceso que permite caracterizar los fragmentos que ya existen en la población y determinar el valor de los mismos (tomados de registros fenotípicos históricos), proceso que se denomina "training". La caracterización se logra mejor usando miles de SNP distribuidos a lo largo del genoma, siendo evaluados sobre poblaciones de más de 1000 animales de interés, a las que se les extrajo el ADN de muestras de sangre, bulbo piloso o semen. Esto tiene la ventaja de que no hay que esperar las pesadas, medidas o ecografías, pues aunque el peso al nacer es inmediato, el peso al destete recién aparece a los 5-7 meses y el peso final y las características

carniceras (ecografías) a mayores edades. Es decir podemos evaluar machos y hembras a una más corta edad (al nacimiento), sin que aún se hayan producido sus datos fenotípicos y con mayor Precisión.

De lo mencionado resulta la importancia de incorporar la evaluación genómica (EG) que, como su nombre lo indica, es un método que permite estimar los valores genéticos de los reproductores, basándose solamente en sus genotipos.

MAYOR PRECISIÓN

La Precisión de los DEP moleculares de los animales jóvenes depende de un número de factores. La habilidad de predecir varía para cada una de las características de interés económico. En las características influenciadas por unos pocos genes con grandes efectos, la predicción es más precisa en comparación con aquellas gobernadas por muchos genes con pequeños efectos. Por ejemplo, la predicción hecha en una población de referencia de 10.000 animales genotipados o secuenciados es mucho mejor que la obtenida de una "training population" de 1000 animales. A su vez, las predicciones son mejores en aquellos reproductores jóvenes que están más emparentados con los toros y vientres usados en la población de referencia; los parientes muy distantes o alejados tienen menor valor predictivo. Más aún, las ecuaciones no tienen ninguna capacidad predictiva en otras razas. Además, la capacidad predictiva mejorará a través del tiempo cuanto más reproductores sean genotipados.

Por ello, tener una adecuada población de referencia nos brinda una valiosa mejora en la evaluación de animales jóvenes, pues la primera ventaja es que cualquier potencial reproductor secuenciado tendrá un DEP molecular con mayor Precisión y a una edad más temprana. Y esto, tener una adecuada población de referencia, es válido para cualquier asociación de criadores que desee empezar con EG de la manera correcta.

Cabe mencionar que, cada tantos años, es necesario reconstruir la población de referencia o "training population" debido a los cambios en la estructura reproductiva de la población (desequilibrio de ligamiento o "linkage disequilibrium", número efectivo, etc.).

Por lo expuesto, para tener éxito en EG la clave es construir correctamente la población de referencia. Para ello es necesario genotipar o secuenciar con chips de 50K (o aún de mayor densidad) los reproductores que tengan DEP clásicos con alta Precisión, con el propósito de estimar posteriormente los valores o efectos de los SNP relacionados con las diferentes características de interés económicos. Luego, conociendo los efectos de los SNP y la asociación de los mismos con las diferentes características, ellos son usados en la denominada "target population", que estará conformada por los reproductores jóvenes sin datos fenotípicos, a los cuales se les tomarán muestras (bulbo piloso, semen, etc.) para extraerse ADN, secuenciarlo y obtener los DEP moleculares.

DEP ENRIQUECIDOS

En algunos de esos reproductores o potenciales reproductores es posible integrar los DEP clásicos con los DEP moleculares y obtener los llamados DEP enriquecidos o "enhanced EPD". La American Angus Association y otras asociaciones de criadores ya están produciendo DEP enriquecidos para seleccionar toritos jóvenes con mayor Precisión, debido a la incorporación de la información molecular. En las evaluaciones de bovinos de leche a los "enhanced EPD" se los llama "DEP genómicos" Como veremos más adelante, el uso de los mismos a una edad más temprana permite disminuir el intervalo generacional y, consecuentemente, maximizar el progreso genético.

Sin duda, empezar a trabajar en EG en bovinos de carne es una dirección que no podemos ignorar en ningún programa dinámico de evaluación genética objetiva, con el propósito de obtener los DEP enriquecidos a partir de los DEP clásicos y los DEP moleculares. Esto es factible gracias a que es posible modificar las ecuaciones de los mencionados Modelos Mixtos de Henderson e incluir la relación genómica (IBD, Idénticos por descendencia) entre los reproductores, más algunos otros cambios. Esto es una realidad en el Interbull, el programa de evaluación genética de seis razas lecheras en 30 países, el cual aplica la metodología MACE (Multiple Across Country Evaluation).

En el caso de Holando, reproductores de Canadá y Estados Unidos son evaluados conjuntamente por sus respectivas asociaciones a través de dicho programa, con la colaboración de la comunidad académica y los investigadores del USDA (Ministerio de Agricultura de Estados Unidos). Ambos países comparten los genotipados y el costo de los mismos. En otras palabras, la información resultante de cualquier reproductor genotipado o secuenciado en Canadá va a Estados Unidos y viceversa. De esta manera, ambas asociaciones genotiparon más de 100.000 animales con chips de alta densidad (50K) y de baja densidad (3K o 6K). Cabe destacar que utilizando chips de alta densidad se obtienen mejores DEP moleculares. En la actualidad, el genotipado con 50K cuesta alrededor de US\$ 80, mientras que los de 770K rondan los US\$ 205. Sin embargo, los costos tienden a decrecer.

La Asociación Argentina de Angus comenzó a transitar el camino de implementar EG, y probablemente lo haga siguiendo alguno de los aspectos del mencionado MACE.

SOLUCIÓN A LAS LIMITANTES

Por el momento, en algunas características de gran interés económico, como eficiencia de conversión y terneza, aún no ha sido posible explicar un importante porcentaje de la variancia genética aditiva. Sin embargo, esto se irá logrando con el uso de chips de mayor densidad y también superando la carencia de registros fenotípicos de las mencionadas características, como los proyectos que se están implementando en Estados Unidos y Australia, que tienden a recopilar dicha información. La falta de datos fenotípicos para eficiencia de conversión (provenientes de jaulas metabólicas) y para terneza (provenientes de la fuerza de corte de Warner-Bratzler) es la mayor limitante, pues como se mencionó, es imposible obtener DEP moleculares sin DEP clásicos, que surgen de dicha información fenotípica. Los chips de mayor densidad ya están disponibles en el mercado a través de Illumina (777K) y Affymetrix (640K). En consecuencia, la EG ya cuenta con más SNP para predecir con mayor Precisión los DEP moleculares para nuevas características, como las mencionadas.

VENTAJAS DE LA EG

La implementación de la EG no solamente está mejorando la predicción en los programas nacionales de evaluación de reproductores, sino que permitirá la incorporación de nuevas y relevantes características, como terneza, eficiencia de conversión y longevidad o "stayability" entre otras. Como se mencionó, la limitante es la disponibilidad de datos fenotípicos en la población de referencia o "training population".

En resumen, la EG y la selección basada en chips de alta densidad tienen las siguientes ventajas:

1. Permiten evaluar animales a más corta edad (al nacimiento) y lo hace con mayor Precisión, aún no habiendo producido sus propios datos fenotípicos (pesadas, medidas y ecografías).
2. La Precisión del DEP molecular es independiente del sexo del potencial reproductor.
3. Maximizan el progreso genético, pues la posibilidad de seleccionar y usar reproductores superiores más jóvenes, acorta el intervalo generacional.
4. Posibilitan la inclusión de nuevas características de difícil medición, como terneza, eficiencia de conversión y longevidad, entre otras, y en principio, en ellas se pueden utilizar datos de poblaciones académicas si se carece de población de referencia propia.
5. El número de características a ser evaluadas en base a DEP moleculares está solo limitado por la falta de disponibilidad de datos fenotípicos para construir la población de referencia.
6. La Precisión que acompaña a los DEP moleculares de los potenciales reproductores jóvenes es dependiente de la Precisión de los reproductores que integran la población de referencia y la relación de estos con los candidatos jóvenes a ser seleccionados.
7. Esto tiene dos consecuencias: primero, las Precisiones de los DEP moleculares en bovinos de carne serán menores que en bovinos de leche, debido al menor uso de la inseminación artificial; y segundo, podemos esperar que los modelos de predicción moleculares desarrollados para una raza tengan cero Precisión cuando se los quiera aplicar a otras razas.
8. Los DEP moleculares tienen mayor impacto en las características de baja heredabilidad.
9. La EG disminuye los costos de las pruebas de progenie; en leche los bajó en un 50%.
10. El uso de los SNP provee mayor Precisión en la estimación de las paternidades y/o parentescos de otro nivel.
11. Se puede calcular el coeficiente de consanguinidad usando SNP (IBD, Idénticos por descendencia).
12. La Precisión de los DEP moleculares tenderá a ir bajando con el tiempo a medida que el número de generaciones aumente entre la "training population" y los nuevos reproductores jóvenes a ser seleccionados. En consecuencia, los actuales controles de producción deben mantenerse para poder reconstruir una nueva población de referencia ("re-training"), con el objetivo de mantener altas las Precisiones de los DEP moleculares a través del tiempo.

Aquellas asociaciones de criadores que aún no decidieron comenzar a transitar el camino para implementar EG y lograr las ventajas que ello implica, pronto tendrán que evaluar la ecuación costo-beneficio de no hacerlo. En realidad, esta ecuación ya ha sido valorada por el sector lechero. Como mencionamos, las asociaciones de Holanda de Estados Unidos y de Canadá, con la evaluación de potenciales toritos jóvenes en base a DEP moleculares, lograron bajar el costo de las pruebas de progenie en un 50%. Esto es consecuencia directa de la EG, pues del total de candidatos a entrar a la prueba de progenie, previamente se elimina el 50% de ellos, ya que son filtrados o eliminados con secuenciados de baja densidad (3K o 6K). El uso de los chips de 50K ha ayudado a bajar aún más dichos costos.

LA EG NO SE BASA SOLO EN UN ESTUDIO MOLECULAR

Es importante destacar que muchas veces, diferentes medios de comunicación y técnicos utilizan erróneamente el término "evaluación genómica" pues lo confunden con estudios meramente moleculares de aplicación inmediata, como detectar defectos genéticos, por ejemplo. Ellos dan a entender que uno extrae ADN, lo analiza y pue-

de identificar inmediatamente el mejor reproductor a través de los DEP moleculares para las diferentes características de interés económico.

Por todo lo expuesto, queda bien claro que implementar EG requiere una organización previa y la aplicación de métodos cuantitativos (Modelos Mixtos modificados). Más aún, aquellas asociaciones de criadores que tienen consolidados programas nacionales de evaluación genética con DEP clásicos son las que están en mejores condiciones de implementarla en el corto plazo, pues tienen la posibilidad de construir la población de referencia. Este es el caso de la Asociación Argentina de Angus, quien está avanzando positivamente en esa dirección a través de su programa ERA (Evaluación de Reproductores Angus). Hecha la aclaración, esos estudios moleculares (ADN) de aplicación inmediata ayudan a detectar y eliminar reproductores portadores o "carriers" (heterocigotos Aa) de genes recesivos, responsables de varios defectos genéticos en bovinos y otras especies. Así, algunas empresas y laboratorios privados tienen pruebas de ADN disponibles para, por ejemplo, artrogriposis múltiple (AM), hidrocefalia (NH), contractural arachnodactyly (fawn calf syndrome), doble músculo, BLAD (deficiencia de adhesión leucocitaria bovina), dumps (deficiencia de la enzima uridina 5' monofosfato sintetasa), complejo de malformación vertebral (CVM), osteopetrosis (OS), tibial hemimelia (TH), hipoplasia pulmonar (PH), sindactilia (pie de mula) y citrullinemia. También hay SNP relacionados con BVD (diarrea viral bovina) y BRD (bovine respiratory disease), entre otras enfermedades. En un futuro no muy lejano probablemente veamos avances en un área tan importante como resistencia genética a enfermedades.

CONCLUSIONES

Un detalle no menor es que las asociaciones de criadores deben asegurarse de recibir del laboratorio o empresa que realice el genotipado, no sólo los DEP moleculares, sino también el secuenciado de cada animal, todo lo cual constituye el denominado Banco de Germoplasma, es decir los nuevos controles de producción. Este es el caso del ejemplo que pusimos de las asociaciones de Holanda de Canadá y Estados Unidos, las que a través del programa MACE envían sus muestras de ADN a laboratorios privados, recibiendo el secuenciado de cada potencial reproductor. Luego, el USDA y la comunidad académica producen los DEP moleculares y posteriormente los DEP enriquecidos. Por ello es fundamental que las asociaciones mantengan la propiedad de su Banco de Germoplasma.

Una de las grandes fortalezas de las asociaciones de criadores es el mantenimiento de los registros genealógicos. Ahora, a medida que se extienda el secuenciado de los reproductores, mucha de la información de los ancestros podrá ser reconstruida a través del ADN. De acuerdo con Donan Garrick, sólo se destacarán en el futuro aquellas asociaciones de criadores proactivas en la colecta de muestras y mantenimiento de un Banco de Germoplasma, el que integrado a los registros genealógicos y a los datos de performance, aportarán para el constante mejoramiento de sus razas.

Las asociaciones de criadores de todo el mundo se están dando cuenta de esta importante realidad, por lo que un nuevo escenario se abre frente a nosotros a través de la EG.

[Volver a: DEPs y marcadores](#)