

Perspectivas y desafíos de la selección genómica: ¿una nueva herramienta para la mejora genética?

Elly Navajas

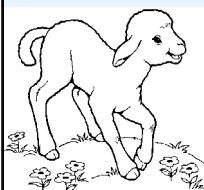
Sustainable Livestock Systems Research Group
Scottish Agricultural College

Jornada "Genética molecular: mitos, realidades y perspectivas en la producción pecuaria"
Julio 2009- INIA Las Brujas, Uruguay

1

De dónde venimos?

- Selección asistida por marcadores
 - Detección de QTLs existentes en el genoma
 - Mapeos en que usaban entre 100 y 200 marcadores en todo el genoma
 - Identificación de QTLs
 - Solo aquellos de efecto mayor, pero que en el total, explican poco de la característica



2

De dónde venimos?



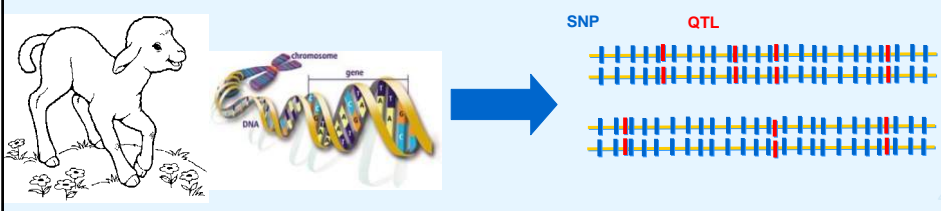
- Selección asistida por marcadores
 - SAM está basada en DEPs calculadas usando la información fenotípica y de genealogía, más el efecto de los QTLs que hayan sido descubiertos para la característica
 - QTLs agregan poca información adicional a los DEPs
 - Baja adopción de la tecnología



En víspera de una Revolución



- Nuevos avances en tecnología a nivel molecular
 - Secuenciamiento del genoma que ha permitido la identificación de miles de SNPs (marcador molecular)
 - Tecnologías que permiten la caracterización confiable y simultánea de miles de SNP
 - Identificación de mayor número de QTLs

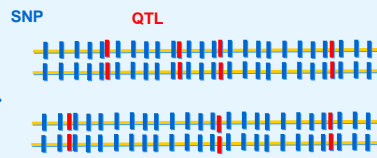
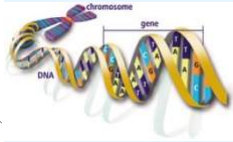
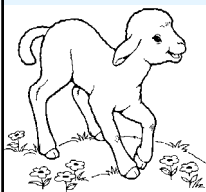


En víspera de una Revolución



- Puedo “fragmentar” todo el genoma en pequeñas fracciones entre SNPs
- Calcular el efecto de cada SNP

SUMA DE LOS EFECTOS DE LOS SNPs = VALOR GENÉTICO



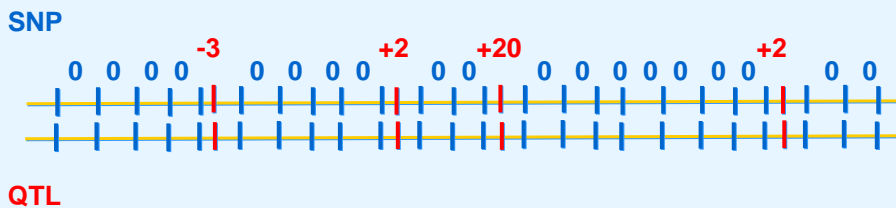
5

En víspera de una Revolución



- Puedo “fragmentar” todo el genoma en pequeñas fracciones entre SNPs
- Calcular el efecto de cada SNP

SUMA DE LOS EFECTOS DE LOS SNPs = VALOR GENÉTICO



6

En víspera de una Revolución



- El uso de los valores genéticos calculados en base a un panel de alta densidad de SNPs es llamado **selección genómica**

Meuwissen *et al.* 2001



Predicción de valores genéticos



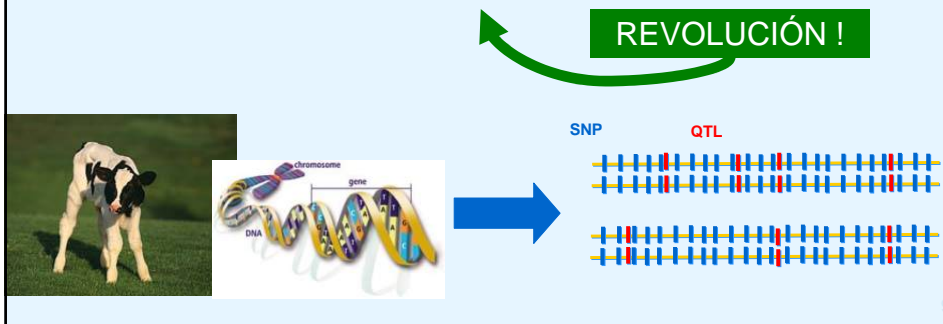
- **SAM** está basada en DEPs calculadas usando la información fenotípica y de genealogía, más el efecto de los QTLs que hayan sido descubiertos para la característica
 - QTLs explican una proporción limitada de la variación de la característica
- **Selección genómica** está basada en DEPs para fragmentos del cromosoma que se identifican usando un número muy grande (decenas de miles) de SNPs
 - La DEP de un animal se calcula sumando los valores de cada fragmento identificado
 - Incluye QTLs con efectos grandes y chicos

Impacto en mejoramiento



- **SELECCIÓN GENÓMICA**

- En 2007 se estimó que la selección genómica podía duplicar el progreso genético anual en producción de leche (Schaeffer, 2007)



Predicción genómica



- Un proceso en dos etapas

- Estimación del efecto de los SNPs usando una **Estimación (y validación)** de animales genotipados con un panel denso en SNPs y con datos fenotípicos
- Predicción del mérito de un nuevo animal basado en **Predicción** de su genotipo, multiplicado por los efectos estimados para cada uno de los alelos en cada SNP

Predicción genómica



- Valor genético en base a SNPs

- Cómo sería?

- Muestra de ADN
- Genotipado para los 54.000 SNPs
- Efecto de los SNPs calculados
- Cálculo del valor genético

- Qué implica?

- Puedo saber el valor genético de un animal al nacer
- Ventajas:
 - reducir el intervalo generacional,
 - estimar valores genéticos para características difíciles/costosas de medir

11

Progreso genético



$$\Delta G = \frac{i \times r \times \sigma_a}{IG}$$

ΔG : progreso genético anual
i: intensidad de selección
r: precisión de la selección
 σ_a : desvío estándar aditivo
IG: intervalo generacional

- Selección genómica

- Reducción del intervalo generacional
- Hace posible la selección en características difíciles de medir
- Mejorar la precisión

12

Selección genómica



El gran desafío

Estimación y validación de los efectos de los SNPs



Poblaciones de referencia

13

Estimaciones y validaciones



$$\Delta G = \frac{i \times r \times \sigma_a}{IG}$$

- Predicción al nacer: mínimo IG
- Como maximizar AG ?

MAXIMIZANDO PRECISION (r)

- Algunos factores que afectan la precisión:
 - Número de animales en la población de referencia
 - Número de SNPs en los paneles
 - Razas en la población de referencia

14

Poblaciones de referencia



- NÚMERO DE ANIMALES
 - + animales > precisiones a heredabilidades altas
 - +++ animales > precisiones a heredabilidades bajas

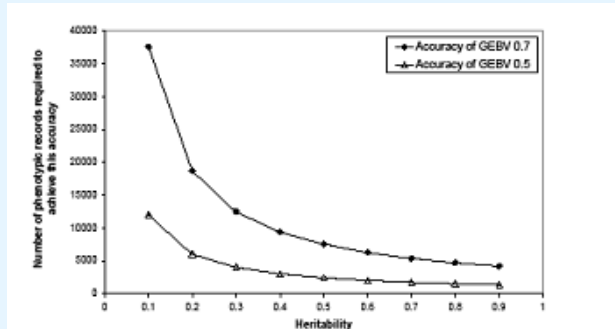


Figure 4. The number of records needed for GEBVs with accuracy of 0.7 or 0.5 in a population with $N_e=100$.

Goddard, 2009

15

Estimaciones y validaciones



- Niveles de precisiones para selección genómica
 - Estimados y validados en la misma raza
 - Las precisiones están entre 0.5 y 0.7 en bovinos de carne y leche (2000 a 4000 animales aprox.)
- Si la comparamos con hacer un prueba de progenie
 - Para una característica de heredabilidad de 0.25, equivaldría a la precisión observada en test de progenie con 6 a 15 descendientes/toro
 - Pero:
 - son mucho más confiables que cualquier estimación que se puede realizar a edad temprana
 - permite obtener valores genéticos para características que necesitarían prueba de progenie

Iowa, 2009

16

Estimaciones y validaciones



- POBLACIONES MULTI-RACIALES

- Implica la predicción del comportamiento productivo para una raza o cruce que no estaba en la población de referencia
- Es de especial interés para aquellas razas que no están bien representadas en las poblaciones de referencias
- Son menos precisas: 0.4-0.45 vs. 0.5 a 0.7
- Mayor número de SNPs podría mejorar las precisiones



Iowa, 2009

17

Estimaciones y validaciones



- DENSIDAD DE SNPs EN LOS PANELES

- Bovinos de leche: paneles actuales suficientemente densos
- Bovinos de carne: multi-raciales, animales cruces, mayor densidad de SNPs parece ser necesaria
 - Paneles con 200 a 500 mil SNPs (Illumina y Affimetrix)



18

Poblaciones de referencia



- Qué se necesita?
 - Muestras de ADN de animales con medidas de las características relevantes
- Razas dentro de los sistemas de evaluación
 - Estimación en generaciones “antiguas”, predicción de las nuevas generaciones
 - Poblaciones comerciales, pero limitado a las características que ya están dentro de la evaluación
 - Ejemplos: ganado de leche (Aus, NZ, USA), ganado de carne: Angus y Limousin (USA)

19

Poblaciones de referencia



- Otras poblaciones: experimentales, comerciales
 - Posibilidad de expandir las ventajas de la selección genómica a aquellas características que no han podido ser incluidas en las evaluaciones:
 - Temperamento y docilidad, consumo, reproducción, y canal y carne
 - Calidad de la canal: recolección de datos a nivel de frigorífico: sistemas de trazabilidad + recolección de muestras de ADN + información de VIA
- Alianzas estratégicas/proyectos internacionales
 - Ganado de leche: UK, Holanda, Alemania
 - Bases de datos y metodología en selección genómica
 - Formación de recursos humanos y extensión
 - Proyecto SAC- ISU: dinámica del balance energético en bovinos de leche

20

Comentarios finales



- La Selección genómica es una herramienta que permitiría aumentar las respuestas genéticas en las características relevantes:
 - Reducción del intervalo generacional
 - Precisión
- El efecto de la precisión puede ser importante para aquellas características de difícil medición:
 - Enfermedades, calidad de la carne, reproducción, consumo, metano(?)

21

Comentarios finales



- Dado el potencial genético y económico existe mucho interés e inversión en el desarrollo de ésta herramienta:
 - Desarrollo e investigación a todos los niveles (molecular, estadístico, análisis de datos, tiempos computacionales)
 - Muy apresurado?
- Potencialmente puede modificar la estructura de los programas de mejora genética
 - Sistemas de evaluación requerirán los genotipos de los animales

22

Comentarios finales



- Poblaciones de referencia y validación parecen ser uno de los cuellos de botella:
 - Número de animales va en aumento
 - Alianzas entre países para juntar bases de datos (no tan fácil de concretar)
- La información generada también contribuye a la identificación de nuevos genes y al conocimiento del metabolismo de las características relevantes

23

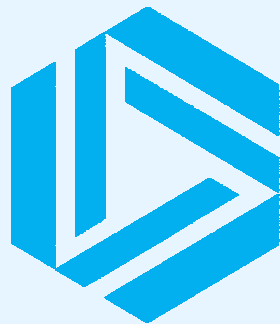
Comentarios finales



- En la era genómica, lo más importante son los fenotipos:
 - Fundamentales para estimar los efectos de los SNPs y validarlos, lo cual se debe hacer regularmente
- La selección genómica es un herramienta de mejora genética
 - La referencia de hacia dónde ir, está dada por los objetivos de selección
 - Pensamiento estratégico

24

Muchas gracias



SAC

Success through **Knowledge**

ΔG en producción de leche



Table 2 Four pathways of selection, **progeny testing**

Pathway	Selection %	Accuracy		Generation	
		i	r_{T1}	Interval, L	$i \times r_{T1}$
Sire of bulls	5	2.06	0.99	6.5	2.04
Sire of cows	20	1.40	0.75	6	1.05
Dams of bulls	2	2.42	0.60	5	1.45
Dams of cows	85	0.27	0.50	4.25	0.14
Total				21.75	4.68

Table 3 Four pathways of selection, **genome-wide strategy**

Pathway	Selection %	Accuracy		Generation	
		i	r_{T1}	Interval, L	$i \times r_{T1}$
Sire of bulls	5	2.06	0.75	1.75	1.54
Sire of cows	20	1.40	0.75	1.75	1.05
Dams of bulls	2	2.42	0.75	2	1.82
Dams of cows	85	0.27	0.50	4.25	0.14
Total				9.75	4.55

ΔG anual

0.22 σ_a

vs.

0.47 σ_a

Schaeffer (2007) JABG

27