

## **Haplotipos que afectan la fertilidad y su impacto en los programas de mejoramiento genético del ganado lechero**

Dr. Kent A. Weigel

Profesor y Director, Departamento de Ciencia Lechera  
Universidad de Wisconsin-Madison

5 De agosto de 2011

Las nuevas herramientas en la ciencia de las pruebas genómicas han proporcionado una visión sin precedentes en el funcionamiento interno del genoma del ganado y la relación entre la variación de secuencias de ADN y las diferencias en la conformación, la salud, la fertilidad y el rendimiento del ganado lechero. La selección genética se ha convertido en la selección genómica y los términos como polimorfismo de nucleótido único (SNP), imputación, y haplotipos se han convertido en parte de nuestro vocabulario cotidiano. Muchos de los principales países lecheros han desarrollado grandes poblaciones de referencia de toros y vacas con fenotipos extensivos y genotipos de baja densidad (3 K), de densidad media (50 K) o de alta densidad (777 K). Los datos de estas poblaciones de referencia pueden utilizarse para identificar asociaciones entre las diferencias de secuencia de ADN en diversos lugares del genoma y el rendimiento de estos animales o su progenie para ciertas características tales como producción de leche, profundidad de ubre o fertilidad femenina. Estos "efectos SNP" constituyen la base de los valores genómicos para los acoplamientos, porque son comparados con los genotipos de toros jóvenes y vaquillas para facilitar unas decisiones acertadas de selección entre los animales que son demasiado jóvenes para tener fenotipos propios. La selección genómica ahora es una práctica común y los apareamientos de ganado lechero nunca serán lo mismo.

Debido a que la selección genética ha dado paso a la selección genómica, los científicos, trabajadores de la industria y productores de leche han tenido que reconsiderar la forma en que la información genética es interpretada y utilizada. La Habilidad Predicha de Transmisión (PTA) se usaba originalmente para describir el valor genético de las vacas adultas con registros de producción o a sus hijas con control oficial de producción, y ha sido sustituido por la Habilidad Predicha de Transmisión Genómica (GPTA), que se puede asignar a un ternero recién nacido. La consanguinidad, que antes se calculaba por medio de los pedigrís proporcionados por el ganadero, ahora se calcula por la homocigosis, que puede ser medida por medio de una muestra de ADN. Un analista de sementales que antes llevaba los registros de producción y las listas de las predicciones genéticas, ahora lleva pelo de terneros en sobres (que se mandarán al laboratorio para hacer el análisis de ADN).

No nos encontramos sólo con la tarea de reconsiderar la forma en que la información sobre el genoma completo de un animal es interpretado y utilizado en la selección genómica, sino también la forma en que la información sobre genes específicos, los marcadores genéticos o los segmentos cromosómicos es interpretada y utilizada en las decisiones para lograr el mejoramiento genético. En el pasado, el proceso de identificar genes específicos con efectos adversos sobre la apariencia de un animal, la salud o el rendimiento fue largo y costoso. El éxito se produjo sólo después de muchos años de informes de campo, exámenes veterinarios, apareamientos entre portadores sospechosos y estudios de anormalidades similares en otras

especies que condujo a una comprensión de la condición al nivel biológico, y a un conocimiento sobre su modo de herencia y a una prueba confiable para la identificación de los portadores. La estrategia para el uso de esta información, que puede haber sido razonable considerando nuestro limitado conocimiento del genoma del ganado bovino, normalmente intentaba eliminar la condición eliminando todos los animales portadores o sospechosos de ser portadores. Aún así, muchos se dieron cuenta que el intento de erradicar una condición considerada indeseable a menudo fue acompañada por el sacrificio de muchos animales que podrían haber contribuido significativamente al progreso genético para otras características claves. De hecho, en una discusión sobre el Síndrome de Weaver en Pardo Suizo hace casi dos décadas, un genetista argumentó enérgicamente contra los esfuerzos encaminados a eliminar todos los portadores del gen del Síndrome de Weaver, reconociendo que el valor económico colectivo de su superioridad genética superaba ampliamente los posibles costos asociados con este defecto.

Los tiempos han cambiado y hoy en día reconocemos que las condiciones heredadas no son raras anomalías que ocurren una vez en una década en un puñado de animales genéticamente no aptos. Armado con un conocimiento mucho más profundo de los genomas de ganado y otras especies de animales utilizados para producir alimentos, los científicos creen que es probable que cada individuo lleve varios genes que, si se expresa en forma homocigoto, daría lugar a un fenotipo severamente deteriorado o letal.

Esto nos lleva a un estudio reciente de la investigación de científicos en el Laboratorio de Programas de Mejoramiento Animal del USDA-ARS que, junto con sus colegas del Laboratorio del Genoma Funcional Bovinos del USDA-ARS, quienes están a la vanguardia de la investigación genómica en ganado lechero. En este estudio, VanRaden y colegas (2011) describen un método para utilizar genotipos de la prueba de 50,000 SNP para identificar regiones del genoma que pueden estar asociados con la concepción fallida o pérdida embrionaria en ganado lechero. Este enfoque comienza con la conversión de genotipos SNP, que representan el número de alelos de una forma particular (A, T, C o G) en un lugar determinado en el genoma, a haplotipos, que representan las cadenas de alelos SNP adyacentes que se heredan juntos como un grupo del padre o de la madre. Por ejemplo, el genotipo SNP de un animal en algún punto del genoma podría ser 0, 1 o 2, correspondiente al número de copias del alelo "A" que fueron heredadas de sus padres. Por otra parte, el haplotipo de un animal en una pequeña región del genoma podría ser "aatccatcgttgacg" de su padre y "tatccgattcaaagc" de su madre. Miles de diferentes haplotipos están representados en cada cromosoma, y los científicos utilizando un software de computador avanzado pueden seguir la herencia de estos haplotipos a través de generaciones en el pedigrí de los animales. Los marcadores SNP que componen estos haplotipos no están en los genes, y cambios en el genotipo SNP o haplotipo no causan directamente cambios en el fenotipo. Sin embargo, estos marcadores están espaciados uniformemente a lo largo del genoma y entre ellos están los genes reales que afectan características claves. Debido a que estos marcadores y genes normalmente se heredan juntos, podemos seguir la herencia de diferentes formas (buenas, malas o neutras) del gen al hacer un seguimiento de la herencia del marcador correspondiente.

Los haplotipos pueden tener efectos positivos, neutros o negativos en cualquier característica, dependiendo de los genes que se encuentran dentro de una región cromosómica y los efectos

que tienen los cambios en la secuencia de ADN dentro de estos genes en los procesos biológicos subyacentes a cada característica. En un proyecto anterior en el mismo laboratorio, Cole (2011) mostró que un animal hipotético con haplotipos favorables en cada ubicación en el genoma tendría un valor en el acoplamiento 3.5 veces mayor que el mejor animal vivo hoy en día---un resultado que demoraría 77 años para lograr a través de la selección genética. Obviamente ningún animal tendrá todos los haplotipos favorables, así que en la práctica intentamos seleccionar toros y vacas que han heredado más haplotipos buenos que malos. Por ejemplo, al seleccionar animales con mérito genético superior para la producción de proteína, nosotros podríamos elegir uno de los que tiene dos tercios de los haplotipos favorables y un tercio desfavorables. Debido a que estamos intentando mejorar simultáneamente varias características, podríamos elegir un animal con muchos haplotipos favorables para la producción de la proteína, pero menos haplotipos favorables para la profundidad de la ubre. Con el tiempo, este proceso de selección equilibrada aumenta la frecuencia de haplotipos favorables y los genes que se heredan con ellos, y se mejora el rendimiento de la población.

En un estudio de VanRaden y otros (2011), los haplotipos representaron cadenas de 17 a 74 marcadores SNP consecutivos en varias localidades del genoma. Se incluyeron más de 75.000 animales Holstein, Jersey y Pardo Suizo que habían sido genómicamente evaluados con la prueba de 50,000 SNPs, y el objetivo fue identificar haplotipos que nunca se encuentran en un estado homocigoto (homocigoto significa que el mismo haplotipo fue heredado del padre y de la madre). Hay muchos haplotipos raros y uno no esperaría encontrar un animal con dos copias, pero en este estudio, los científicos descubrieron varios haplotipos que eran comunes en la población pero no en un estado homocigoto, incluso cuando se encontraban en el lado materno y paterno del pedigrí. Luego compararon la tasa de concepción para los apareamientos en los cuales el padre y el abuelo materno llevaban el mismo haplotipo, con otros apareamientos en la base de datos nacional. Se identificaron cinco haplotipos que faltaban en el estado homocigoto y fueron asociados con una tasa de concepción por debajo de la media y una tasa de no retorno a 60 días también por debajo de la media. Repitieron este análisis para la tasa de mortinato y no se encontraron diferencias. Basado en esta evidencia, los autores concluyeron que habían identificado a cinco "haplotipos que afectan la fertilidad," uno en Pardo Suizo, tres en Holstein y otro en Jersey. Los genes específicos ubicados en estas regiones cromosómicas y sus funciones en vías biológicas relacionadas con la fertilización y el desarrollo de embriones son desconocidos, pero parece que la unión de un óvulo y un espermatozoide llevando haplotipos idénticos se convierte en una concepción fallida o una pérdida embrionaria temprana. Estos haplotipos fueron etiquetados como Pardo Suizo haplotipo 1 (BH1), Holstein haplotipos 1, 2 y 3 (HH1, HH2 y HH3) y Jersey haplotipo 1 (JH1). Este sistema de etiquetado refleja nuestra falta de conocimientos sobre los mecanismos biológicos subyacentes asociados con estos haplotipos, así como nuestra esperanza que se identificarán más haplotipos cada año. A continuación se presenta un resumen de estos haplotipos, incluyendo sus ubicaciones, sus frecuencias entre los animales de América del Norte que han sido genómicamente evaluados a la fecha, efectos estimados sobre la Tasa de Concepción (CR) y la Tasa de No Retorno a 60 días (NR60) cuando se presentan en el padre y abuelo materno y el más antiguo ancestro conocido en el que se encontraron:

Haplotipo	Cromosoma	Frecuencia	Ancestro(s) conocido(s) más antiguo(s)	Impacto en CR	Impacto en NR60
BH1	7	14.0%	West Lawn Stretch Improver	-3.4%	-2.5%
HH1	5	4.5%	Pawnee Farm Arlinda Chief	-3.1%	-1.1%
HH2	1	4.6%	Willowholme Mark Anthony	-3.0%	-1.7%
HH3	8	4.7%	Gray View Skyliner Glendell Arlinda Chief	-3.2%	-3.1%
JH1	15	23.4%	Observer Chocolate Soldier	-3.7%	-3.7%

Porque se trata de haplotipos comunes, se sabe que existen en miles de toros, vacas, novillas y terneros que han sido genómicamente evaluados con el ensayo de 50,000 SNPs. Además, se sospechaba que existían en miles de animales que habían sido genómicamente evaluados con el ensayo de 3,000 SNPs---esta herramienta es 95% tan precisa como el de 50,000 SNPs y puede conducir a resultados no concluyentes para algunos animales. Más importante aún, estos haplotipos son portados por millones de toros, vacas, novillas y terneros alrededor del mundo que no han sido genómicamente evaluados, así como miles de animales que han sido genómicamente evaluados en países que aún no reportan esta información. La ausencia de una evaluación genómica no equivale a la ausencia de estos haplotipos, así como descartar el pedigrí de un animal consanguíneo no lo hace un pedigrí abierto.

El siguiente paso es determinar cómo utilizar eficazmente la información acerca de estos haplotipos, junto con los conocimientos sobre la identidad de los portadores, en los programas de mejoramiento genético. La estrategia de erradicar todos los animales que llevan estos haplotipos no es posible ni deseable. Imagine el progreso genético en la producción lechera, la composición de la leche, la conformación, la salud e incluso la fertilidad que se perderían descartando miles de haplotipos que son favorables para estas características al intentar eliminar los cinco haplotipos antes mencionados que afectan la fertilidad. Un intento de erradicar completamente estos haplotipos no sería diferente a un intento de erradicar todos los haplotipos que conducen a la baja producción de leche, la composición indeseable de la leche, la conformación poco atractiva o la salud no óptima. Si este proceso se llevara a cabo, pronto no tendríamos ningún animal en nuestros programas de mejoramiento, el progreso genético sería muy lento y los consumidores enfrentarían una escasez de productos lácteos. Además, al felicitarnos por haber erradicado un haplotipo desfavorable, otro podría ser descubierto. Por estas razones, las empresas de inseminación artificial no deben eliminar de sus programas los toros sobresalientes probados genómicamente o los toros con pruebas de progenie que llevan estos haplotipos, y los agricultores que tienen vacas, novillas y terneros valiosos con estos haplotipos no deben descartar estos animales ni tener miedo de utilizarlos como reproductores.

Un enfoque más proactivo es utilizar la información sobre los haplotipos indeseables para tomar decisiones informadas sobre los acoplamientos. Hay que tomar dos tipos de decisiones: la selección de los mejores toros y las mejores vacas para servir como padres de la próxima generación y la identificación de las combinaciones óptimas de apareamiento entre estos toros y estas vacas. Con respecto a las decisiones de selección, hay que reconocer que ya existen las evaluaciones nacionales genéticas para la fertilidad del macho, en la forma de la Tasa de Concepción del Semental de Servicio (SCR) y para la fertilidad de la hembra, en la forma de la Tasa de Preñez de las Hijas (DPR). Los toros con estos haplotipos que afectan la fertilidad ya han sido apareados con miles de vacas que poseen los mismos haplotipos. Debido a que el 25% de estos apareamientos resultaron en una concepción fallida o una pérdida embrionaria temprana, esta información se refleja en evaluaciones de SCR más bajas. Los toros con un haplotipo indeseable que es común en la población tendrán una mayor reducción en SCR que los toros con un haplotipo poco común, porque es mayor la probabilidad de que estos toros se apareen con las vacas con el mismo haplotipo. Del mismo modo, los toros Holstein con dos de los cinco haplotipos indeseables tendrán evaluaciones de SCR más bajas que los toros con un solo haplotipo indeseable, porque sus datos incluirán apareamientos fallidos con vacas que tienen uno o ambos haplotipos. El impacto de estos haplotipos en el DPR de un toro es menor que para SCR, debido a que los eventos de apareamiento de sus hijas ocurren una generación más tarde. Un toro con uno de estos haplotipos lo transmitirá a 50% de sus hijas, y ellas lo transmitirán a 25% de sus óvulos. Así que cuando la hija de un toro con BH1, HH1, HH2, HH3 o JH1 es apareada con un toro que se sabe que tiene el mismo haplotipo, 12,5% de los apareamientos terminará en una concepción fallida o una pérdida embrionaria. Una vez más, esta información ya se refleja en la evaluación genética del toro para DPR, y si intentamos evitar comprar semen de toros que llevan estos haplotipos, estaríamos contando dos veces los efectos indeseables.

**El Laboratorio de Programas de Mejoramiento Animal del USDA-ARS habitualmente publica el Índice de Mérito Neto Vitalicio (LNM\$), que pondera cada característica de acuerdo con su valor económico; los toros que llevan BH1, HH1, HH2, HH3 o JH1 ya han sido castigados en LNM\$. La magnitud de este castigo depende de la frecuencia del haplotipo en la raza. Por ejemplo, supongamos que un día abierto extra cuesta \$2, los embriones homocigotos se pierden entre 5 a 10 días de gestación, y 20% de las vacas en la población tienen un determinado haplotipo. Si hacemos 100 apareamientos, 20 serán con vacas con este haplotipo, 10 de sus óvulos llevarán el haplotipo, 5 encontrarán un espermatozoide con el haplotipo y cada una de estas 5 vacas tendrá un aumento de aproximadamente 30 días abiertos. La pérdida económica total para todos los 100 apareamientos será 5 vacas x 30 días por vaca x \$2 dólares al día = \$300 dólares, o aproximadamente \$3 dólares por apareamiento. Ahora supongamos que la evaluación de Mérito Neto Vitalicio de este toro es +\$600 dólares y decidimos comprar semen de otro toro con LNM +\$500 en su lugar--- simplemente perdimos \$97 en nuestro intento de ahorrar \$3. Además, estos \$3 ya se incluyeron en la evaluación de LNM\$ del primer toro.**

Con respecto a las decisiones de apareamiento, esto es donde podemos usar nuestra nueva información poderosamente. Cientos de miles de vacas (tal vez millones) ya se aparean con programas computarizados de apareamiento cada año, con el fin de corregir fallas en su

conformación física y evitar la depresión por consanguinidad en su descendencia. En el ejemplo anterior, el costo del haplotipo indeseable fue \$3 por apareamiento, porque el toro fue apareado con un grupo al azar de vacas cuyos haplotipos eran desconocidos. Si el toro fuera apareado con 100 vacas genómicamente evaluadas y se sabe que llevan el mismo haplotipo, 50 óvulos llevarían el haplotipo, y 25 se encontrarían espermatozoides que causarían una concepción fallida o una pérdida embrionaria temprana, para un costo total de \$1500 o \$15 por apareamiento. Si el toro fuera apareado con 100 hijas de otros toros genómicamente evaluados que llevaban el mismo haplotipo, 50 de estas hijas tendrían el mismo haplotipo, y 25 óvulos llevarían el haplotipo, y 12,5 apareamientos se verán afectados, por un costo total de \$750 dólares o \$7,50 dólares por apareamiento.

Pocas vacas en granjas comerciales han sido genómicamente evaluadas, y por lo tanto rara vez podemos prever el apareamiento de un toro y una vaca que se sabe que llevan el mismo haplotipo. Sin embargo, casi todos los toros cuyo semen se comercializa para la inseminación artificial (IA) han sido genómicamente evaluados, así que normalmente se conocen los genotipos del toro de servicio y el padre de la vaca. Por lo tanto, en rebaños que dependen en gran medida de la IA, es posible prever casi cada apareamiento potencial de una hija de un toro con un determinado haplotipo indeseable a un toro de servicio con el mismo haplotipo. Ahora, las casas de inseminación y las Asociaciones de Raza están modificando sus programas de apareamiento para incluir un ajuste por la pérdida económica aproximada asociada con los toros de servicio que son portadores de BH1, HH1, HH2, HH3 o JH1 y son apareados con vacas genómicamente evaluadas (o hijas de toros genómicamente evaluados que llevan el mismo haplotipo). A medida que aprendamos más acerca de estas condiciones, podemos calcular estimaciones precisas de los costos reales cuando cada haplotipo se expresa en el estado homocigoto.

### **Puntos para llevar a casa**

- 1) El término "haplotipo" se refiere a un grupo de marcadores SNP que se encuentran en posiciones adyacentes en el cromosoma y normalmente se heredan juntos.**
- 2) Las herramientas genómicas modernas se han utilizado para identificar miles de haplotipos en cada cromosoma, y cada uno tiene una asociación positiva, neutral o negativa con la producción, la conformación, la salud y la fertilidad.**
- 3) Los científicos han identificado cinco haplotipos que no han sido encontrados en estado homocigoto en animales genómicamente evaluados y tienen un efecto negativo sobre la tasa de concepción cuando se encuentran en el padre y abuelo materno.**
- 4) Los genes exactos y sus funciones biológicas subyacentes en la fertilización y el desarrollo del embrión son desconocidos, pero se supone que el resultado de heredar el mismo haplotipo de ambos padres es una concepción fallida o una pérdida embrionaria temprana.**
- 5) El enfoque tradicional de intentar erradicar cada animal con un haplotipo indeseable no se recomienda debido a su impacto económico, y no es práctico dada la probabilidad de que se encontrarán muchos haplotipos más indeseables.**

**6) El impacto de estos haplotipos ya se refleja en las evaluaciones publicadas para la Tasa de Concepción del Toro (SCR) y la Tasa de Preñez de las Hijas (DPR), así como el Índice de Mérito Neto Vitalicio (LNM\$).**

**7) Los productores no deben evitar el uso de toros con estos haplotipos ni sacrificar vacas, novillas y terneros que son portadores, porque esto dará lugar a pérdidas económicas significativas en otras características importantes.**

**8) Los programas de apareamiento computarizados ofrecen una solución simple y barata para evitar apareamientos afectados, así que los productores deben utilizar estos programas y realizar un seguimiento estricto de las recomendaciones de apareamiento.**

### Referencias

Cole, J. B. y P. M. VanRaden. 2011. Uso de haplotipos para estimar los efectos de muestreo mendeliano y límites de la selección. *Journal of Animal Breeding and Genetics* (doi:10.1111/j.1439-0388.2011.00922.x).

VanRaden, P. M., K. M. Olson, D. J. Null y J. L. Hutchison. 2011. Detección de efectos recesivos sobre fertilidad y mortinato por ausencia de haplotipos homocigoto. *Journal of Dairy Science* (en revisión).