

La selección genómica aplicada a un programa de mejora en vacuno de leche

Introducción

El presente y el futuro de la mejora genética del vacuno de leche pasa sin duda por la selección genómica. Las modernas tecnologías de secuenciación y genotipado del ADN nos permiten conocer miles e incluso millones de variantes a lo largo del genoma de los animales. Estas variaciones son responsables de que unos animales sean más o menos productivos, tengan mejor o peor conformación, y sean más o menos resistentes a determinadas enfermedades. El reto está en saber identificar y asociar cuales de estas variantes están asociadas a cada uno de los caracteres, y cual es su efecto sobre ellos. La suma de estos efectos para un determinado carácter es lo que se llama el **valor genómico directo** (VGD).

Beneficios de la selección genómica

El VGD tiene unas características que lo hacen atractivo frente a los índices de pedigrí tradicionales:

- Puede conocerse al inicio de la vida de los animales. Sólo se requiere recoger una muestra biológica del animal (p.ej. pelo, sangre), genotiparla con los chips o plataformas de genotipado disponibles e incorporar el genotipo resultante en un proceso de evaluación genómica.
- Permite distinguir entre hermanos completos, los cuales comparten mismo padre y misma madre y por tanto mismo índice de pedigrí. Sin embargo sabemos que el ADN de estos individuos es diferente y con la información genómica podemos establecer esas diferencias a edades tempranas antes de una prueba de progenie.
- Su fiabilidad es mayor que la de los índices de pedigrí. El riesgo de que la prueba de progenie del animal sea muy diferente al VGD al nacimiento existe, pero es un riesgo menor que el asumido con el índice de pedigrí.

Estas propiedades tienen importantes implicaciones en un programa de mejora genética en vacuno lechero tanto en toros como en vacas:

1. Se aumenta la fiabilidad de las pruebas de los animales jóvenes (del 35% de fiabilidad del ín-

dice de pedigrí al 65% de media con valoración genómica) (Tabla 1).

2. Se pueden tomar decisiones de selección y reposición a edades más tempranas, utilizando animales más jóvenes como padres y madres de sementales.
3. Hay un mayor número de animales candidatos a futuros sementales y madres de sementales, al aumentarse el número de familias que pueden seleccionarse como candidatos a ser genotipados.
4. El progreso genético anual podría aumentar considerablemente si las valoraciones genómicas se utilizan adecuadamente. Para ello es necesario realizar valoraciones genómicas continuas.
5. Es posible un mejor control de la complementariedad y la consanguinidad a partir de apareamientos genómicos.
6. Se reduce el error de asignación de paternidades, aumentando la fiabilidad de las pruebas.

Tabla 1. Correlación del índice de pedigrí y la prueba genómica con la prueba de progenie real para varios caracteres (Valoraciones USA 2009). Valores más próximos a 1 son deseables.

	Índice de pedigrí	Prueba genómica
Leche	0.44	0.63
Grasa	0.54	0.70
Proteína	0.48	0.63
RCS	0.38	0.53
Fertilidad	0.21	0.34

Utilización de la selección genómica

En estos momentos la utilización de la información genómica es aún limitada. En aquellos países en los que se está implementando selección genómica (p.ej. Estados Unidos, Canadá, Nueva Zelanda, Holanda) se han genotipado principalmente machos y algunas vacas madres de sementales. Con el genotipo de estos animales y los datos del control de rendimientos se realiza la valoración genómica y se puede predecir el valor genómico del resto de animales que se genotipen. Esta primera población genotipada es lo que se conoce como **población de referencia**, y tiene una gran importancia en la selección genómica. La fiabilidad de los VGD, la utilidad de la selección genómica, y las po-

O. González Recio¹, J.A. Jiménez-Montero² y R. Alenda²

¹ Dpto. Mejora Genética Animal. INIA.

² Dpto. Producción Animal. E.T.S.I. Agrónomos. UPM.

sibilidades de futuro dependen en gran medida de estos animales. Una población de referencia óptima debería cumplir las siguientes características:

- Debe tener un tamaño elevado (entre 2000 y 4000 individuos). Los caracteres de baja heredabilidad (ej., fertilidad) necesitan una población de referencia mayor para obtener la misma fiabilidad que los de alta heredabilidad (ej., proteína).
- Los genotipos de estos animales deben realizarse con el chip más completo posible (genotipado de alta densidad).
- Los animales incluidos deben ser los progenitores más cercanos y los más representativos de la población sobre la cual queremos predecir los VGD.
- Debe incluir los animales con mayor y menor mérito genético, para aumentar la fiabilidad de las predicciones (Jiménez-Montero et al., 2010).
- Se debe disponer de información completa y detallada de sus características productivas y las de su descendencia, lo que confiere una importancia aún mayor al control de rendimientos.

La población de referencia debe evolucionar con el paso de las generaciones, a medida que se va obteniendo progreso genético y nuevos animales empiezan a dejar más descendencia en la población y son más representativos. Por ello, **el control de rendimientos y las pruebas de progenie de los sementales seguirán manteniendo una gran importancia en las próximas décadas.**

De modo que tenemos dos tipos de valores genómicos directos: los de los animales incluidos en la población de referencia, y los de los animales no incluidos en la población de referencia, a la cual llamaremos **población de predicción**. En el primer caso, los valores genómicos son igual o poco más fiables que los valores genéticos tradicionales (al menos con el conocimiento actual).

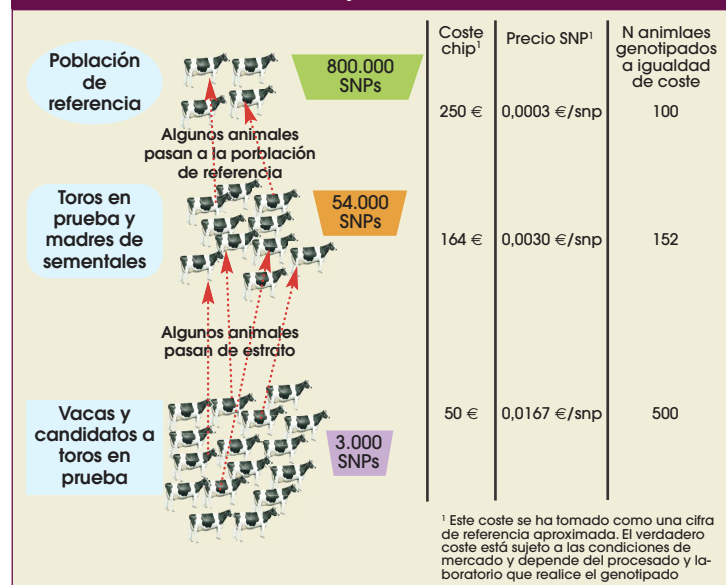
El VGD de los animales fuera de la población de referencia tendrá una fiabilidad bastante mayor que el índice de pedigrí, pero sin llegar a la fiabilidad de una prueba de progenie en caracteres de media-alta heredabilidad. Sin embargo, el VGD tiene una fiabilidad similar a una prueba de 60-70 hijas para caracteres de baja heredabilidad (ej., recuento de células somáticas, días abiertos) Por ello puede ser conveniente combinar la prueba genómica y la prueba tradicional. La población de predicción puede incluir a cualquier animal que se genotipe, siendo en la práctica cualquier ternero/a, novillo/a, vaca o toro de la población. Como el genotipado de toda la población es aun demasiado caro es necesario establecer estrategias que maximicen la exactitud de los VGD de la población de predicción a un menor coste. La reducción del coste de genotipado pasa actualmente por reducir el número de SNPs a conocer en los individuos. Un

chip de alta densidad (700.000 SNPs) puede costar entre 250-350 euros, mientras que uno de baja densidad (3.000 SNPs) estaría entre los 30-50 euros. Las estrategias de reducción del número de SNPs son principalmente dos:

- Selección de SNPs informativos, asociados a genes involucrados en la expresión fenotípica del carácter. Esta estrategia tiene altas fiabilidades carácter por carácter (Weigel et al., 2009), pero tiene la desventaja de necesitar chips específicos para cada carácter.
- Eliminación del genotipado de SNPs cada cierto intervalo, que serán imputados posteriormente de manera estadística, en lugar de bioquímica. Esta estrategia esta ganando aceptación y protagonismo para reducir costes de genotipado en la población de predicción (Weigel et al., 2010).

Una vez que se pongan a punto estas estrategias, se podrá genotipar un mayor número de animales con el mismo presupuesto, para alcanzar fiabilidades que se acerquen a las obtenidas con los chips de alta densidad (Figura 1). Es necesario recordar que estas estrategias no son validas para la población de referencia, **la cual debe genotiparse con la mayor densidad de SNPs posibles.** Es fácil intuir que algunos animales de la población de predicción pasarán en algún momento de su vida a la población de referencia.

Figura 1. Posible estrategia de genotipado en la población de vacuno de leche para reducir su coste.



Importancia del control de rendimientos

El vacuno lechero destaca a nivel mundial por la exhaustiva y amplia cantidad de información que recoge. Esta organización de la información ha

DEFINICIONES

- **Valor genómico directo (VGD):** Es aquel que se obtiene a partir de los genotipos de los animales, sin tener en cuenta la matriz de parentesco. Además este valor no está ponderado con el valor genético obtenido de las valoraciones genéticas usando el BLUP tradicional.
- **Población de referencia:** El conjunto de animales que son genotipados en la primera etapa de la selección genómica, y que sirven para establecer las ecuaciones de referencia. Esta población es de vital importancia, y la calidad de la misma afectará a la fiabilidad de las predicciones de los ani-

males del resto de la población.

- **Población de predicción:** el conjunto de animales que no pertenecen a la población de referencia pero si tienen genotipo. En general está formada por animales sobre los cuales hay un especial interés por saber su valor genómico directo (machos jóvenes, candidatas a madres de sementales, vacas).
- **Acoplamiento genómico:** uso de la información genómica individual de los animales de un acoplamiento para determinar cual es el macho que mejor combina con una determinada hembra para los diferentes caracteres de interés.

La selección genómica

hecho posible, entre otros factores, que la selección genómica tenga mayor importancia en vacuno de leche que en otras especies, así como una aplicación más inmediata. Con la selección genómica, la importancia de la recogida de información se hace aún más evidente, y se pone de manifiesto la necesidad de completar y mejorar la toma de datos en los controles de rendimientos. Por un lado es necesario sistematizar la recogida de información para nuevos caracteres (enfermedades, eficiencia productiva, fertilidad, etc) que actualmente no se registran de forma sistemática.

Esta información es necesaria para poder conocer que regiones del genoma son las que están asociadas a los caracteres de interés por los que se va a seleccionar genómicamente. Es decir, los centros de cálculo necesitan esta información para saber que SNPs, de entre los miles que podemos conocer con los chips de genotipado, están asociados a cada carácter. Es necesario resaltar en este punto que sin control de rendimientos no es posible hacer selección genómica o bien su potencial se ve sensiblemente reducido. La genómica debe ir unida a lo que se ha denominado como 'fenómica', entendida como grandes cantidades de información fenotípica sobre los caracteres que nos interesa seleccionar.

Es necesario que la recogida de esta información sea lo más fiable y detallada posible. Se debe poner énfasis en obtener una información de calidad sobre las fechas de cubrición, partos y bajas, motivos de desecho, tratamientos y diagnóstico de enfermedades.

En resumen, la información recogida en el control de rendimientos debe ser fiable y de calidad, y además debe fluir de forma rápida y eficaz entre todos los integrantes del sistema, desde la información que se genera en las granjas, hasta los valores genómicos que se generan en los centros de cálculo y del cual hacen uso los ganaderos para la toma de decisiones en materia de selección.



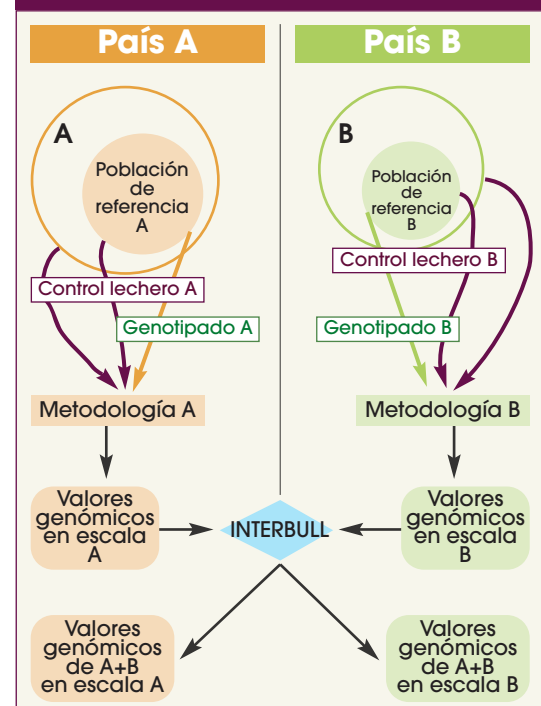
Difusión de la selección genómica

Es importante tener claro que la aplicación de la selección genómica no es única, y que la manera óptima de incorporarla a un programa de selección depende de las características de la especie, raza, sistema productivo, recogida de datos u organización entre otros muchos factores. Es previsible que la incorporación de la información genómica en un programa de selección en vacuno lechero se realice de forma gradual, y que por tanto durante un tiempo convivan la selección tradicional y la información genómica. Para los animales genotipados tendremos un valor genético proveniente del BLUP tradicional, un VGD prove-

niente de las valoraciones genómicas y/o una combinación de ambos. Es importante saber interpretar esta combinación de valores genómicos para tomar las decisiones adecuadas.

Aquellos animales que no estén genotipados únicamente dispondrán de la valoración genética obtenida a través de la información productiva propia y de la de sus parientes, los cuales pueden o no estar genotipados. Cada país realizará su propio sistema de evaluación y de genotipado, que puede diferir entre países, utilizando su propia población de referencia y metodología, y puede que combine toda esta información de forma diferente. Por este motivo es importante que haya una valoración genómica en España para que esté basada en unas circunstancias productivas y una situación real concreta. También por ello seguirá siendo importante el papel de INTERBULL para poder comparar las pruebas de diferentes países de la forma más objetiva posible (Figura 2).

Figura 2. Esquema que refleja la problemática de la aplicación de la selección genómica en diferentes países, y la necesidad de un organismo (Interbull) que procese esta información para expresar los valores genómicos de los diferentes países en una misma escala.



Como se ha mencionado anteriormente, el punto más destacado de la selección genómica es que aumenta la fiabilidad de los valores genéticos, pero no sustituye a una prueba de progenie. Poner un macho joven en testaje seguirá siendo necesario, al menos de momento, para alcanzar una fiabilidad cercana al 99%, ya que de los 100 mejores machos seleccionados con prueba genómica no todos resultarían entre los 100 mejores una vez obtenida su prueba de progenie. Sin embargo si que habrá algunos aspectos que puedan cambiar con la selección genómica y que afecten a las decisiones de los programas de testaje y del uso de la genética por parte de los ganaderos. Por ejemplo,

- los programas de testaje con un número elevado de toros probados al año podrán reducir la cantidad de toros en prueba, puesto que pueden diferenciar entre hermanos completos. De esta manera pueden aumentar el número

de hijas en la primera cosecha a la vez que reducen los costes en los centros de inseminación. Sin embargo los programas de testaje con un número reducido de toros probados al año basarán las ventajas de la selección genómica en elegir de forma más adecuada los toros puestos en prueba, diferenciando entre hermanos completos y haciendo más énfasis en la elección de padres y madres de sementales.

- Los programas de testaje podrán incorporar estrategias de genotipado de animales recién nacidos de poblaciones o familias que no son consideradas en la actualidad para obtener machos a poner en prueba.
- Los beneficios de la selección genómica se verán potenciados por las técnicas de sexado de semen/eyaculado, ya que aumentarán el número de hijas de toros genómicos, y el sexado de embriones.
- Al usar toros jóvenes genómicos en las explotaciones será conveniente usar lotes, es decir, 5 o 6 toros con prueba genómica para disminuir el riesgo de que alguno de ellos no sea tan bueno como indica su prueba genómica, de manera que el nivel genético medio del rebaño no se vea afectado.
- Será posible realizar acoplamiento genómicos entre toros y vacas, para buscar la mejor combinación de genes para el producto resultante. Para ello será necesario contar con el genotipo tanto de los toros como de las vacas, y con las herramientas adecuadas para poder realizar estos acoplamiento genómicos. Si el genotipado de las vacas se realiza con un chip reducido de bajo coste, será necesario adaptar el acoplamiento a la diferente densidad de marcadores entre machos y hembras.
- Los ganaderos podrán realizar pruebas genómicas a sus terneras o novillas que les permitan predecir como van a ser esos animales una vez entren en producción, el potencial productivo que tienen, lo fértiles que pueden llegar a ser o el riesgo de que sufran determinadas enfermedades como la mamitis.
- Las candidatas a madres de sementales podrán aparecer en cualquier explotación, y las decisiones basadas en prueba genómica estarán menos influenciadas por el tratamiento preferencial.

La selección genómica a medio y largo plazo

En los últimos meses se han generado grandes cantidades de información acerca de la selección genómica y su implementación en los programas. Sin embargo aún hay mucho camino por recorrer, se deben aplicar cambios a los procedimientos y estructuras tradicionales, y por supuesto debemos seguir investigando para obtener el máximo aprovechamiento de la selección genómica. Es importante que las asociaciones realicen una remodelación de las bases de datos para almacenar las grandes cantidades de información que se esperan obtener en la era genómica. Además sería conveniente crear unos bancos de muestras biológicas, que sirvan tanto como información potencial para su futuro aprovechamiento en caso de genotipados masivos (p.ej. en caso de que el genotipado sea cada vez más barato y los ordenadores más potentes para procesar tal cantidad de información) como para la creación de un reservorio de material genético que nos proporcione información de las poblaciones actuales en un futuro.

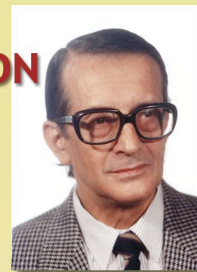
Por último, se hace latente la necesidad de colaboración e intercambio de información entre los diferentes integrantes del programa de mejora genética para beneficio de todos. Las Asociaciones de ganado vacuno frisón, los centros de inseminación artificial y la investigación en España tienen ante sí un reto importante para seguir teniendo una ganadería competitiva con la incorporación de la información genómica de una forma apropiada.

Referencias bibliográficas

- Jiménez-Montero, J.A., González-Recio, O., and Alenda, R. 2010. Genotyping strategies for genomic selection in dairy cattle. XV Reunión Nacional de Mejora Genética Animal. Vigo, 2010.
- Weigel, K. A., de los Campos, G., González-Recio, O., Naya, H., Wu, X.L., Long, N., Rosa, G.J. M., Gianola, D. 2009. Predictive ability of direct genomic values for lifetime net merit of Holstein sires using selected subsets of single nucleotide polymorphism markers. *J. Dairy Sci.*, 92, 5248-5257.
- Weigel, K. A., Van Tassell, C.P., O'Connell, J.R., Van Raden, P.M., Wiggans, G.R. 2010. Prediction of unobserved single nucleotide polymorphism genotypes of jersey cattle using reference panels and population-based imputation algorithms. *J. Dairy Sci.* 93: 2229-2238.



LIBRO sobre ALIMENTACION de vacuno lechero



Sistema Americano
NRC ACTUALIZADO

Se incluye la formulación de raciones

La formulación de raciones es imprescindible para que las vacas demuestren su alto potencial genético para producir leche. Además, al ser raciones equilibradas, no aparecen las enfermedades metabólicas que impiden la alta producción y aceleran la tasa de desechos.

SE INCLUYEN EJEMPLOS DE RACIONES YA FORMULADAS PARA

Terneros:

Primer mes de vida:

Starter (pienso iniciador como único alimento sólido) 4 primeras semanas más lactoreemplazante.

2º mes de vida:

Después del destete sólo "pienso starter" más agua a libre consumo permanentemente.

3º y 4º mes de vida:

Se sigue con el pienso starter o se cambia a un "pienso de crecimiento". Agua a libre consumo. Pienso de crecimiento.

Lactoreemplazante:

Usado hasta el destete.

Novillas:

(Raciones ya formuladas en el texto) con diseño de corrales.

Grupo 1º: Durante 5 a 6 meses de edad.

Grupo 2º: Desde 7 a 10 meses de edad.

Grupo 3º: Desde 11 a 14 meses de edad.

Grupo 4º: Desde 15 a 22-24 meses.

Grupo novillas en parto (21 días antes del parto)

Vacas:

(Raciones ya formuladas en el texto)

Vacas secas.

Vacas secas en parto con o sin sales aniónicas.

Vacas en lactación: (Raciones ya formuladas en el texto, ejemplos)

- RECIÉN PARIDA.
- FINAL DE LACTACIÓN.
- MITAD DE LACTACIÓN.
- ALTA PRODUCCIÓN.
- MUY ALTA PRODUCCIÓN.
- RACIONES TRADICIONALES.
- RACIONES EN ÉPOCA CALUROSA.

¿Cómo se calcula el promedio rotativo anual del rebaño?

• RACIÓN ÚNICA (único grupo de vacas en ordeño). ¿Cuándo es racionalmente posible?

Manejo del carro mezclador.

Manejo del parto y de las recién paridas.

Enfermedades metabólicas, prevención y tratamiento

ANEXOS ⁽¹⁾. Tablas de COMPOSICIÓN en nutrientes de los ALIMENTOS

⁽¹⁾ Para hacer los cálculos que exige la formulación se usa la hoja de cálculo EXCEL. Las formulaciones anunciadas se han realizado con ella. Se explica detalladamente su manejo para que Vd. formule sus raciones.

PEDIDOS: B. MARTÍN VAQUERO
C/ Cea Bermúdez, 37-6º B
28003 Madrid - Tlf: 91 544 39 62