

EPD Genómico: El próximo Salto Tecnológico

Ing. Agr. Olga Ravagnolo, Ing. Agr. Ignacio Aguilar,

Ing. Agr. Gabriel Ciappesoni, Ing. Agr. Fabio Montossi

Programa Nacional de Carne y Lana, INIA

Introducción

La selección basada en valores de cría (DEP o EPD) ha sido muy exitosa en tanto se ha logrado obtener un importante progreso genético en las características de interés. Estas características han sido principalmente aquellas de relativa fácil medición y con heredabilidad media a alta, donde es más fácil lograr mayores progresos genéticos.

Este progreso genético, obtenido a través de la selección por EPD, ha sido logrado sin conocer la acción específica de cada uno de los genes que actúa sobre estas características y se espera que el conocimiento más detallado de la acción de los genes sobre las mismas nos permita incrementar en el futuro cercano los progresos genéticos logrados hasta la fecha.

Selección Asistida por Genes o Marcadores

Un gen es una región del ADN que determina y transmite la característica hereditaria de padres a hijos; en tanto que un marcador molecular es una región del ADN que por su proximidad física con los genes aporta información sobre la probable expresión de la característica.

Los estudios de asociación se basan en encontrar aquellos genes o regiones de los cromosomas asociadas a marcadores que tengan un efecto significativo sobre alguna de las características de interés. Existen ejemplos de genes que han sido asociados, en el contexto internacional, a características productivas, como ser la Calpaína y la Calpastatina asociados a la terneza y el IGF-1 asociado al consumo residual. Algunos de los marcadores y genes encontrados han sido incluidos en los test comerciales, como el GeneStar® e Igenity Profile®.

Estudios de validación de los genes y marcadores incluidos en estos paquetes han mostrado que algunos de ellos tienen efecto significativo y otros no, cuando han sido validados en otras poblaciones, según estudios realizados en EEUU (NBCEC, del inglés National Beef Cattle Evaluation Consortium, Van Eenennaam et al., 2007) y en Australia (Johnston y Graser, 2010).

Por ejemplo, los marcadores de Igenity Profile® para predecir terneza han sido validados en Australia en un trabajo que involucró 1354 animales *Bos taurus*, donde se verificó una diferencia significativa entre animales. El mismo panel no tuvo efecto significativo sobre una población de validación de *Bos indicus*.

Por otro lado, los resultados de validaciones para eficiencia de conversión usando el panel correspondiente de Igenity® [ídem] reportan diferencias según los estudios de validación. NBCEC publica 6 estudios de validación, 3 de ellos con efectos significativos y 3 con efecto no

significativo. A su vez, para el caso de las poblaciones de la raza Angus, se reporta una asociación no significativa y en el sentido inverso al efecto sobre otras poblaciones.

Similares estudios han sido realizados para los paneles de Pfizer (GeneStar) y se están comenzando a hacer para los de "MMI Genomics" (Tru-Marbling y Tru-Tenderness).

Al día de hoy, la incorporación de información obtenida en base a pocos marcadores genéticos en los programas de mejora genética ha sido de restringida aplicación, el efecto de los genes y/o marcadores que se han encontrado ha sido de magnitud limitada, y ha sido difícil validarlos en las diferentes razas, poblaciones y ambientes productivos a ser utilizados (Misztal 2006).

Sin embargo, estos estudios junto con las mayores facilidades de equipamientos y procedimientos de laboratorios así como el desarrollo de nuevos procedimientos y software para la aplicación de la bioinformática han permitido verificar que hay pocas características de interés productivo y económico que están determinadas por la acción de unos pocos genes. La gran mayoría de las mismas están afectadas por la acción conjunta de muchos genes, los cuales a su vez interactúan entre sí y con el ambiente, expresándose o no dependiendo de múltiples factores. De este modo resulta clave utilizar la información simultánea de un número cada vez mayor de marcadores genéticos.

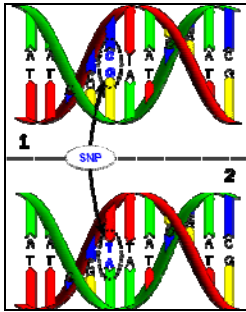
Selección genómica

La selección sobre todo el genoma, en inglés *Whole Genome Selection* (WGS) implica el uso de un número muy elevado de marcadores que se encuentran distribuidos sobre todo el genoma. Se intenta en definitiva, describir toda la información genética contenida en el ADN del animal y se asume que los genes que afectan la mayoría de las características de relevancia económica están distribuidos sobre todo el genoma, donde relativamente pocos marcadores tienen un efecto importante y muchos de ellos poseen un efecto menor sobre las características mencionadas.

Estos estudios son posibles por los importantes avances logrados en la capacidad de análisis de los secuenciadores (equipos utilizados en la determinación del genotipo en base a muestras de ADN), esto ha permitido evolucionar desde el uso de paneles de un solo gen o un grupo limitado de marcadores hacia paneles de un número creciente de marcadores.

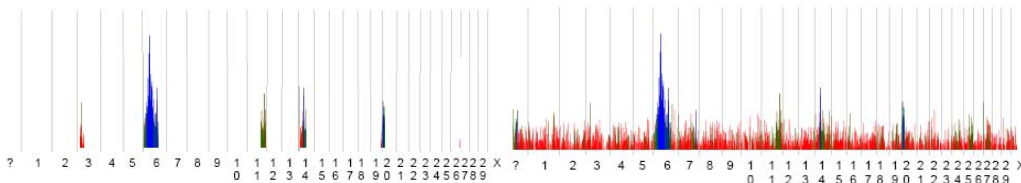
En la actualidad estos análisis se realizan analizando los llamados SNP, polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, *del inglés single nucleotide polymorphism*). Un polimorfismo de un solo nucleótido es una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base (Adenina, Timina, Citosina o Guanina) de la secuencia del genoma (Figura 1.) Desde diciembre del 2007, se dispone de un panel para bovinos que contiene 50.000 SNP (50k); y en la actualidad se disponen de paneles con 776 mil SNP (800k), siendo inclusive posible secuenciar el genoma completo bovino a un precio, si bien muy alto para uso comercial, es posible su aplicación en proyectos de investigación.

Figura 1. Diagrama de un SNP



La selección asistida por marcadores tradicional se focalizaba principalmente en las regiones donde se estaba relativamente seguro de la influencia de los mismos sobre cierta característica de interés y dejaba sin utilizar en la mayoría de la variación genética, mientras que los WGS intentan capturar todas las variaciones genéticas pero poniendo más énfasis en aquellas regiones de efecto mayor y menos ambigua (Figura 2).

Figura 2. Diferencia entre MAS tradicional y selección sobre todo el genoma.



*Cada valor en el eje x se refiere a un cromosoma, cada línea el efecto de un SNP.

La selección genómica utiliza información de miles de SNP, en la actualidad usando un chip de 50.000 (50 k) SNP para predecir el valor de cría genómico o DEP genómico (GEPD en inglés). Para estimar el efecto de cada SNP se utilizan los EPD de alta precisión (con muchos hijos). El valor genómico de un individuo es la suma de los efectos estimados para cada uno de los miles de SNP a través de todo el genoma.

Expresión de la información genómica

Existen varias modalidades de expresión de la información genómica. Cuando se disponía de pocos marcadores o genes, simplemente se informaba si se tenía el alelo favorable o no. Esto no presentaba grandes dificultades hasta que se comenzó a incorporar el resultado de varios marcadores o SNP. Luego y en la medida en que se fueron incorporando un mayor número de marcadores se comenzaron a presentar los resultados en la unidad de la característica, en expresiones similares al EPD o en un índice. Esto ha generado confusiones a nivel de los usuarios, las cuales se han incrementado cuando se ha encontrado conflictos aparentes entre los EPD provenientes de los análisis genéticos y los EPD provenientes de las evaluaciones genéticas poblacionales tradicionales. La alternativa más atractiva, y que se está implementando a nivel de diferentes sociedades de criadores es el de combinar ambos datos en uno solo.

El Hereford uruguayo en este cambio tecnológico

El desafío sigue siendo el estimar correctamente el efecto de los SNP, con la diferencia de que ahora hay cientos de miles de marcadores a estimar simultáneamente. Se están desarrollando a nivel internacional metodologías y programas informáticos y estadísticos para poder analizar este tipo de información, como las desarrolladas por el Dr. Misztal de la Universidad de Georgia (Aguilar *et al.* 2010). Otro desafío ya más difícil de superar es la necesidad de disponer de poblaciones con un gran número de animales con genotipos e información ya sea de EPD o de fenotipos de interés pero que son difíciles de medir por una serie de limitantes de medición (canal, calidad de carne, eficiencia de conversión, reproducción, enfermedades, etc.). Hace unos años, se estimaba que un tamaño adecuado de éstas poblaciones rondaban los 600 a 800 animales en el caso de bovinos para carne. En la actualidad, se está hablando de miles, e inclusive en esos casos, es indispensable realizar validaciones en otras poblaciones.

El costo del genotipado es una limitante para poder tener grandes poblaciones, sin embargo, empieza a ser limitante el disponer de gran número de animales con la información valiosa sobre la cual estudiar los efectos deseados. En caso de que sean los EPD, es necesario contar con un número importante de padres evaluados con muchos hijos.

A tales efectos, la Sociedad de Criadores Hereford del Uruguay, *National Beef Cattle Evaluation Consortium (NBCEC)* y la Asociación Rural del Uruguay, junto con el INIA participan de un proyecto internacional que tiene por objetivo determinar y obtener una población nacional de padres Hereford con EPD con adecuada precisión para participar en un estudio genómico de asociación a realizarse con animales Hereford de Uruguay, junto con sus pares de EEUU, Canadá y Argentina. De esta forma, se logrará disponer de una población de referencia sustancialmente mayor, siendo de esperar mejores resultados tanto para estimar los efectos de los potenciales marcadores, así como para validar los mismos en nuestra población objetivo.

Esta población de referencia ya dispone de un número importante de animales americanos y canadienses genotipados con 50k SNP. Uruguay se incorporará a ésta población, genotipando los 400 padres nacionales con EPD de mayores precisiones. La sociedad de criadores se encuentra actualmente localizando muestras de éstos animales y enviándolas a la Unidad de Biotecnología de INIA Las Brujas donde se realizará la extracción de ADN para su envío posterior a GeneSeek en EEUU para su genotipado por un panel de 50k.

Si los estudios de asociación que se están realizando entre nuestras organizaciones y por el National Beef Cattle Evaluation Consortium con los animales genotipados de éstos cuatro países generan resultados positivos, se podrá contar en el futuro próximo con EPD genómicos o moleculares para la raza Hereford. Se prevé que ésta herramienta podrá mejorar la precisión de las estimaciones genéticas en animales que aún no han tenido hijos y así mejorar aún más las tendencias genéticas observadas.

Consideraciones finales

En la medida que se disponga de un mayor número de animales genotipados con EPD precisos o información fenotípica valiosa (canal, calidad de carne, eficiencia de conversión, reproducción, enfermedades, etc.) seguramente aparecerán otras alternativas de organización entre los diferentes actores, como la que se está participando actualmente. Siempre será importante que estos estudios tengan su correspondiente validación en las condiciones de producción de nuestro País, ya que las poblaciones son diferentes y a su vez van cambiando, por eso es necesaria la acción articulada entre INIA, ARU y la SCHU, para evitar los errores y frustraciones observadas en otros países en la aplicación de esta tecnología revolucionaria de la mejora genética animal

Para poder hacer uso de las potencialidades de la selección genómica es importante mantener la acumulación de información productiva relevante para continuamente poder obtener mejores estimadores de los SNP. A tal efecto es necesario asegurarse el disponer de los SNP propios de cada muestra y no solamente el perfil o la traducción en un único valor por un lado y por otro lado disponer de una estrategia para asegurarse la mayor cantidad de información sobre las características productivas y económicas de interés. En el caso de nuestro país, tenemos una oportunidad excelente dado la existencia de un sistema generalizado de trazabilidad así como el registro continuo de información de interés productivo a través de las cajas negra en conjunción con los programas de evaluaciones genéticas poblacionales y la actual formación de un banco de ADN.

Este “salto tecnológico” histórico que esta ocurriendo en la mejora genética bovina del Uruguay, es posible por una serie de factores asociados como son el tener una visión compartida de donde están las oportunidades de generar competitividad para la ganadería nacional y la raza Hereford en particular, con actores proactivos a la innovación y con un fuerte trabajo basado en fuertes alianzas estratégicas nacionales e internacionales entre los diferentes actores.

Bibliografía consultada

Aguilar, I., I. Misztal, D. L. Johnson, A. Legarra, S. Tsuruta, and T. J. Lawlor. 2010. Hot topic: A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. *J. Dairy Sci.* 93:743-752.

Garrick, D. J. 2010. The nature, scope and impact of some whole genome analysis in Beef Cattle. WCGALP 2010.

Goddard, M.E, B.J.Hayes and T.H.E Meuwissen, 2010. Genomic Selection in Farm Animal Species- Lessons Learnt and Future Perspectives. *Proc. 9th Wrlld Congr. Genet. Appl. Livest. Prod. Leipzig.*

Johnston, D. L. and Graser, H. U 2010. Estimated gene frequencies of GeneSTAR markers and their size of effects on meat tenderness, marbling, and feed efficiency in temperate and tropical beef cattle breeds across a range of production systems. *J. Anim. Sci.* 2010. 88:1917-1935

Misztal, I. 2006. Challenges of application of marker assisted selection—A review. *Anim. Sci. Pap. Rep.* 24:5–10

National beef cattle evaluation consortium.
<http://www.ansci.cornell.edu/nbcec/ucdavis/Overview.htm>

Thallman, Marc, 2009. Whole Genome Selection.
http://animalscience.ucdavis.edu/animalbiotech/Outreach/Whole_Genome_Selection.pdf
consultado el 14/09/2010.

Van Eenennaam, A.L., Li, J, Thallman, R.M., Quaas, R.L., Dikeman, M.E., Gill, C.A., Franke, D.E. and Thomas, M.G. 2007: Validation of commercial DNA tests for quantitative beef quality traits. *Journal of Animal Science* 85, 891-900.