

Hablamos de selección genómica II

¿Cómo se calculan los índices genómicos?

La valoración genómica va a ser la valoración estándar del futuro sin lugar a dudas. La incorporación de la información genómica a los procesos de evaluación genética ya es un hecho en más de 10 países, y en vías de incorporarse en muchos más, como es el caso de España. A la necesidad de que haya un sistema de recogida de información fenotípica, sea de caracteres productivos, o de morfología, o de salud, o de fertilidad, etc y un libro de registro de genealogías para que haya una evaluación genética en un país determinado, se le ha sumado la necesidad de crear una base de datos genómicos que incorpore la información de los distintos SNPs de cada animal genotipado, sea hembra o macho, para calcular su índice genómico en la base de dicho país.



En 2009, después de la primera evaluación genómica en Norte América, se creó una gran expectativa con la salida al mercado de los llamados "toros genómicos", que son toros con prueba basada en el índice de pedigrí de sus padres y un Valor Genómico Directo calculado en relación con los polimorfismos de un único nucleótido (SNP) presentes en su genoma. Pero fruto de esa gran expectativa, y de una desinformación que ha podido confundir a algunos, llegó la desilusión y no tardaron mucho en oírse sonidos de descredito y de miedo del nuevo mundo de la genómica. Muchos empezaron a ver algo que no encaja con esos valores genómicos tan altos. Muchas preguntas se hacen en el mundo ganadero hoy en día: ¿de dónde salen estos índices llamados valores genómicos?, ¿cómo se calculan?, ¿hasta dónde puedo fiarme de una prueba de un toro genómico?, ¿hasta cuánto un ganadero, debe pagar por un toro genómico?, ¿cómo hay que utilizar las pruebas genómicas?, ¿qué va a aportar la genómica a nuestro programa de mejora genética? Respuestas a éstas y otras pregun-

tas van a ser el objetivo de este segundo artículo sobre cómo se calcula el valor genómico después de la visión general expuesta en el primer artículo titulado "Hablamos de genómica" publicado en el número anterior de Frisona Española.

1. Cómo se calcula el valor genómico

La valoración genómica que se está haciendo en muchos países para calcular los índices genómicos se desarrolla en varios pasos:

- En el primer paso se genotipa una población de animales con prueba de progenie con cierta fiabilidad, llamada **Población de referencia**.
- En el segundo paso, se estiman los efectos de los SNPs sobre cada carácter en la población de referencia para establecer unas ecuaciones llamadas **Ecuaciones de Predicción**.
- En el tercer paso, se predice el Valor Genómico Directo de los animales que no forman parte de la población de referencia, a partir de las ecuaciones de predicción y el genotipo de dichos animales.
- En el cuarto y último paso se combina el valor genómico directo con el índice de pedigrí o el índice genético tradicional para formar lo que se suele llamar **Índice Genómico**.

Actualmente hay trabajos de investigación que intentan hacer los tres últimos pasos en uno solo, sin embargo el alto coste computacional que supone mezclar las relaciones de parentesco tradicionales con las relaciones genómicas hace que no sea tarea fácil. La asociación de Holstein USA planea adoptar este método para las evaluaciones de tipo en el año 2011.

Población de referencia:

Se llama población de referencia a los animales con pruebas de descendencia y bastante fiabilidad, genotipados y utilizados para estimar los efectos de los SNP's. Estos animales pueden ser nacionales o extranjeros, con pruebas nacionales o pruebas Mace.

En la mayoría de los países, solo incluyen machos en la población de referencia, pero no se descarta incluir hembras en el futuro. Cuantos más animales haya en la población de referencia, más exactas son las ecuaciones de predicción y, por lo tanto, más fiables son los valores genómicos predichos con ellas. Por ello, hay actualmente muchos movimientos de colaboración para intercambiar genotipos y/o de unión entre países para formar la población de referencia más amplia posible. A principios del 2009, se unieron Estados Unidos y Ca-

nadá para formar el Consorcio Norteamericano con una población de referencia única inicial con más de 9.000 animales genotipados. Más tarde, en otoño del mismo año, se unieron Alemania, Francia, Holanda y los tres países nórdicos Finlandia, Suecia y Dinamarca para formar Eurogenomics con una población de referencia inicial de 16.000 animales genotipados. Los países de Eurogenomics han aumentado la fiabilidad de sus pruebas genómicas en 11% en media, al juntar sus poblaciones de referencia. Cuanto más conectados las poblaciones de distintos países, más beneficio consiguen al intercambiar animales genotipados para ampliar sus poblaciones de referencia.

Ecuaciones de predicción:

Las ecuaciones de predicción se calculan mediante regresiones lineales o no-lineales de las pruebas nacionales o internacionales (Pruebas Mace en la escala de cada país) de todos los animales de la población de referencia para cada carácter sobre cada SNP en un análisis conjunto.

Antes de utilizar las pruebas, hay que dereglarlas. Eso se hace, restándoles la información con la que han contribuido los padres de cada animal a su valor genético y ponderando el resultado con la fiabilidad de la prueba.

El modelo o la metodología que se utiliza para calcular el efecto de los SNPs varía de un país a otro. En los últimos años se han desarrollado muchos métodos o modelos para definir las ecuaciones de predicción. La principal diferencia entre ellos reside en cómo tratar la varianza de los efectos de los SNPs. No existe un acuerdo claro respecto a cuál es el mejor método o modelo.

Aunque el concepto estadístico es el mismo –relacionar el mérito genético ya contrastado en una población de animales con prueba de descendencia con los marcadores genéticos llamados SNPs– la forma de enfocarlo es distinta. Con población de referencia muy grande los distintos métodos dan resultados parecidos.

La mayoría de los SNPs tienen efectos pequeños (Gráfico 1). Los SNPs con mayor efecto sobre producción de leche y grasa están localizados en el cromosoma 14, muy relacionados con el gen DGAT1 encontrado por Grisart y col. en el 2004.

Valor Genómico Directo:

El Valor Genómico Directo (VGD) se calcula sumando el efecto del genotipo de cada SNP presente en el genoma de cada animal.

El gráfico 1 muestra un ejemplo de los efectos de cada SNP presente en cada cromosoma y cómo se va sumando el efecto de cada SNP para calcular el Valor Genómico Directo

Van Raden y col (2009) en Estados Unidos, utilizan la teoría del índice de selección ponderando cada fuente de información con su fiabilidad para obtener el índice genómico, mientras Ducrocq y Liu (2009) sugieren suponer que cada valor es un carácter distinto y hacer una evaluación multi-carácter.

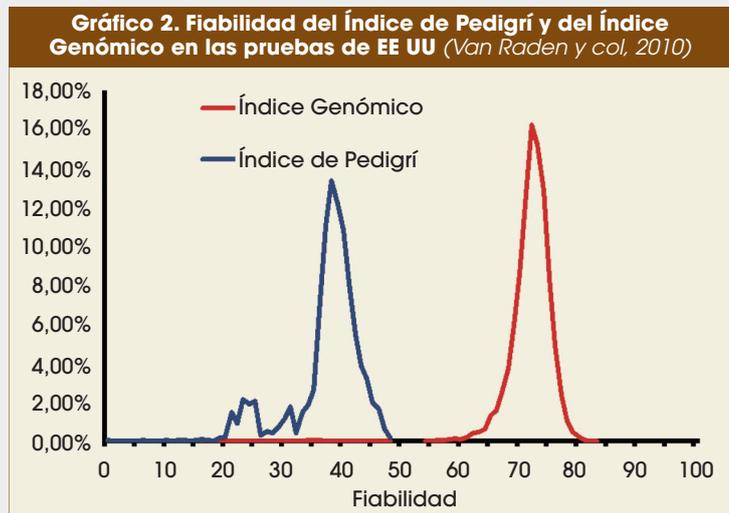
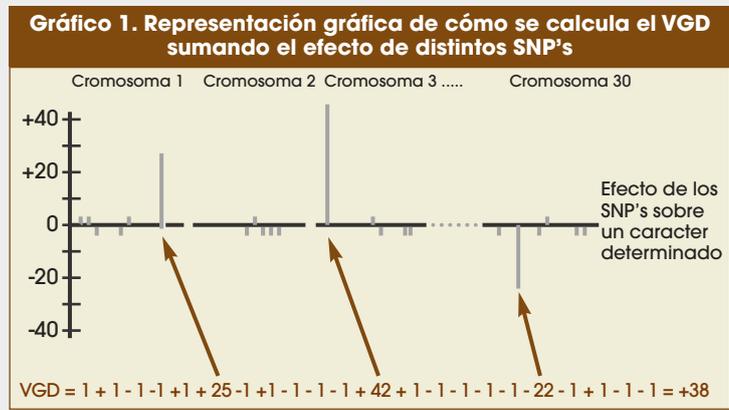
Índice Genómico:

El índice genómico combina el Valor Genómico Directo con el índice de pedigrí o el índice genético tradicional.

2. Fiabilidad del valor genómico

Muchos se preguntan hasta qué punto son fiables los índices genómicos. La respuesta es muy sencilla, hasta el punto que lo permite la fiabilidad de ese índice genómico. Una fiabilidad del 60 al 70%, que es la fiabilidad media de los trabajos publicados hasta ahora en los países en los cuales hay evaluaciones genómicas en marcha, indica que tenemos una fiabilidad equivalente a una prueba de descendencia de un animal con más o menos 10 hijas. Antes utilizábamos toros en prueba con un índice de pedigrí que sabemos que tienen una fiabilidad media del 35%. Ahora, aparte de esa información que nos aporta el valor genético de los padres, añadimos otra información obtenida del propio animal, que le diferencia de sus hermanos completos y nos da un indicador de cómo ha sido agraciado dicho animal con respecto a sus hermanos a la hora de heredar una parte u otra del genoma de sus padres. Pero no deja de ser una prueba que podemos catalogar todavía como prueba de baja fiabilidad. De media, la genómica hace más creíbles los índices genéticos de los animales jóvenes, porque están más correlacionados con sus méritos verdaderos que los índices de pedigrí. Pero eso no impide que por un animal en concreto, su valor genómico sea muy distinto de su prueba por descendencia, por eso hablamos de fiabilidad al 70% y no una fiabilidad al 100%.

El Gráfico 2 muestra la distribución de las fiabilidades del índice de pedigrí y del índice genómico para el NM (*Net Merit*) en las pruebas americanas. Los animales tienen una fiabilidad para el índice de pedigrí que varía entre 20 y 48%, mientras que para el índice genómico varía entre el 65 y 78%.



¿Cómo se calculan los índices genómicos?

La fiabilidad del valor genómico se mide como la correlación al cuadrado entre el valor genómico directo y el valor genético estimado por prueba de descendencia sobre una parte de la población de referencia reservada inicialmente para un proceso llamado validación cruzada. Dicho proceso comprueba la exactitud de las ecuaciones de predicción para calcular el Valor Genómico Directo.

La fiabilidad de la valoración genómica depende de muchos factores:

- El tamaño de la población de referencia
- La heredabilidad del carácter
- El número de SNPs utilizados para la predicción
- La metodología utilizada para estimar los efectos de los SNPs

Para obtener mayor fiabilidad para caracteres de baja heredabilidad es muy importante tener muchos animales en la población de referencia. El factor limitante sobre el cual se puede actuar para mejorar la fiabilidad de las pruebas genómicas es el tamaño de la población de referencia.

Otro factor sobre el que se puede actuar para mejorar la fiabilidad de las pruebas genómicas es el número de SNPs utilizados para estimar las ecuaciones de predicción. Van Raden y col. en 2010, concluyen en un trabajo de simulación que el uso de chip de alta densidad para genotipar la población de referencia mejora la fiabilidad de la valoración genómica. Dicha mejora se hace más evidente cuantos más animales hay en la población de referencia. Por ello, han sacado al mercado, primero Illumina luego Affymetrix, chips llamados chips HD o chips de 700K, que aportan información sobre un número de SNPs, más de 10 veces mayor, que el chip de 50K utilizado inicialmente en el genotipado de las poblaciones de referencia en vacuno de leche.

3. El uso de toros con prueba de descendencia

A la pregunta de si vamos a seguir utilizando toros probados a partir de los datos de sus hijas, la respuesta es rotundamente sí. El valor genómico directo predice el mérito genético con una cierta fiabilidad que se irá matizando a medida que el animal vaya teniendo hijas y la información de esas hijas se vaya incorporando a la evaluación genética de dicho animal. Un animal con prueba calculada a partir de los datos de sus hijas y con una fiabilidad superior al 85% es un valor seguro en el cual nuestro riesgo es mínimo y tenemos que seguir inseminando una gran parte de nuestras vacas con toros de este tipo, igual algo menos

que antes. Pero nuestra exigencia con estos animales debe ser mayor. No olvidemos que son animales relativamente mayores y por lo tanto es una genética antigua; si vamos a gastar en comprar semen de toros probados deben ser realmente animales de élite que pertenezcan a un percentil muy alto. Que merezca la pena gastar el dinero desembolsado por la seguridad que nos aporte.

Esta información, la tenemos que tener presente cuando compramos semen de toros con prueba genómica. Es evidente, que el precio va ser algo más caro que el tradicional toro en prueba, pero en ningún momento hay que pagar por un toro genómico un precio comparable al de un toro probado. Es importante también diversificar, nunca utilizar un toro con prueba genómica de forma masiva en una ganadería, por muy buena que sea su prueba genómica.

4. El valor genómico de las hembras

La evaluación genómica, no solo aporta información sobre el mérito genético de los machos a una edad temprana con una fiabilidad interesante, sino que también nos permite tener el valor genómico de las hembras genotipadas con una fiabilidad que supera el 50% nada más nacer. Dicho valor supera claramente la fiabilidad del índice de pedigrí de las novillas utilizado hasta ahora. La prueba genómica de las vacas sigue siendo más informativa, aunque la vaca haya tenido su primera lactación. Hay países, como es el caso de Canadá, que han implementado el genotipado masivo de las hembras con el chip de baja densidad, el de 3K, una opción menos costosa que el genotipado estándar a 50k y permite tener un índice genómico para las novillas a una edad muy temprana, sin perder mucha precisión.

El índice genómico de las hembras, que combina el índice de pedigrí con el valor genómico directo, es un criterio mucho más preciso para seleccionar las terneras que van a ser las madres de la siguiente generación tanto de machos como de hembras. El peso relativo del Valor Genómico Directo y el índice de pedigrí en el Índice genómico calculado en Canadá, es del 65 y el 35% respectivamente. A medida que el animal vaya teniendo más información propia, la contribución del valor genómico directo en el índice genómico va disminuyendo y va aumentando el peso del valor genético tradicional.

Además de ser un criterio más preciso para seleccionar las madres de la siguiente generación, el índice genómico de las hembras optimiza más los programas de acoplamiento, al dotarlos con información fiable a una edad muy temprana, a la hora de buscar el toro idóneo para cada novilla.

