

¿Por qué era y es importante poner atención a la consanguinidad?

# La genómica ayuda a detectar problemas y a evitarlos



Los programas de mejora genética tratan de identificar a los animales portadores de los genes más interesantes para la mejora de la rentabilidad de las explotaciones. Una vez conocidos, para obtener progreso genético tratamos de favorecer que esos genes pasen a la siguiente generación usando a los animales que los portan como reproductores, optimizar este progreso implica el uso masivo de los mejores animales. Ir acumulando estos genes interesantes implica obviamente aumentar la consanguinidad.

Llevar control del nivel de parentesco a la hora de diseñar los acoplamientos ha sido siempre una preocupación para todo ganadero. Los argumentos para tener cuidado con este tema han sido evitar la denominada depresión por consanguinidad, que afecta a algunos caracteres de importancia, especialmente se detectan estos efectos en aquellas características relacionadas con la reproducción. Además, los problemas más fácilmente identificables han sido la aparición de enfermedades de origen genético asociadas a genes recesivos.

En relación con estos últimos, a lo largo de la historia se han ido describiendo diferentes enfermedades como el BLAD, BRACHYSPINA, CVM... Más recientemente y como comentábamos en el número 199 de la revista, el genotipado masivo de la población ha permitido descubrir nuevos caracteres recesivos que se engloban en los denominados Haplotipos que afecta a la fertilidad. Recordemos que se trata de secuencias concretas del genoma que siendo frecuentes en la población, no se encuentran en homocigosis (la misma secuencia en el cromosoma de origen paterno y en el de origen materno) en ningún individuo. Y esto es debido a que los embriones homocigóticos con esta secuencia no llegan a desarrollarse plenamente y se interrumpe la gestación.

## Nuevo haplotipo que afecta a la supervivencia de las terneras

Gracias a la genómica se puede conocer por tanto que regiones son las problemáticas y centrar el control de la consanguinidad en esas zonas. Hoy presentamos un ejemplo que ha recibido una gran atención desde que se presentase en la última reunión de Interbull a mediados del pasado Julio (Kipp et al, 2015). Se trata del denominado haplotipo HDC que a diferencia de los haplotipos de los que hablábamos previamente no está relacionado con muertes embrionarias, sino que los animales nacen sanos pero mueren a los pocos meses. Esta diferencia hace mucho más difícil descubrir el problema y le da aún más valor a los siste-

mas de recogida de información en graja. Gracias a ellos se ha podido evolucionar hasta donde nos encontramos y cada día tenemos más ejemplos de porqué sigue siendo el factor clave para asegurar la mejora genética en el futuro. La historia de este descubrimiento es realmente interesante:

En una granja Alemana se dieron casos de muerte de terneros de algunas semanas o meses tras sufrir diarreas que no era posible controlar. A la ganadera le gustaba conocer la genealogía de sus animales y empezó a indagar sobre los orígenes de los animales que sufrían esta enfermedad, se dio cuenta de la presencia de Storm en la mayoría de ellas y de que solía aparecer en más de un caso. Posteriormente en otra ganadería donde se detectó el mismo problema se confirmó la presencia de este toro en los orígenes paternos y maternos simultáneamente de los animales afectados (Figura 1).

Tras un proceso de investigación con algunos animales afectados se encontró que los animales heterocigóticos (una sola copia) presentaban niveles bajos de colesterol, pero los homocigóticos no y sin él sólo sobreviven unos meses (Tabla 1). En este caso, es igual de malo que para nosotros tener niveles muy altos. A partir de un estudio de asociación (GWAS) se detectó una región del cromosoma 11 muy relacionada con esta patología.

Estudiando la presencia de la secuencia problemática en la población a través de los animales genotipados se observó que esta aumentó desde menos del 1% en el año 2000 a más del 10% a partir de 2010, lo cual no es de extrañar teniendo en cuenta la presencia de Storm en la genealogía de algunos de los sementales más usados a nivel mundial y que han heredado este haplotipo. Entre estos animales se encuentran September, Stormatic, Goldwyn, Titanic, Talent, Mr Burns, Windbrook, Lauthority, Lavanguard, o Ladd-P.

**Figura 1. Imagen de un animal homocigoto al haplotipo HDC son síntomas visibles.**



José Antonio Jiménez. Dpto. Técnico de CONAFE

Se estima que en Alemania nacen unos 3400 animales homocigotos que se verán afectados al año lo que supone unas pérdidas aproximadas de 1.3 millones de Euros que serían fácilmente evitables evitando acoplamiento entre portadores.

Un problema añadido para la identificación de los portadores es que algunos de los animales homocigotos no presentan la enfermedad. La secuencia problemática procede del bisabuelo materno de Storm, Fairlea Royal Mark nacido en 1966, que es a su vez el padre de Mark Anthony, pero este último aunque tiene la misma secuencia de SNPs no es portador del problema, la mutación apareció por tanto en el propio Storm, en su madre Tacy o en su abuela Gail (Figura 2). Por tanto los animales que tienen al menos una copia procedente de Mark Anthony aunque con el análisis genómico aparezcan como homocigotos, realmente no van a presentar la enfermedad.

De esa misma época tenemos al animal Meadow Bridge Inspire ET TL TV y a Nordkap que están en la misma situación que Mark Anthony. Por tanto es necesario un análisis conjunto del genotipo y de la genealogía para determinar si un animal es portador, si tiene riesgo de serlo o si es un falso positivo. Este es un ejemplo más de la importancia de la correcta asignación de paternidades y del mantenimiento de una genealogía fiable de nuestra población.

A partir de las secuencias de genoma completo se ha tratado de encontrar la mutación (que no está en ninguno de los SNPs del 50K) pero de momento no se ha dado con ella.

En la población registrada en CONAFE, el número de descendientes de Storm es de 658.849 con 641.436 vacas ESPH de las cuales tienen a este toro en su genealogía materna y paterna 38448, 8803 ya están dadas de baja, de estas 757 un 8,6% murieron entre los 21 y 180 días de edad, el periodo indicado por los Alemanes. A modo de comparación los descendientes que sólo tienen a Storm una vez y por tanto si la genealogía es correcta estarían libres de la enfermedad y están dados de baja son 234848 de los cuales murieron en ese periodo 8696, un 3,7%.

Obviamente es un factor a tener en cuenta, a partir de Septiembre se calculará el estatus para todos los animales genotipados, se incluirá en la próxima versión del informe de recesivos para aquellos ganaderos que así lo soliciten usando el nuevo formulario disponible en la web de CONAFE y se incorporará al programa de acoplamiento. Como se comentó al principio, esto no es más que trabajar en el control de la consanguinidad directamente sobre las regiones problemáticas, por tanto **no debemos alarmarnos ni rechazar el uso de animales mejorantes por el hecho de ser portadores de este o de problema genético**, el progreso que nos han proporcionado los animales de esta familia, supera con creces este tipo de inconvenientes. Como ya se ha comentado, los problemas que antes se descubren son aquellos que afectan a los mejores toros (porque son los más usados). El mensaje importante es que **gracias a los programas de acoplamiento se puede gestionar esta información y evitar los problemas de forma eficiente**, por supuesto mucho más si las hembras están genotipadas.

#### Análisis de nuestra población.

Una vez recibidos los resultados completos de Alemania se ha definido el haplotipo tratando de diferenciar a los descendientes de Storm de los descendientes de Mark Anthony que teníamos genotipados. Se han analizado 11352 animales que tienen resultado en Alemania, de los cuales 393 fueron identificados como portadores.

**Tabla 1. Comparativa en los niveles de Colesterol y triglicéridos de tres animales con los tres posibles status respecto al haplotipo HDC**

	Colesterol	HDL	LDL	Triglicéridos
Homocigoto	0.17	0.1	<0.02	0.05
Portador	1.53	1.36	0.19	0.16
Libre	2.46	1.85	0.68	0.40

**Figura 2 Genealogía de los animales que tienen el mismo haplotipo (Fuente SINBAD).**

Fairlea Royal Mark	CANM0000299855
Wykholme Dewdrop Gail ET	CANH0003399564
Wykholme Dewdrop Tacy ET BL RF	CANH0004467150
Storm	CANM0005457798
Willowholme Mark Anthony	CANM0000334489
Normac Royal Mistress	CANH0002905964
Meadow Bridge Inspire ET TL TV	ESPM0000028294

**Tabla 2. Comparativa entre la lista distribuida por el VIT (Alemania) y el análisis realizado con los genotipos comunes en CONAFE**

	Alemania		
	Portadores	Libre	Total
Portador confirmado (sólo Storm en genealogía)	202		202
Posible portador (Storm y alguno de los otros toros con el mismo haplotipo pero sin el problema)	126	2	128
Falsos Positivos (Sin Storm en genealogía y con uno de los otros)	13	1	14
Posible portador (Sin ancestro identificado)	10	6	16
Libres	42	10950	10992
Total	351	9	11352

A partir de los genotipos y la genealogía disponible se han encontrado 360 haplotipos iguales al de Storm. De ellos 202 tenían a este toro en la genealogía y no a Mark Anthony o alguno de los otros toros que se comentaron antes. 128 tenían a Storm pero también alguno de los otros por lo que se les consideraría posibles portadores, 14 sólo tenían a Mark Anthony, Inspire o Nordkap y por tanto serían falsos positivos y otros 16 en principio no eran descendientes de ninguno pero se marcarían como posibles portadores (Tabla 2).

Los 202 animales confirmados como portadores coinciden con los resultados distribuidos por Alemania. De los 128 animales posibles portadores 126 han sido declarados en Alemania como portadores mientras que dos aparecen como libres, los Falsos Positivos 13 han sido catalogados como portadores en Alemania y uno como libre y de los 16 en los que no aparece ningún ancestro de los evaluados 10 están marcados como portadores en Alemania y 6 como libres.

De los 42 animales positivos en Alemania que no se identifican con el haplotipo definido por CONAFE 15 animales presentan a Storm en la genealogía mientras que el resto serían posibles portadores o falsos positivos.

Del listado de 202 portadores confirmados los toros nacionales con más hijas serían Bos Emerson Ginebre ET, Badiola Megano y Tejos Havadu Talon ET.

#### Para Recordar

Como conclusión, queda una vez más demostrado como las nuevas herramientas que tenemos a nuestro alcance como son el genotipado de las terneras, incluyendo la información de recesivos y el uso de programas de acoplamiento adecuados nos permitirán solventar una parte importante de los problemas relacionados con el incremento inevitable del nivel de consanguinidad de la población.

#### Bibliografía:

S. Kipp, D. Segelke, S. Schierenbeck, F. Reinhardt, R Reents, C. Wurmser, H. Pausch, R. Fries, G. Thaller, J. Tetens, J. Pott, M. Piechotta, W. Grünberg. 2015. A new Holstein Haplotype affecting calf survival. Interbull Meeting 11/07/2015 Orlando, FL, USA.