

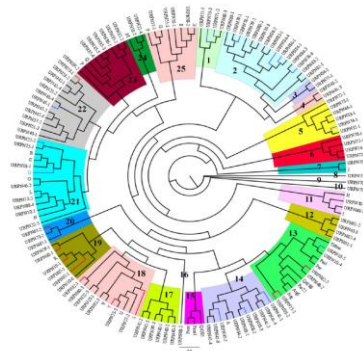
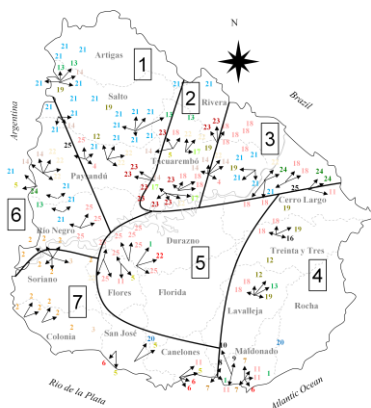


Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria
U R U G U A Y

Jornada Técnica

Jornada de Agrobiotecnología INIA

Biotechnología para el sector productivo: Situación actual y perspectivas



Unidad de Biotecnología INIA
Serie de Actividades de Difusión N^o. 702
Jueves 15 de Noviembre de 2012

INIA Tacuarembó

Jornada de Agrobiotecnología INIA

Biotechnología para el sector productivo:
Situación actual y perspectivas

Jornada Técnica

Unidad de Biotecnología INIA
15 de Noviembre de 2012

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| Mejoramiento genético animal e importancia del banco de ADN | 4 |
| Introducción..... | 4 |
| Programa de Mejora genética | 5 |
| Comentarios finales..... | 7 |
| Selección genómica en ovinos: ¿moda pasajera o nuevo paradigma? | 8 |
| Introducción..... | 8 |
| Factores que afectan el progreso genético y contribución de la selección genómica..... | 8 |
| Precisión de la Selección (r) | 9 |
| Número de animales en la población de entrenamiento (N) | 10 |
| Precisión de las DEP de los animales en la población de entrenamiento (R) | 10 |
| Tamaño efectivo de la población (Ne) | 10 |
| Aumento de intensidad (i) y del desvío estándar genético (σ_A) | 11 |
| Intervalo generacional (I) | 11 |
| Genoma Ovino: situación actual y problemas encontrados | 12 |
| Identificación de Parentesco por SNP | 13 |
| Comentarios finales..... | 14 |
| Literatura de referencia | 14 |
| Definiciones..... | 15 |
| Selección Genómica Animal: Quién, Cómo y Dónde..... | 17 |
| Introducción..... | 17 |
| ¿Qué implica la selección genómica?..... | 17 |
| ¿Cómo se integra la selección genómica? | 18 |
| Algunos componentes relevantes de la plataforma en selección genómica..... | 18 |
| Comentarios finales..... | 19 |
| Uso de técnicas moleculares como herramientas de diagnóstico en salud animal y seguridad alimentaria | 20 |
| 1. Introducción | 20 |
| 1.1 <i>Puesta a punto y validación de las técnicas de diagnóstico moleculares</i> | 21 |
| 2. Técnicas de PCR utilizadas para de diagnóstico de patógenos en apoyo a los proyectos de investigación en Salud animal y seguridad alimentaria de INIA Tacuarembó | 22 |
| 2.1. <i>Campilobacteriosis genital bovina</i> | 22 |
| 2.1.2 <i>Avances de resultados preliminares</i> | 23 |
| 2.1.3 <i>Limitantes y futuros desafíos</i> | 24 |
| 2. 2 <i>Escherichia coli</i> | 24 |

| | |
|--|-----------|
| 3. Referencias | 25 |
| Aplicaciones de herramientas biotecnológicas al mejoramiento genético de especies forrajeras..... | 26 |
| Introducción..... | 26 |
| Usos en los programas de mejoramiento genético de forrajeras | 26 |
| <i>Identificación de Sistema Reproductivo</i> | 26 |
| <i>Evaluación de Diversidad Genética</i> | 27 |
| <i>Mapeo de QTL y selección asistida por marcadores</i> | 27 |
| Consideraciones finales..... | 28 |
| Referencias | 28 |
| Proyecto CE BIOF: Una iniciativa UdelaR - INIA – SPF | 30 |
| Red de Propiedad Intelectual | 31 |

Mejoramiento genético animal e importancia del banco de ADN

Ravagnolo, O.^{1*}; Navajas, E.²; Aguilar, I.³; Ciappesoni, G.¹; Lema, O.M.¹; Montossi, F.¹; Peraza, P.²; Dalla Rizza, M.²

Introducción

Los programas de mejoramiento genético de una raza tienen como objetivo identificar y utilizar los animales que mejor se adapten a las condiciones de producción existentes y que al mismo tiempo mejoren el beneficio económico de las explotaciones. Para poder identificar los animales superiores es necesario disponer y utilizar información objetiva y precisa sobre los reproductores, que permita tomar decisiones de selección y hacer un uso diferencial de los mismos. De esta manera se logrará progreso genético dentro de cada una de las razas.

Los programas de mejoramiento genético en ganado para carne realizados por el Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria (INIA) se ejecutan dentro del marco proporcionado por acuerdos de trabajo con la Asociación Rural de Uruguay (ARU), las Sociedades de Criadores, el SUL, la Facultad de Agronomía (FA), el Instituto Nacional para el Mejoramiento Lechero (INML) y Animal Genetics and Evaluation Unit (Universidad de New England, Australia).

Esta red de trabajo en la que se articulan tareas coordinadas de instituciones, técnicos y productores es el eje central para el diseño e implementación de programas de mejora genética nacional para bovinos para carne, ovinos y bovinos para leche respectivamente. A través de comisiones técnicas en las que participan todas las partes involucradas, se definen las prioridades, se elaboran los planes de trabajo y se discuten los resultados obtenidos.

El objetivo de estos acuerdos es el de apoyar a la cabaña nacional contribuyendo al progreso genético en aquellas características de interés económico, con el fin de incrementar la competitividad de las cadenas textil-lanera, cárnica y lechera en su conjunto. Este proceso implica: conocer cuáles son las características económicamente relevantes, disponer de un sistema de captura de información, procedimientos de evaluación genética y por último del uso de la información al momento de la selección. En este proceso, el acceso a la selección genómica permitirá por una parte, mejorar la precisión de las diferencias esperadas en la progenie (DEP o su sigla en inglés, EPD) generadas, permitiendo así tomar decisiones de selección con mayor información y potencialmente disminuir el intervalo generacional. Por otro lado, abre la puerta a poder predecir los valores genéticos de animales para características de relevancia económica que no son posibles de incorporar a la toma de registros a nivel de las cabañas, como ser, eficiencia de conversión y características de la canal.]

¹ Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria, Programa Nacional de Carne y Lana, Uruguay
*oravagnolo@inia.org.uy.

² Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria, Unidad de Biotecnología, Uruguay.

³ Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria, Programa Nacional de Leche, Uruguay.

Programa de Mejora genética

Metas

En todo programa de mejora genética es indispensable conocer la meta de selección, es decir, que es lo que se busca con los programas de mejora. En nuestro país se han realizado avances significativos en determinar tanto la meta como la forma de selección en bovinos para carne, bovinos para leche y ovinos, disponiendo hoy de índices de selección que combinan la información disponible de forma de permitir elegir animales que optimicen el retorno económico de los establecimientos. Para llegar a disponer de índices de selección ha sido necesario definir en conjunto con los diferentes actores de las cadenas, sistemas de producción que se consideren representativos para el país, incluyendo niveles de producción, costos asociados a la producción así como los precios que definirán los ingresos. En este proceso es necesario además identificar y cuantificar la relevancia económica de los diferentes caracteres biológicos que afectan el beneficio económico, contemplar cuantas veces y cuando estos caracteres se expresan así como su variabilidad genética y cómo se correlacionan genéticamente con las otras características de relevancia económica.

Evaluaciones genéticas

Una definición sumamente sencilla del mejoramiento genético animal es la reproducción selectiva de los animales. A través de la decisión de que animal utilizar para reproducirse, cambiará las proporciones de los genes en nuestra población. Si realizamos esta tarea correctamente, es de esperar que a lo largo del tiempo, tengamos mayor proporción de variantes (alelos) beneficiosas de algunos genes y así lograr tener progreso genético para las características de interés productivas. Para realizar estas decisiones en forma efectiva, es necesario contar con evaluaciones genéticas poblacionales que nos permitan evaluar a todos los animales participantes como si hubieran producido bajo las mismas condiciones ambientales y obtener estimaciones del valor genético de los mismos para diferentes características. La DEP indica cuanto más (o menos, si es negativa) es de esperar que produzca la progenie del animal en comparación con un animal cuya DEP es 0, este valor va acompañado por la precisión, número que indica cuanta información ha sido utilizada para la estimación del valor genético del animal. La materia prima de las evaluaciones genéticas son los registros, entendiéndose por registros la información de identificación individual, genealógica y productiva. En esta etapa se define la calidad potencial de las evaluaciones genéticas, siendo necesario contar con información completa y precisa para obtener resultados precisos y confiables. Los registros genealógicos de los animales pedigrí y puro controlado son recabados rutinariamente por la Asociación Rural del Uruguay, registrando información de nacimientos y genealogías de los animales nacionales así como de las importaciones realizadas (semen, embriones, animales en pie). La información productiva es capturada por el Servicio de Reproductores de INIA La Estanzuela para bovinos para carne, por el SUL e INIA en el caso de ovinos y por el Instituto Nacional para el Mejoramiento Genético Lechero, la Asociación Rural del Uruguay y la Sociedad de Criadores Holando de Uruguay en el caso de bovinos para leche (estas instituciones recolectan adicionalmente la información genealógica de animales no inscriptos en ARU). Para cada raza se genera anualmente o bianualmente una base de datos única que contiene toda la información para la evaluación genética a partir de la cual se realizan las mismas y se publican los valores para todos los animales participantes.

Las evaluaciones genéticas poblacionales cuentan con la participación de más de 650 productores entre todas las razas, incorporándose a las bases de datos información de más de 60.000 animales anualmente. Los procesamientos y estimaciones de valores de cría se realizan por las instituciones participantes, INIA, SUL, FA y ABRI. En la actualidad se dispone en bovinos para carne de información genética (DEP) para características de crecimiento, habilidad lechera, características de ultrasonido (p.ej. área del ojo del bife) y circunferencia escrotal. En bovinos para leche de producción de leche, kg y % de proteína y kg y % de grasa así como de 25 características de tipo. En el caso de ovinos se dispone de información asociada al crecimiento, habilidad materna, a características de ultrasonido, a la cantidad y calidad de la lana, a la reproducción y a la resistencia genética a los parásitos gastrointestinales (www.geneticaovina.com.uy). Para todas las razas se continúa el esfuerzo de incorporar a los sistemas de registros información que permita disponer de evaluaciones genéticas de un mayor número de características de relevancia económica (p.ej. características de reproducción), para ser incorporados a los índices de selección.

Incorporación de información genómica a las evaluaciones genéticas poblacionales

Al día de hoy la incorporación de información obtenida en base a pocos marcadores genéticos a los programa de mejora genética ha sido de limitada aplicación, sin embargo, en los últimos años, y gracias a los grandes avances en la capacidad de análisis de los secuenciadores (equipos utilizados en la determinación del genotipo en base a la muestra de ADN), se ha evolucionado en el uso de paneles de un solo gen o un grupo limitado de marcadores hacia paneles de un número siempre creciente de marcadores, disponiendo hoy de paneles de 3000 (3K), 6000 (6K), 50000 (50K) y 700000 (700k) SNP. La selección sobre todo el genoma, en inglés Whole Genome Selection (WGS) implica el uso de un número muy elevado de marcadores que se encuentran distribuidos sobre todo el genoma donde el valor genómico de un individuo es la suma de los efectos estimados para cada unos los miles de SNP a través de todo el genoma.

Los DEP/EPD genómicos son luego combinados con los DEP/EPD tradicionales, generando un DEP/EPD mejorado. Para combinar ambos datos que resulten en un DEP/EPD mejorado, se pueden utilizar diferentes estrategias, a través de un índice que combine ambos dando pesos diferenciales a cada fuente de información en función de la precisión de cada uno, a través de un análisis multivariado, donde se incorpora el DEP/EPD genómico al mismo análisis como una característica adicional y por último a través de un proceso llamado en “un solo paso” o en inglés Single-Step, que permite obtener directamente los valores genéticos mejorados, realizando una única evaluación genética que incluye toda la información (datos fenotípicos, genealógicos y genotipos).

A nivel internacional diferentes razas como Holando, Aberdeen Angus, Hereford y Merino Australiano han incorporado información genómica a sus evaluaciones genéticas rutinarias. A nivel nacional se encuentran en desarrollo o se desarrollarán proyectos con el objetivo de incorporar esta información a las razas en evaluación genética poblacional, para lo cual es necesario generar poblaciones de entrenamiento para cada raza. Estas poblaciones de entrenamiento consisten en un grupo de animales con información de evaluación genética (preferentemente con valores altos de precisión) que se hayan genotipado, de forma de poder

predecir un DEP/EPD genómico para luego combinar con los DEP/EPD tradicionales y obtener un DEP/EPD mejorado.

Para generar estas poblaciones de entrenamiento es necesario disponer de ADN de animales que son muy informativos para la raza. Es de suma importancia asegurarse que el ADN de éstos animales en particular sea almacenado y que esté disponible para ser genotipado con las técnicas actuales pero también con las técnicas que se generarán en un futuro no lejano donde se podrá mejorar aún más la precisión del análisis genómico.

Disponer de un Banco de ADN funcionando a nivel nacional permite a garantizar el acceso a éstos materiales cuando sea necesario o cuando se disponga de fondos para su genotipado. Es relevante comenzar lo antes posible a almacenar el ADN de forma de asegurar las poblaciones de entrenamiento actuales y futuras a generar, evitando perder información valiosa cuando los animales más relevantes para las poblaciones nacionales ya no estén disponibles.

Incorporación de nuevas características a las evaluaciones genéticas poblacionales

La selección genómica además permitirá ir incorporando evaluaciones genéticas de nuevas características que no son posibles de medir a nivel de los productores participantes, como por ejemplo características de la canal o eficiencia de conversión. A tales efectos será necesario establecer un número importante de animales con las mediciones relevantes que puedan constituir poblaciones de entrenamiento para éstas. Una vez estimados los efectos de los SNP se podrán calcular los DEP/EPD genómicos los cuales se deberán incorporar al sistema de evaluación genética como fuera mencionado previamente. Esto posibilitará estrategias de selección que permitan incorporar características de relevancia económica que de otra manera ha resultado imposible de incorporar. Conservar el ADN de éstas poblaciones que poseen información fenotípica de difícil acceso (mediciones caras o engorrosas) es, al igual que las poblaciones mencionadas anteriormente, de suma importancia, ya que permitirá encontrar nuevas asociaciones con los paneles cada vez más informativos que serán desarrollados en el futuro.

Comentarios finales

Para poder hacer uso de las potencialidades de la selección genómica es importante mantener la acumulación de información productiva relevante para continuamente poder obtener mejores estimadores de los SNP. A tales efectos es necesario asegurarse el disponer de los SNP propios de cada muestra por un lado y por otro lado una estrategia de asegurarse la mayor cantidad de información sobre las características productivas de interés. Su incorporación dependerá de las poblaciones de entrenamiento que se puedan generar a través de los animales en evaluación genética y a través de proyectos que realicen mediciones complejas o caras. Disponer de un banco de ADN para estas muestras permitirá tener una evaluación genética rutinaria que incluya la información genómica así como la posibilidad de utilizar paneles de mayor calidad y menor costo que seguramente se generen en el futuro cercano. En definitiva, el banco de ADN viabiliza la incorporación de la información genómica a las evaluaciones genéticas rutinarias.

Selección genómica en ovinos: ¿moda pasajera o nuevo paradigma?

G. Ciappesoni,¹ V. Goldberg¹

Introducción

Recientemente se han abierto nuevas posibilidades de explorar y capitalizar la información molecular en la mejora genética. El punto de quiebre ha sido el desarrollo de tecnología que permite escaneos de alta densidad de marcadores denominados SNP (*single nucleotide polymorphism*), disponibles comercialmente para ovinos desde el año 2009, en forma rápida y a costos decrecientes. La información obtenida con estos marcadores sobre un número significativo de QTL (*quantitative trait loci*), a los cuales están ligados, ha viabilizado la Selección Genómica (SG). En la actualidad, la SG está presente a nivel mundial en los programas de mejora de diversas especies y razas (por ej. aves, ganado lechero, vacunos de carne y algunas experiencias en Merino Australiano).

Cabe preguntarnos, estas nuevas herramientas para el mejoramiento genético son simplemente una moda pasajera que tiene deslumbrados a los investigadores y a cabañeros o por el contrario es algo que vino para quedarse convirtiéndose en un nuevo paradigma de la mejora genética animal? En el siguiente artículo se expondrán argumentos que pretenden ayudar al lector a responder este interrogante.

Factores que afectan el progreso genético y contribución de la selección genómica

Generalmente, para el desarrollo de un programa de mejora genética se menciona que se debe de seguir los siguientes pasos (Adaptado de Harris *et al.* 1984, Ponzoni 1992):

1. Definición del sistema de producción
2. Definición de los objetivos de selección
3. Elección de los criterios de selección
4. Organización de la toma de registros productivos y genealógicos
5. Evaluación genética
6. Uso de la información para tomar decisiones de selección
7. Uso de los animales seleccionados

La incorporación de la SG básicamente no cambia este proceso general sino que incorpora a la toma de registros el genotipado (en el punto 4) y la evaluación genómica (en el punto 5). Cabe destacar, que siguen siendo prioritarios los primeros tres puntos de los cuales dependerá en gran medida el éxito del programa de mejora.

¹ Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria - Uruguay.

Para explicar la posible contribución de la SG a los programas de mejora genética utilizaremos la clásica fórmula del progreso genético analizando los aportes de la SG en cada uno de sus componentes. El progreso genético anual (ΔG) está dado por la precisión de selección (r), la intensidad de selección (i), el desvío estándar genético (σ_A) y el intervalo generacional (I), de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\Delta G = \frac{(r \cdot i \cdot \sigma_A)}{I}$$

Precisión de la Selección (r)

Uno de los mayores aportes de la SG es el potencial aumento de la precisión de la selección, en especial en los animales más jóvenes, donde aún no se han expresado las características de interés.

La importancia relativa del efecto favorable de la SG sobre r dependerá del tipo de característica y de la heredabilidad (h^2) de la misma. Para el caso del ganado Holando, VanRaden et al. (2009) citan un incremento -promedio de varias características- de la precisión genómica en relación al promedio parental de un 23% (rangos de 8-43%), obteniéndose valores de r promedios de 0.50 (rangos 0.35-0.78). Se debe destacar, que la SG permite incluir información sobre el residuo de segregación mendeliana de los reproductores jóvenes, no incluida en los promedios parentales (de DEP). Sin embargo, estos valores de r pueden parecer bajos si consideramos características como las de lana, que tienen alta h^2 y son de fácil medición. Por ejemplo, en la Evaluación Genética uruguaya de la raza Merino están en el entorno de 0.85. Por otro lado, el potencial de incremento de r tiene una mayor importancia relativa cuando la h^2 es baja y la característica se manifiesta en un solo sexo, como es el caso de % de partos múltiples. Esta característica tiene valores promedio de 0.12 de precisión en el Corriedale uruguayo. Es así que la SG permite incrementar la precisión en animales jóvenes y en especial en características con bajas h^2 .

Según Goddard (2009), la precisión de la SG depende de un parámetro que llamaremos Lambda (λ) que se define con la siguiente fórmula:

$$\lambda = N.R / (N_e.S)$$

Donde **N** es el número de animales en la población de entrenamiento,

R es la precisión de las DEP de los animales en dicha población,

N_e es el número efectivo de la población, y

S es largo del genoma en unidades Morgan.

A continuación analizaremos cada uno de sus componentes.

Número de animales en la población de entrenamiento (N)

La población de entrenamiento son los animales que proveen la información del genotipado (SNP) y de las características de relevancia económica (CRE), de acuerdo a la definición de los objetivos y criterios de selección. Ésta población es utilizada para la estimación de los efectos de los SNP (llamado: estudio de asociación). Estos efectos, por ejemplo, son utilizados para predecir el mérito genético de animales que no poseen datos productivos.

La definición del tamaño de la población de referencia dependerá de la heredabilidad de la característica de interés y de la precisión que se quiera alcanzar con la SG. Cuanto menor sea la heredabilidad de la característica, mayor será el número necesario de animales dentro de la población de entrenamiento.

Las estimaciones del número de animales necesarios son muy variadas dependiendo de los autores y de las especies y razas consideradas. Por ejemplo para obtener una exactitud de 0.6 en la SG se necesitarían entre 2.000 y 6.000 animales para una característica que tuviera una heredabilidad de 0.4 (por ejemplo para peso a la esquila o peso de vellón). En cambio para las características reproductivas (con heredabilidades en el orden de 0.1), el número de animales necesarios sería cercano a 20.000 (ver Goddard, 2009).

Precisión de las DEP de los animales en la población de entrenamiento (R)

La precisión de la SG será mayor cuanto más alta sea la precisión (o exactitud) de las DEP de los animales seleccionados para formar la población de entrenamiento. En este componente los ovinos tienen una ventaja al contar con muy buenas precisiones ya en la primera evaluación como borregos. Por ejemplo, la última generación evaluada en Merino Australiano tiene exactitudes promedio de 0.67 para la DEP de resistencia a parásitos (HPG), 0.73 para los pesos corporales y la producción de lana, y de 0.85 para la DEP de diámetro de la fibra. En el caso de los carneros la mayoría de las exactitudes superan los valores de 0.85 (ver www.geneticaovina.com.uy).

Tamaño efectivo de la población (Ne)

La diferencia de frecuencia de las variantes de los genes (alelos) de una generación a otra depende en gran medida del tamaño de las poblaciones. Si estas son numerosas el cambio es pequeño. Sin embargo, lo que hay que tomar en cuenta es lo que llamamos el tamaño efectivo (o eficaz) de la población. Este depende del número de animales que dejan descendientes en la siguiente generación, que especialmente en las razas comerciales es mucho menor que el número total. Una de las fórmulas para calcularlo es la siguiente:

$$Ne = (4.Nm.Nh) / (Nm+Nh)$$

Donde Nm y Nh son el número de machos y hembras respectivamente.

Por ejemplo, una población hipotética de 100 hembras donde cada una de ellas se aparee con un macho diferente el N_e es de 200 (igual al número de machos y hembras totales). Sin embargo, en sistemas de producción reales donde para las mismas 100 hembras se usen 3 machos por monta natural, el N_e resultante sería de 11.7. Por otro lado si se usa IA con estos 3 machos en 1000 vientres el N_e resultante es de 12, prácticamente igual al caso anterior.

El N_e es muy pequeño en razas como Holando pero es mayor en ovinos, como se observa en la siguiente tabla:

| Raza | N_e | Autor |
|--------------------------|---------|--------------------------|
| Danish Holstein | 49 | Sørensen et al., 2005 |
| US Holstein | 39 | Weigel, 2001 |
| Irish Holstein-Friesian | 75 | Parland et al., 2007 |
| Merino Australiano (ROU) | 200-400 | Ciappesoni, sin publicar |
| Corriedale (ROU) | 400-600 | Ciappesoni, sin publicar |

La importancia práctica del N_e es que para alcanzar los mismos niveles de precisión en la SG en poblaciones con N_e grandes, sería necesario aumentar proporcionalmente el tamaño de la población de referencia y por lo tanto, los costos de genotipado y del programa de mejora se incrementan consideradamente.

Aumento de intensidad (i) y del desvío estándar genético (σ_A)

Efectos favorables de la SG pueden también darse a nivel de la i , que puede ser incrementada al poder genotipar animales pertenecientes a poblaciones de interés que no estaban integrados al sistema de la Evaluación Genética (EG) “tradicional”. Consecuentemente, el desvío estándar genético (σ_A) también puede ser mayor. La no inclusión de una característica a las EG puede estar causado por varios motivos como el alto costo o la dificultad de la medición (por ej. calidad de la canal) o como en el caso de la resistencia a enfermedades que se necesite cierto grado de “padecimiento” para que se exprese la característica lo cual va en detrimento de la producción (por ej. resistencia a parásitos).

Intervalo generacional (I)

Por otra parte, al posibilitar la selección a edades más tempranas, la SG puede contribuir al progreso genético dado por una reducción del I . La reducción potencial dependerá de cada sistema y de la característica en particular.

En el caso de ovinos la contribución es mínima para la mayoría de las características evaluadas actualmente en Uruguay relacionadas con: el crecimiento y las mediciones de ultrasonido (peso al nacer, al destete, a la recría y a la esquila, área del ojo del bife, espesor de grasa sobre este), producción y calidad de lana (peso de vellón sucio y limpio, diámetro de la

fibra, largo de mecha, coeficiente de variación del diámetro, lana en la cara, escore de pigmentación, calidad del vellón, grado de amarillamiento Y-Z), y para resistencia genética a los parásitos gastrointestinales (HPG). Esto se debe principalmente a que la evaluación genética para estas características se encuentra disponible para los cabañeros y los productores compradores de genética antes de la edad de la primera selección (remates de reproductores, borregas de dos dientes) y con buenas precisiones. El aporte de la SG para disminuir el intervalo generacional en estas características sería más significativo si se utilizaran como reproductores animales más jóvenes (corderos y corderas), práctica muy poco usual en la mayoría de razas y sistemas de producción del Uruguay.

El aporte mayor sería en las características que se expresan en un solo sexo y/o tardíamente en la vida del animal como lo son las relacionadas con la reproducción (porcentaje de partos múltiples), la habilidad materna y la producción de leche.

Genoma Ovino: situación actual y problemas encontrados

En enero del año 2009 se puso a disposición el primer borrador del genoma ovino (Oarv.1), el cual sirvió de base para el diseño del chip de 50.000 SNP (Illumina SNP50 BeadChip). Dos años después se publicó la segunda versión (Oarv.2), y desde octubre del 2012 está disponible el último genoma (Oarv.3), aunque se lo sigue considerando un genoma virtual (<http://www.livestockgenomics.csiro.au/sheep/>). Esta situación da lugar a una problemática para proyectos en donde se esté llevando a cabo el genotipado de animales con el chip 50K.

Cuando se selecciona una lista de SNP candidatos asociados a la característica de interés, posteriormente se ubican en el genoma de referencia a fin de determinar si el mismo se encuentra dentro de un gen, región reguladora, entre otros. Debido a que estos SNP fueron seleccionados a partir del genoma Oarv.1, puede que a muchos de ellos no los encontremos en la misma posición en las nuevas versiones del genoma. Esto se explica por el hecho de que de una versión a la otra del genoma, los SNP pueden ya no encontrarse en la misma región o incluso puede encontrarse en otro cromosoma distinto a la posición indicada por el chip.

Otro inconveniente que hemos encontrado está relacionado a la cantidad de marcadores disponibles en el chip comercial para realizar un mapeo fino para la búsqueda de regiones asociadas al carácter que sea de nuestro interés. Es así que para el proyecto Fondo Concursable Interno de INIA N°3, se secuenciaron un pool de 4 animales resistentes a parásitos gastrointestinales y un pool de 4 animales susceptibles, todos ellos de la raza Corriedale. Se detectaron más de 8 millones de SNP, de los cuales 6 millones eran distintos entre resistentes y susceptibles. Si este número de polimorfismos se presentaron entre 8 individuos de la misma raza, nos da una idea de la cantidad de SNP que pueden detectarse si se secuenciaran aún más individuos y de otras razas. De esta manera el chip de 50.000 SNP tiene una muy baja cobertura, siendo necesaria la existencia de paneles comerciales con mayor número de marcadores.

Por otra parte, con el secuenciado completo del genoma de animales Corriedale también se pudo observar la presencia de una gran cantidad de GAP (espacios vacíos, falta de

información) en el genoma de referencia (el cual fue desarrollado en la raza Texel). Asimismo, al comparar el secuenciado del genoma con el transcriptoma (porción del genoma que es transcrito a ARN mensajero, es decir, material genético que es expresado en un tipo celular bajo unas condiciones dadas), se observa que en varias regiones existe una mala anotación del mismo. Por ejemplo, genes que serían más grandes de lo que está anotado, regiones que se están expresando que podrían pertenecer a un gen, entre otros.

Por último, cuando se realizan estudios de asociación o evaluaciones genómicas (por ejemplo con el proceso en “un solo paso” o *single-step*), en donde se determinan “ventanas” con una determinada cantidad de SNP que estarían explicando determinado porcentaje de la varianza para un carácter en cuestión, ocurre que si uno de esos SNP cambia su ubicación de una versión del genoma a otra (como sucede en la actualidad) y ya no está en la posición indicada originalmente, los resultados serán erróneos y el estudio de asociación queda sin validez.

Identificación de Parentesco por SNP

La identificación individual y una correcta asignación del parentesco, son imprescindibles para llevar a cabo las evaluaciones genéticas poblacionales y poder así identificar los animales genéticamente superiores para determinadas características de importancia económica. Es habitual que la asignación de paternidades se realice controlando el número de días entre la inseminación y el nacimiento del individuo, pero este método puede generar errores. Es así que se ha reportado, aún en apareamientos simples, que entre un 3 y 30% de la progenie está identificada en forma incorrecta aún con los padres asignados (Heaton *et al.*, 2002). Esta situación puede conducir a un error en la estimación de los valores de cría y de las ganancias genéticas en cada población evaluada. Al respecto, Banos *et al.* (2001) mencionan para el caso del ganado lechero, que la incorrecta asignación de parentesco reduce aproximadamente un 15% de la ganancia genética.

Si bien en el pasado existían otras metodologías como la identificación del parentesco a partir del grupo sanguíneo, en los últimos años han surgido nuevas tecnologías como la utilización de un número adecuado de marcadores moleculares (Heaton *et al.*, 2002). Dentro de los marcadores de ADN más utilizados con este fin están los microsatélites (STR). Debido a las desventajas que han demostrado tener los STR (por ej: resultados ambiguos), en los últimos tiempos se han venido evaluando los SNP. Estos resultan atractivos como marcadores debido a su abundancia, a que son genéticamente estables en el genoma de mamíferos y pueden ser sometidos al análisis automatizado de alto rendimiento (High-throughput analysis). Debido a la baja tasa de mutación que presentan los mismos, da lugar a interpretaciones de las exclusiones entre dos individuos emparentados con mayor seguridad que los STR.

En el año 2012, el Consorcio Internacional de Genómica Ovina (ISGC) ha propuesto una lista con 89 SNP candidatos para su utilización en la determinación de parentesco en ovinos que ha sido testada en más de 70 razas, muestreadas en 5 continentes (www.sheepmap.org).

En el presente año, INIA ha presentado un proyecto al Fondo María Viñas para el desarrollo de un panel de SNP de baja densidad para la identificación de parentesco en ovinos en Uruguay.

Una vez desarrollado dicho panel, deberá ser validado en las diferentes razas de nuestro país, ya que la informatividad de los SNP puede variar de forma considerable entre diferentes poblaciones.

Comentarios finales

Si bien la SG es una herramienta que está revolucionando la mejora genética, es importante no olvidar que el objetivo final es la mejora genética-económica. Por esta razón, se debe evaluar detenidamente en cada situación (especie, raza, característica) cuanto invertir para el desarrollo de proyectos de SG y si es realmente necesaria la incorporación de la misma a los programas formales de mejora genética. Fácilmente, nos podemos dejar llevar por la “moda” mundial actual, el marketing agresivo y las presiones de grupos empresariales o de grupos de investigadores. Sin embargo se hace necesario realizar un análisis detallado de cada caso y evaluar siempre teniendo en cuenta el objetivo final.

La SG no reemplaza a las EG actuales, sino que las potencializa, incrementando la precisión de la selección, reduciendo el intervalo generacional, especialmente en aquellas características que se expresan en un solo sexo y tardíamente en la vida del animal. Es fundamental la selección de las características objetivo, porque si éstas no son aceptadas como criterio de selección dentro de las cabañas (los realizadores de la selección) sólo aumentaríamos la precisión de la evaluación pero no de la selección, malográndose todos los esfuerzos anteriores. Además, la SG puede posibilitar la selección de nuevas características. En este nuevo contexto resulta pertinente rever los objetivos de selección, revalorizar en forma exponencial los sistemas de registro, y plantear el desafío de medir nuevas características. Esta nueva ciencia denominada fenómica, es junto a la bioinformática, bioeconomía, etc., algunas de las nuevas ciencias de apoyo a la genómica.

Finalmente, respondiendo a la interrogante inicial, la SG está ya hoy posicionada en el mejoramiento genético animal. Sin embargo, la SG y los SNP no son la panacea del mejoramiento genético y dado el nivel de avance actual y la relación costo/beneficio es importante evaluar las características relevantes económicamente, razas y sistemas de producción para definir y planificar cuándo, dónde y cómo incluir los SNP en los programas de mejoras.

Literatura de referencia

Banos, G.; Wiggans, G.R.; Powell, R.L. 2001. Impact of paternity errors in cow identification on genetic evaluations and international comparisons. *J. Dairy Sci.* 84: 2523-2529.

Goddard, M.E. 2009. Genomic selection: prediction of accuracy and maximization of long term response. *Genetica.* 136, 245-257.

Harris, D.; Stewart, T.; Arboleda, C. 1984. Animal breeding programs: a systematic approach to their design. USDA-ARS. *Advances in Agric. Technol.* Central Region. N.8.14 p.

Hayes, B.J.; Bowman, P.J.; Chamberlain, A.J.; Goddard, M.E. 2009. Invited review: Genomic selection in dairy cattle: progress and challenges. *J. Dairy Sci.* Feb; 92(2):433-43.

Heaton, M.P.; Harhay, G.P.; Bennett, G.L.; Stone, R.T.; Grosse, W.M.; Casas, E.; Keele, J.W.; Smith, T.P.L.; Chitko-McKown, C.G.; Laegreid, W.W. 2002. Selection and use of SNP markers for animal identification and paternity analysis in U.S. beef cattle. *Mammalian Genome* 13: 272-281.

Meuwissen, T.H.E.; Hayes, B.J.; Goddard, M.E. 2001. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics* 157: 1819-1829.

Parland, S.Mc; Kearney, J.F.; Rath, M.; Berry, D.P. 2007. Inbreeding trends and pedigree analysis of Irish dairy and beef cattle populations. *J. Anim Sci.* 85:322-331.

Ponzoni, R. 1992. Selección para producción de carne ovina con especial énfasis en razas terminales. In: Seminario sobre Mejoramiento Genético en Lanares (2º, 1992, Pirlápolis). Trabajos presentados. Montevideo, SUL. pp.119-133.

Sørensen, A.C.; Sørensen, M.K.; Berg, P. 2005. Inbreeding in Danish dairy cattle breeds. *J. Dairy Sci.* 88:1865-1872.

VanRaden, P.M.; Van Tassell, C.P.; Wiggans, G.R.; Sonstegard, T.S.; Schnabel, R.D.; Schenkel, F. 2009. Invited review: reliability of genomic predictions for North American Holstein bulls. *J. Dairy Sci.* 92:16-24.

Weigel, K.A. 2001. Controlling inbreeding in modern breeding programs. *J. Dairy Sci.* 84 (E. Suppl.):177-184.

Definiciones

Paradigma: El término paradigma significa «ejemplo» o «modelo». En todo el ámbito científico, religioso u otro contexto epistemológico, el término paradigma puede indicar el concepto de esquema formal de organización, y ser utilizado como sinónimo de marco teórico o conjunto de teorías. El término paradigma se origina de la palabra griega παράδειγμα (parádeigma) que a su vez se divide en dos vocablos "pará" (junto) y "déigma" (modelo), en general, etimológicamente significa «modelo» o «ejemplo».

Paradigma científico: El filósofo y científico Thomas Kuhn dio a paradigma su significado contemporáneo cuando lo adoptó para referirse al conjunto de prácticas que definen una disciplina científica durante un período específico de tiempo. "*Considero a los paradigmas como realizaciones científicas universalmente reconocidas que, durante cierto tiempo, proporcionan modelos de problemas y soluciones a una comunidad científica*" Thomas Kuhn.

<http://es.wikipedia.org/wiki/Paradigma>

QTL (*quantitative trait loci*): En Genética, un **QTL** (acrónimo del inglés *quantitative trait locus*, «locus de un carácter cuantitativo») es un locus cuya variación alélica está asociada con la variación de un carácter cuantitativo, es decir, con aquellos caracteres cuantificables que varían de forma continua. <http://es.wikipedia.org/wiki/QTL>

SNP: Un polimorfismo de un solo nucleótido o SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*, pronunciado snip) es una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base (adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G)) de una secuencia del genoma. Sin embargo, algunos autores consideran que cambios de unos pocos nucleótidos, como también pequeñas inserciones y deleciones (indels) pueden ser consideradas como SNP, donde el término Polimorfismo de nucleótido simple es más adecuado. Una de estas variaciones debe darse al menos en un 1% de la población para ser considerada como un SNP.

http://es.wikipedia.org/wiki/Polimorfismo_de_nucle%C3%B3tido_simple

Selección Genómica Animal: Quién, Cómo y Dónde.

Navajas, E.A^{1*}; Ravagnolo, O²; Aguilar, I.³; Ciappesoni, C.G²; Peraza, P¹; Dalla Rizza, M¹; Montossi, F²

Introducción

Con base en los sistemas nacionales de evaluación genética y el banco de ADN genómico animal, se ha iniciado en INIA la generación de una plataforma en selección genómica articuladas junto al sector productivo e instituciones públicas y académicas nacionales e internacionales y empresas conexas.

Se describen a continuación componentes relevantes a esta propuesta y los alcances de la misma.

¿Qué implica la selección genómica?

La selección genómica es una herramienta para acelerar el progreso genético y potenciar resultados económicos en las cadenas de valor, la cual ya está en aplicación a nivel internacional. Esta herramienta es el resultado de la convergencia de nuevas tecnologías como la genómica y la bioinformática en combinación sinérgica con los sistemas de evaluaciones genéticas donde se armonizan desarrollos en bioestadística y genética cuantitativa.

Si bien la selección genómica puede entenderse como una forma de selección asistida por marcadores, la inclusión y evaluación simultánea de miles de marcadores le ha dado una dimensión diferencial que representa oportunidades para aportes significativos al mejoramiento genético. Las mismas surgen de la posibilidad incluir en la predicción de valores genómicos todos los genes o segmentos de cromosoma, incluso aquellos de efecto individual reducido pero cuyas sumatoria puede ser muy relevante en explicar la variabilidad genética de una característica productiva de importancia económica. Esto es muy importante ya que la mayoría de las características son el resultado de la acción de muchos genes de efecto de magnitud menor y sólo relativamente pocas tienen genes de efecto mayor. A través de los miles de marcadores y cubriendo una mayor proporción del genoma es posible lograr mejores precisiones al estimar el valor genómico de un animal, lo cual tiene particular relevancia en el caso de caracteres que no podemos medir directamente en el animal. Esto deriva en otra oportunidad que es la de mejorar genéticamente características que no se podían considerar previamente, a pesar de su importancia para las cadenas de valor, como son rendimiento de carne de una canal, el contenido de ácidos grasos saturados en la carne o en la leche o la resistencia genética a enfermedades de herencia poligénica.

¹ Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria, Unidad de Biotecnología, Uruguay.

² Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria, Programa Nacional de Carne y Lana, Uruguay.

³ Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria, Programa Nacional de Leche, Uruguay

*enavajas@inia.org.uy.

¿Cómo se integra la selección genómica?

La selección genómica implica disponer de predicciones de las diferencias esperadas en la progenie (DEP o EPD, del inglés *expected progeny difference*) en base a la información que proviene de miles de marcadores (DEP/EPD genómicos). Su predicción para cualquier animal requiere de dos insumos: a) el genotipo del animal para todos los marcadores que se obtiene del genotipado de una muestra de su ADN y b) el conocimiento de la contribución de cada marcador para la característica de interés, la cual dependerá de su asociación con los genes que determinan la característica. El genotipado es realizado principalmente por empresas especializadas a nivel mundial en brindar este servicio. El segundo insumo requiere de la conformación de poblaciones de entrenamiento o de referencia integrada por volúmenes significativos de datos de las características de interés y del ADN de los animales respectivos (Figura 1). La posibilidad de generar DEP/EPD genómicos nacionales depende de la capacidad de generar poblaciones de entrenamiento en el país. Es importante también considerar la importancia de la integración de esta información en los sistemas nacionales de evaluación genética en los cuales es factible integrar el componente genómico y así generar un DEP/EPD mejorado con mayor precisión. Esta mayor precisión, que además puede ser alcanzada a una edad más temprana del animal, está asociada a mayores tasas de progreso genético.

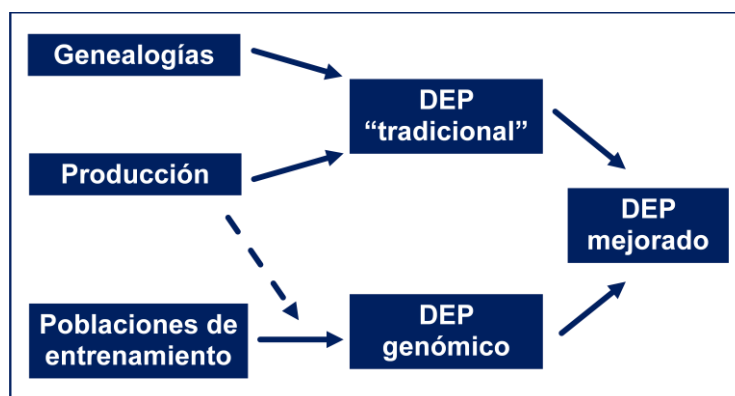


Figura 1. Integración de la información genómica a los sistemas de evaluaciones genéticas.

Algunos componentes relevantes de la plataforma en selección genómica

La plataforma es un espacio de articulación de múltiples actores y en el cual convergen múltiples disciplinas con los objetivos de investigar, desarrollar e implementar la selección genómica integrada a los sistemas de evaluación genética en forma sustentable.

Nuevas disciplinas y capacitación de recursos humanos. Las oportunidades para el mejoramiento genético dadas por la posibilidad de contar con miles de marcadores también implican desafíos desde el punto de vista bioinformático tanto para el almacenamiento de datos y manejo de la información, como del análisis estadístico y predicción de DEP/EPD genómicos y mejorados. Estos desafíos no son específicos del Uruguay, sino una realidad existente en el

mundo en casi todas las áreas de las “ómicas” y para los cuales existen alternativas y desarrollos científicos continuos.

Cooperaciones y alianzas. Podemos considerar desafíos a nivel país el profundizar la vinculación científica con el mundo a través del desarrollo de alianzas estratégicas con organismos de I+D+i que faciliten la actualización constante sobre los avances científicos significativos. Estas alianzas cumplen un rol muy importante también en el fortalecimiento de la formación de técnicos e investigadores que puedan ser los interlocutores con el mundo y responsables de la I+D+i en el Uruguay. Pero las articulaciones no son solo con el mundo académico sino también con todos los actores del sector público y privado, desde las sociedades de criadores y sus gremiales a los institutos generadores y articuladores de políticas de desarrollo como los Institutos Nacionales de Carnes y Leche.

Poblaciones de entrenamiento. Otro desafío muy significativo es la generación de las poblaciones de entrenamiento que permitan contar con DEP/EPD genómicos para las características de valor estratégico por su importancia económica en los sistemas de producción nacionales, la capacidad de diferenciar los productos pecuarios es un contexto internacional (de especial significado para un país orientado a la exportación de carnes), el mejoramiento del posicionamiento de la genética nacional y/o el impacto favorable en el medio ambiente. El país cuenta con infraestructura y procedimientos en marcha que permiten pensar en generar poblaciones de entrenamiento casi únicas en el mundo para características estratégicas. Un claro ejemplo es la articulación trazabilidad-cajas negras-genómica-evaluación genética de manera de maximizar la mejora genética de la calidad de las canales. No menos importante es el potencial de las bases de datos existentes a nivel lechero, como de los sistemas de registros de enfermedades a través de los programas sanitarios y de vigilancia epidemiológica.

Comentarios finales

La propuesta de desarrollar una plataforma en selección genómica es posible en base al trabajo conjunto con las instituciones nacionales para lograr un potenciamiento recíproco de iniciativas valiosas para todos los actores de las cadenas de valor, en colaboración con socios públicos y privados, de los ámbitos académico y empresarial. La meta es buscar dar respuesta y resolver los desafíos para integrar las oportunidades que la selección genómica representa en el mejoramiento genético animal como contribución al fortalecimiento de la competitividad de las cadenas de valor pecuarias.

Uso de técnicas moleculares como herramientas de diagnóstico en salud animal y seguridad alimentaria

Grupo de trabajo INIA¹, DILAVE Regional Norte²; Facultad Veterinaria³; Laboratorio Genia⁴; INTA Balcarce⁵ y La Pampa⁶.

1. Introducción

Existen diversos problemas de salud animal y seguridad alimentaria que son motivos importantes pérdidas productivas y económicas a todo lo largo de la cadena agroalimentaria. Las enfermedades infecciosas son causadas por numerosos agentes microbianos ya sean bacterias, hongos, protozoarios, virus, rickettsias o clamidias. Algunos ejemplos de enfermedades devastadoras que han ocurrido desde 1990 se incluye la emergencia del prion de la Encefalopatía espongiforme bovina (BSE), el brote de fiebre aftosa en Europa y Sudamérica y la influenza aviar en Asia y varias partes del mundo.

Muchas de las enfermedades infecciosas pueden ser transmitidas de los vertebrados al hombre (zoonosis) y muchas pueden ser transmitidas por los alimentos o el agua.

Para el combate de las enfermedades infecciosas y prevenir la circulación de organismos patógenos en la comercialización de animales y sus productos, es necesario contar con técnicas de diagnóstico altamente sensibles y específicas. Por lo tanto, cada vez más necesitamos mejorar los métodos de diagnóstico empleados en los laboratorios, para así establecer planes de control y erradicación que sean eficaces (Pestana et al., 2010).

El diagnóstico de enfermedades infecciosas se realiza ya sea en forma directa o indirecta. Los métodos directos identifican el agente o sus componentes tales como ácidos nucleicos, proteínas estructurales o no estructurales o enzimas y los métodos indirectos demuestran los anticuerpos inducidos por la infección (OIE, 2008).

Los métodos directos de diagnóstico más comunes son el aislamiento o cultivo in vitro, microscopía electrónica, inmunofluorescencia, inmunohistoquímica, enzimo-inmuno ensayo (ELISA), hibridación de ácidos nucleicos, macro y microarrays y todas las variantes de amplificación de ácidos nucleicos como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los métodos de diagnóstico indirectos de agentes infecciosos más comunes son los serológicos tales como ELISA, hemoaglutinación, neutralización viral y más recientemente fluorescencia polarizada, bioluminometría, biosensores, etc.

¹ A. Mederos; B. Carracelas; D. Torres; N. Nikichuk; M. Crudelli; G. de Souza; G. Brito, D. Galarraga (tesista de maestría).

² R. Bove; F. López; C. Perera.

³ J. Bermúdez.

⁴ C. Azambuja; R. Fosatti; R. Durán; L. Guggeri.

⁵ C. Campero.

⁶ M. Fort.

En las últimas dos décadas se ha visto un gran desarrollo de las técnicas de PCR y en muchos casos en reemplazo de otras técnicas directas como ser el aislamiento viral o bacteriano.

Algunos ejemplos de los PCR que se usan para diagnóstico son:

a. PCR convencional

El PCR convencional usa un par de primers (oligonucleótidos) para amplificar una pequeña parte del agente infeccioso. La sensibilidad analítica es generalmente alta con un mínimo número de 100 a 1000 copias del agente. La especificidad analítica puede ser alta, dependiendo del agente en estudio, del diseño de los primers y a la optimización del ensayo.

b. PCR anidado

Las pruebas de PCR anidados usan dos juegos de ciclos de amplificación con 4 primers, llamados primers internos y externos. El PCR anidado tiene en general mayor sensibilidad y especificidad analítica en comparación con el convencional, pero el riesgo de contaminación cruzada es mayor. En general en PCR anidado ha sido reemplazado por el PCR a tiempo real.

c. PCR a tiempo real

El PCR a tiempo real (PCR-tr) difiere del convencional en que los productos de la amplificación son detectados directamente durante los ciclos de amplificación, usando sondas de hibridación las cuales mejoran la especificidad del ensayo. Para el diagnóstico de agentes infecciosos se utilizan varios tipos de PCR-tr tales como TaqMan, SybrGreen, Scorpion primers, etc., lo cuales se aplican para el diagnóstico de virus, bacterias y parásitos de varias especies animales. Existen muchas ventajas atribuidas al PCR-tr en comparación con el convencional. En general, se utiliza un solo par de primers obteniendo una sensibilidad similar al del PCR anidado, pero con menor riesgo de contaminación. La amplificación del producto deseado se mide a través de la fluorescencia emitida sin necesidad de pasos posteriores para visualizar el ADN amplificado y por lo tanto reduciendo los tiempos en la obtención del resultado. Los procesos de diagnóstico pueden ser automatizados mediante la utilización de robots para la extracción de ADN y pipeteo.

d. PCR múltiple

El PCR múltiple se utiliza para la identificación de varios agentes infecciosos en la misma reacción mediante la utilización de múltiples primers.

1.1 Puesta a punto y validación de las técnicas de diagnóstico moleculares

Al igual que las técnicas de diagnóstico convencionales, las técnicas moleculares necesitan ser puestas a punto y validadas en cada laboratorio donde van a ser utilizadas en forma rutinaria.

Durante los primeros años de desarrollo de PCR como técnica de diagnóstico, algunos problemas como por ejemplo de contaminación, llevaron a malos resultados y por consiguiente a un desaliento en la aplicación del método. Con el desarrollo posterior de nuevas metodologías como el PCR-tr, hicieron a la técnica con menor posibilidad de contaminación cruzada y por consiguiente con menos probabilidad de resultados falsos positivos.

Existen algunos organismos como la Oficina Internacional de Epizootias (OIE) y los laboratorios de referencia de la Unión Europea (ECRLs) que se encargan de la armonización y validación de técnicas moleculares sobre todo PCR y PCRrt para diagnóstico de patógenos y están continuamente publicando estándares para diferentes pruebas.

Lo esperable es que la sensibilidad y especificidad de las nuevas técnicas de PCR desarrolladas sean comparables con la de las técnicas ya existentes, por ejemplo con los aislamientos. Los PCR que se desarrollan en forma “casera”, necesitan ser estandarizados y validados y esto es un paso muy importante.

Algunos ejemplos de test moleculares validados para el diagnóstico de patógenos causantes de importantes problemas en salud animal son:

- Fiebre Aftosa, PCR-tr
- Influenza aviar, PCR-tr
- Lengua Azul, PCR-tr
- Fiebre Equina Africana, PCR-tr

De acuerdo con Pestana et al. (2010), existen pocos métodos de PCR-tr que están propiamente validados para ser aplicados como pruebas de rutina (que puedan ser repetidos en cualquier laboratorio y produciendo resultados similares con similar nivel de confianza), y que puedan ser reproducidos siguiendo los procedimientos operativos estándares en un rango de laboratorios internacionales. Dichos autores han publicado procedimientos operativos estándares para la validación de estos métodos de diagnóstico. Los puntos vitales de dichos procedimientos son los cálculos de la muestra; toma y manipulación de las muestras (transporte y almacenamiento); recepción; la extracción; procesamiento; informes y acciones a tomar.

2. Técnicas de PCR utilizadas para de diagnóstico de patógenos en apoyo a los proyectos de investigación en Salud animal y seguridad alimentaria de INIA Tacuarembó

2.1. Campilobacteriosis genital bovina

A partir del año 2010 en INIA Tacuarembó se ha formado un grupo multi-disciplinario e inter-institucional para realizar estudios sobre Campilobacteriosis genital bovina en rodeos de cría y posteriormente a finales de 2011 se aprobó un proyecto sobre Sanidad Animal en ganadería extensiva, donde se enmarcan las actividades que se están realizando en el tema.

Dicho grupo está conformado por especialistas en microbiología; biología molecular; epidemiología; laboratorio; bioestadística y salud animal.

Las instituciones participantes son INIA Tacuarembó; DILAVE Regional Norte; Facultad de Veterinaria; INTA La Pampa y Balcarce y Laboratorio Genia.

El objetivo general de los trabajos propuestos, es la puesta a punto y validación de técnicas de diagnóstico de Campilobacteriosis genital bovina (*Campylobacter fetus venerealis*), con el objetivo final de implementar estudios epidemiológicos y de métodos de control de la enfermedad.

La campilobacteriosis genital bovina es una enfermedad venérea causada por *Campylobacter fetus* subespecie *venerealis* (Cfv). Esta enfermedad cuando está presente en los rodeos de cría es causa de importantes pérdidas económicas por infertilidad y abortos. Las hembras bovinas cuando son infectadas presentan infertilidad temporaria como resultado de una cervicitis mucopurulenta difusa, endometritis y salpingitis (Hum et al., 2009). Los abortos ocurren en un porcentaje bajo de las hembras infectadas, algunos meses después de la infección. Los toros infectados no muestran síntomas clínicos, pero permanecen como portadores de la infección y son los que infestan a las vacas durante el servicio.

Las técnicas de diagnóstico para la identificación de Cfv más utilizadas son la inmunofluorescencia directa (IFD) y el aislamiento bacteriológico. Como el Cfv es de lento crecimiento y requiere de condiciones de microaerofilia, es necesario el empleo de medios de transporte y enriquecimiento especiales para disminuir el riesgo la contaminación de la muestra y favorecer el desarrollo de las colonias de Cfv. Por lo tanto, el aislamiento de este microorganismo es complejo y costoso.

Las acciones realizadas y programadas como parte de las actividades de este proyecto son:

1. Revisión exhaustiva de la literatura para identificar trabajos sobre métodos de PCR para el diagnóstico de *Campylobacter fetus venerealis* (Cfv) y revisión sistemática en marcha para conocer sensibilidad y especificidad de los métodos de diagnóstico disponibles para el mencionado patógeno.
2. Revisión exhaustiva de los protocolos de PCR y PCR-tr disponibles en la literatura
3. Puesta a punto de PCR convencional y PCR-rt con materiales de aislamientos y de casos clínicos
4. Puesta a punto y validación de las técnicas de PCR convencional y PCR-rt con muestras de campo

2.1.2 Avances de resultados preliminares

De la revisión literaria realizada, hemos identificado que existen principalmente dos protocolos que emplean PCR convencional para el diagnóstico de Cfv (Hum et al. 1997 y 2009; Avril et al., 2007) y uno emplea PCR-tr (McMillen et al., 2006). Asimismo, se encontraron tres tesis de maestría sobre puesta a punto del PCR descrito por Hum et al. (Schmidt, 2008; Mello-Groff, 2005; Benquet, 2005) y una tesina de grado (Iraola, 2010) empleando el mencionado protocolo.

Con respecto al PCR-tr para diagnóstico de Cfv, hemos encontrado un método (McMillen et al., 2006) publicado en la literatura internacional.

En nuestro laboratorio hemos estado trabajando en la puesta a punto del PCR múltiple aplicando el protocolo de Hum modificado et al. (2009) y Avril et al. (2007), con resultados favorables con materiales de cultivos y de líquido de cuajo de fetos abortados. Sin embargo, los resultados no han sido favorables hasta el momento en la validación del mismo con muestras de campo.

Los trabajos que hemos estado realizando hasta el presente momento tendientes a poner a punto el método de PCR-tr de McMillen et al. (2006), ha arrojado resultados alentadores con los materiales de Cfv obtenidos de cultivos y materiales de fetos abortados. Sin embargo, la validación del método con muestras de campo ha presentado hasta el momento resultados aún poco concluyentes.

En el presente momento también disponemos en el mercado de un kit comercial para la identificación de Cfv por PCR-tr la empresa PrimerDesign, Reino Unido.

2.1.3 Limitantes y futuros desafíos

De los trabajos de puesta a punto de los protocolos de PCR múltiples y PCR-tr disponibles y en los cuales hemos estado trabajando, podemos decir que los métodos son reproducibles y bastante robustos cuando los materiales son provenientes de cultivos bacteriológicos, ya que los mismos han sido en muchos de los casos desarrollados para la tipificación de subespecies. Sin embargo, la mayoría de estos métodos no han sido validados para su aplicación como métodos de diagnóstico de rutina y más trabajos se necesitan en el tema. Algunas de las principales conclusiones de publicaciones en el tema y de los trabajos de tesis publicados, es que la repetibilidad de los métodos de PCR convencionales no es muy buena (Benquet, 2005; Schmidt et al. 2010).

El principal desafío de nuestro trabajo, es poner a punto un protocolo para el diagnóstico de Cfv por medio de PCR-tr a partir de muestras de campo y estudiar la sensibilidad y especificidad relativa del mismo.

2.2 Escherichia coli

Otro método de diagnóstico que se está desarrollando en INIA Tacuarembó por parte del programa Carne y Lana, apunta a la detección de *Escherichia coli* O157:H7, patógeno que es de importancia por razones de seguridad alimentaria y barreras comerciales. Para ello se está poniendo a punto el método de PCR-tr utilizando un kit TaqMan *E. coli* O157:H7 de Applied Biosystems. Dicho kit se puso a punto con muestras de carne y el objetivo es poner a punto el mismo para el diagnóstico del mencionado patógeno en muestras de materias fecales fundamentalmente de bovinos.

3. Referencias

Avril, C., Vilei, E.M., Brodard, I., Burnens, A., Frey, J., Miserez, R., 2007. Discovery of insertion element IS Cfe1: A new tool for campylobacter fetus subspecies differentiation. *Clinical Microbiology and Infection* 13, 993-1000.

Benquet, N., 2005. Diagnosis of bovine venereal campylobacteriosis in New Zealand. Thesis submitted to fulfill the Master of Applied Science at Massey University, Palmerston North, New Zealand.

Groff A.C.M., 2005. PCR para o diagnostico da campilobacteriose genital bovina. Mestrado em Medicina Veterinaria, Universidad de Santa María, Santa Maria, Brasil.

Hum, S., Quinn, K., Brunner, J., On, S.L., 1997. Evaluation of a PCR assay for identification and differentiation of campylobacter fetus subspecies. *Aust. Vet. J.* 75, 827-831.

Hum S, Hornitzky M, Berg T., 2009. Bovine Genital Campylobacteriosis. *Australia and New Zealand Standard Diagnostic Procedures*, 19 p.

Iraola, G., Tesina de grado: Estandarización de un método molecular para la detección de Campilobacteriosis bovina en Uruguay. Marzo 2010. Facultad de Ciencias, Montevideo, Uruguay.

McMillen, L., Fordyce, G., Doogan, V.J., Lew, A.E., 2006. Comparison of culture and a novel 5' taq nuclease assay for direct detection of campylobacter fetus subsp. venerealis in clinical specimens from cattle. *J. Clin. Microbiol.* 44, 938-945.

OIE Terrestrial Manual 2008. Validation and quality control of polimerase chain reaction methods used for the diagnoses of infectious disease, Chapter 1.1.5. p 46- 55

Pestana EA, Belak S, Diallo A, Crowther JR, Viljoen GJ., 2010. Early, rapid and sensitive veterinary molecular diagnostics- Real time PCR applications. DOI 10.1007/978-90-481-3132-7_1, Springer Science+Business Media B.V., Dordrecht 2010

Schmidt, T., Venter, E.H., Picard, J.A., 2010. Evaluation of PCR assays for the detection of Campylobacter fetus in bovine preputial scrapings and the identification of subspecies in South African isolates. *J. S. Afr. Vet. Ass.*, 81, 87 - 92.

Aplicaciones de herramientas biotecnológicas al mejoramiento genético de especies forrajeras

Reyno, Rafael¹; Dalla Rizza², Marco; Narancio, Rafael²

Introducción

El objetivo de un mejorador es desarrollar cultivares forrajeros mejorados por una o más características de interés y su éxito radica en la habilidad de seleccionar de una forma eficiente, económica y temporalmente, aquellos individuos genéticamente superiores (Brummer et al., 2009). En gran medida esa eficiencia dependerá de la heredabilidad de la característica evaluada, lo que en términos generales significa que proporción de la variabilidad observada entre individuos o poblaciones depende de factores genéticos (Fehr, 1987). En mejoramiento genético lo más importante es la precisión con que estimamos los parámetros que usaremos para seleccionar los individuos de una población. En este sentido, varias de las herramientas biotecnológicas que se han desarrollado en los últimos años, sirven efectivamente para acelerar y mejorar la eficiencia de estos procesos. El uso de marcadores moleculares ha permitido, entre otros usos, identificar parentesco y estructurar la diversidad genética en colecciones de germoplasma, pero también para la identificación de áreas del genoma asociados a la expresión de cierta característica de interés agronómico.

El objetivo de este artículo es describir brevemente alguna de las experiencias que este equipo técnico ha desarrollado en relación al uso de la biotecnología en los programas de mejoramiento genético de especies forrajeras.

Usos en los programas de mejoramiento genético de forrajeras

Identificación de Sistema Reproductivo

Conocer con exactitud el sistema reproductivo de una especie es de crucial importancia para definir la estrategia de mejoramiento a seguir, y en definitiva el tipo de cultivar a desarrollar, ya sea líneas puras, poblaciones sintéticas, entre otros ejemplos. Tradicionalmente, estos trabajos se basaban en estudiar las estructuras florales, momento de liberación del polen, estudios embriogénicos en diferentes estadios florales y estudios de progenie basados en características morfológicas. En muchos casos, estos estudios no logran ser concluyentes, además de lo complejo y trabajoso de sus técnicas. El uso de marcadores moleculares, ha ayudado enormemente a clarificar algunos casos para los cuales no había consenso en la bibliografía.

En dos trabajos realizados en conjunto por INIA Tacuarembó y Las Brujas, se usaron marcadores moleculares para determinar y confirmar la importancia de la polinización cruzada

¹Programa Nacional de Pasturas y Forrajes, INIA Tacuarembó. Ruta 5 km.386, Tacuarembó, Uruguay.

²Unidad de Biotecnología, INIA Las Brujas. Ruta 48 km.10, Canelones, Uruguay.

en dos especies de leguminosas forrajeras, *Lotononis bainesii* y *Trifolium polymorphum* (Real et al., 2004; Real et al., 2007). En el caso de *L. bainesii*, la especie fue reportada como autógena (Hutton, 1960, Byth, 1964), pero sin embargo, estudios reproductivos asistidos por el uso de marcadores moleculares permitió concluir que la especie es de polinización cruzada y que la presencia de polinizadores favorece enormemente la producción de semilla (Real et al. 2004, Dalla Rizza et al. 2004, Real and Altier, 2005, Real et al., 2005). Para el caso de *T. polymorphum*, especie que presenta flores subterráneas y aéreas, no había consenso en la literatura acerca del sistema reproductivo de las flores aéreas. Algunos trabajos sugerían que estas flores eran alógamas (polinización cruzada) (Coll y Zarza, 1992), otros que eran autógamias (Speroni, 2000; Speroni y Izaguirre, 2001, 2003), mientras que otros trabajos no arribaban a una conclusión clara (Schifino-Wittmann, 1985). En este caso, los estudios de progenie realizados mediante el uso de marcadores moleculares permitió concluir que las flores aéreas eran capaces de cruzarse con polen donado por otras plantas y la autopolinización se observó únicamente en unos pocos casos, por lo cual las flores aéreas de *T. polymorphum* fueron clasificadas como alógamas, autocompatibles, que se favorecen por la presencia de polinizadores (Real et al., 2007).

Evaluación de Diversidad Genética

El uso de marcadores moleculares ha permitido valorizar nuestros recursos genéticos forrajeros a través de estudios de diversidad y caracterización molecular de colecciones nacionales. En este sentido, este equipo de trabajo realizó trabajos de diversidad y caracterización incluyendo varias especies de *Trifolium* nativos (*T. polymorphum*, *T. argentinense* y *T. riograndense*) (Dalla Rizza et al., 2007) y en *Paspalum notatum* (Pasto horqueta) (Reyno et al., 2012). Los estudios de diversidad y estructura poblacional en una colección nacional de *P. notatum* nos han permitido evaluar las asociaciones existentes entre la distribución geográfica y la presencia de ciertas poblaciones o grupos de poblaciones y su relación con factores agroecológicos, además de elaborar conclusiones acerca de estrategias de colecta que optimicen la captación de la máxima variabilidad existente en nuestro país (Reyno et al., 2012).

Mapeo de QTL y selección asistida por marcadores

El mejoramiento asistido por marcadores se basa en la identificación de asociaciones entre áreas del genoma y una respuesta fenotípica favorable ante condiciones adversas, por ejemplo tolerancia a la acidez de los suelos. Estas áreas del genoma que contienen genes que están involucrados en la respuesta de las plantas a una determinada característica de herencia cuantitativa, se denominan QTL (Quantitative Trait Loci). Una de las principales utilidades de los marcadores moleculares es la construcción de mapas de ligamiento, que una vez asociados con información agronómica, nos permite identificar aquellas áreas del genoma que afectan nuestra característica de interés, y por lo tanto, utilizar los marcadores ligados a esas regiones como criterio de selección (Collard et al., 2005).

En alfalfa, *Medicago sativa*, este tipo de enfoque nos ha permitido identificar regiones del genoma asociados a la tolerancia a la acidez y aluminio en ensayos realizados usando una población de mapeo con 185 individuos evaluada creciendo en un medio de cultivo (Khu et al.

2012) y en un suelo ácido con alto contenido de aluminio en forma intercambiable (Reyno, 2012). Los marcadores moleculares ligados a estas regiones servirán como criterio de selección permitiendo acelerar los procesos de selección y por lo tanto incrementando el progreso genético.

Consideraciones finales

La utilización de técnicas biotecnológicas en el mejoramiento genético de forrajeras ha tenido un fuerte impacto en los últimos años a nivel mundial, ejemplo de ello es la enorme cantidad de trabajos de estudios genéticos en diversas especies y para diferentes características. La información generada en estos estudios ha ampliado nuestro entendimiento de los procesos fisiológicos y metabólicos de las plantas en respuesta a diferentes estímulos. Si bien, la biotecnología no suplanta los procesos de mejoramiento genético tradicionales, está llamada a cumplir un rol cada vez más protagónico en los programas de mejoramiento tanto mundiales como regionales.

Referencias

- Brummer E.C., Bouton J.H., Casler M.D., Mc Caslin M.H., Waldron B.L. 2009. Grasses and legumes: Genetics and plant breeding. In W.F. WEDIN, FALES S.L. (eds.), Grassland: Quietness and strength for a new American agriculture, 157-171. ASA, CSSA, SSSA, Madison, WI.
- Byth, D.E. 1964. Breeding system and chromosome number in *Lotononis bainesii* Baker. *Nature*, 202:830-831.
- Coll J., Zarza A. 1992. Leguminosas natives promisorias: Trébol polimorfo y babosita. (In Spanish.) *Boletín de Divulgación* 22:19.
- Collard B.C.Y., Jahufer M.Z.Z., Brouwer J.B., Pang E.C.K. 2005. An introduction to markers, quantitative trait loci (QTL) mapping and marker-assisted selection for crop improvement: The basic concepts. *Euphytica*, 142: 169–196. DOI: 10.1007/s10681-005-1681-5
- Dalla Rizza M., Real D., Quesenberry K.H., Albertini E. 2004. Plant reproductive system determination under field conditions based on codominant markers. *Journal of Genetics & Breeding*. Vol 1 47-57.
- Dalla Rizza M., Real D., Reyno R., Porro V., Burgueño J., Errico E., Quesenberry K. 2007. Genetic diversity and DNA content of three South American and three Eurasiatic *Trifolium* species. *Genetics and Molecular Biology*, 30, 4, 1118-1124.
- Fehr W. 1987. *Principles of Cultivar Development*. Macmillan, New York.

Hutton E.M. 1960. Flowering and Pollination in *Indigofera spicata*, *Phaseolus lathyroides*, *Desmodium uncinatum*, and some other tropical pasture legumes. *Empire Journ. of Exper. Agric.* 28 (111): 235-243.

Khu D.-M., Reyno R., Han Y., Zhao P., Brummer E.C., Monteros M.J. (2012b) Identification of Aluminum Tolerance QTLs in Tetraploid Alfalfa. *Crop Sci* In press.

Real D., Dalla Rizza M., Quesenberry K.H., Echenique M. 2004. Reproductive and Molecular Evidence for Allogamy in *Lotononis bainesii* Baker. *Crop Science* 44: 394-400.

Real D. Altier N. 2005. Breeding for disease resistance, forage and seed production in *Lotononis bainesii* Baker. *New Zealand Journal of Agricultural Research*, 48: 93-100.

Real D., Formoso F., Martinez A., Risso I., Hugo W., Rostan C., Alzugaray R. 2005. Pre-basic seed production of *Lotononis bainesii* Baker Cv. INIA Glencoe. *New Zealand Journal of Agricultural Research*, 48: 377-379.

Reyno R., Narancio R., Speranza P., Do Canto J., López-Carro B., Hernández P., Burgueño J., Real, D., Dalla Rizza, M. (2012). Molecular and cytogenetic characterization of a collection of bahiagrass (*Paspalum notatum* Flüggé) native to Uruguay. *Genet Resour Crop Evol*: 1-10. DOI: 10.1007/s10722-012-9806-x.

Reyno R. 2012. Improving acid and aluminum tolerance in alfalfa using breeding and genomics. Institute of Plant Breeding Genetics and Genomics, PhD Dissertation, University of Georgia, Athens.

Schifino-Wittmann M.T. 1985. Estudios citogenéticos em *Trifolium riograndense* Burkart, T. *polymorphum* Poir. e *T. repens* L.: Inducao de poliploidia, numero cromossomico, cariotipo, comportamento meiotico. Ph.D. diss. Universidad Federal de Rio Grande do Sul, Rio Grande Do Sul, Brazil.

Speroni G. 2000. Aspectos de la biología reproductiva de *Trifolium polymorphum* Poir. (Fabaceae, papilionoideae). M.S. thesis. Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Speroni G., Izaguirre P. 2001. Morfología y Esporogénesis en fl ores aéreas y subterráneas de la especie anfi cárpica *Trifolium polymorphum* (Fabaceae, Papilonoideae). (In Spanish, with English abstract.) *Boletín Sociedad Argentina de Botánica* 36(3-4):253-265.

Speroni, G., Izaguirre P. 2003. Características biológicas de la leguminosa nativa promisoría forrajera *Trifolium polymorphum* Poir (Fabaceae, Papilonoideae). (In Spanish, with English abstract.) *Rev. Agrocencia* 3:68-76 (UDELAR).

Proyecto CEBIOF: Una iniciativa UdelaR - INIA – SPF

Diego Torres-Dini^{1*}; Gonzalo Martínez¹; Guillermo Pérez²

Con el objetivo de mantener el crecimiento sostenido de la productividad forestal, se plantea un proyecto que establece la creación de un Centro de Bioservicios Forestales (CEBIOF).

Este Centro brindará al sector forestal uruguayo un conjunto de bioservicios inexistentes en el país que han sido históricamente reclamados a las instituciones generadoras de conocimiento. Se ubica en Tacuarembó por ser un centro geográfico de producción forestal nacional y para optimizar el uso de equipamientos y RRHH allí instalados. Se brindarán tres servicios: a) Servicio de inoculación de patógenos c) Servicio de control biológico y c) Servicio de genotipado por técnicas moleculares.

El servicio de inoculación de patógenos forestales permitirá evaluar los distintos grados de resistencia genética en los materiales clonales que se encuentran bajo mejoramiento genético antes de ser plantados masivamente. Esto permitirá contar con plantaciones clonales con resistencia genética a los principales patógenos y evitar epidemias de enfermedades.

El servicio de control biológico comprenderá el diagnóstico sanitario de los establecimientos de los clientes, la multiplicación y provisión de agentes de control biológico para las plagas detectadas y la asistencia en su liberación y evaluación. Este servicio se iniciará con dos plagas de relevancia para el sector: la avispa de la madera *Sirex noctilio* y el gorgojo de los eucaliptos *Gonipterus* spp.

El servicio de genotipado apoyará la logística de la trazabilidad forestal certificando la identidad clonal durante el proceso de multiplicación masiva de clones en vivero y en el establecimiento de los distintos clones en las plantaciones. Este servicio permitirá detectar individuos mal clasificados en cualquier etapa de producción, asegurando que cada clon sea plantado donde corresponde, lo que redundará en el alcance de los niveles de productividad esperados para cada clon en cada plantación clonal. El servicio de genotipado también ofrecerá test de paternidad para certificar la identidad de los progenitores y sus respectivas progenies.

La estrategia de abordaje de este emprendimiento se basa en el aprovechamiento de las sinergias generadas entre UdelaR, INIA y el sector forestal en Tacuarembó.

¹ Programa Nacional de Producción Forestal; INIA.

*dtorres@tb.inia.org.uy

² Centro Universitario de Tacuarembó; UdelaR.

Red de Propiedad Intelectual

La evolución económica y social de un país depende en gran medida de la capacidad de innovación y desarrollo de nuevos productos, servicios y procesos. Hoy en día existe una fuerte interacción con otras organizaciones que presentan recursos complementarios: competidores, proveedores, clientes, centros de investigación o universidades que conforman una “Red de Innovación y Desarrollo”, en un contexto en el que instituciones, individuos y mercado colaboran creando un flujo de conocimiento científico técnico que terminará en una innovación tecnológica (Gavilanes J. *et al.*, 2011).

A la hora de tomar la decisión de abordar un nuevo producto o servicio, las instituciones y empresas requieren de herramientas de información de mercado, estado de las técnicas y tecnologías desarrolladas, capacidad de apropiabilidad de las tecnologías necesarias para su aplicación en un nuevo producto o proceso, necesidad de realizar contacto con proveedores locales o extranjeros, visualización de potenciales competidores, potenciales licencias, acuerdos, patentes, etc. A su vez, es importante detectar posibles amenazas, oportunidades en torno a innovaciones tecnológicas y tendencias emergentes, aportando nuevas relaciones y enfoques sobre su entorno, reduciendo el riesgo en la toma de decisiones.

Por lo tanto en el actual contexto de desarrollo tecnológico, la innovación en las empresas e instituciones, depende en gran medida de la capacidad de realizar una adecuada gestión del conocimiento, obtenido a partir del análisis de la información presente en patentes y/o literatura no patente.

La RED NACIONAL DE PROPIEDAD INTELECTUAL se constituyó en Agosto de 2008 con la misión de crear, promover y utilizar instrumentos y servicios asociados a la Propiedad Intelectual, que faciliten la protección y la incorporación de valor a la producción nacional de bienes y servicios a través del conocimiento, siendo el primer eslabón de la cadena de generación de conocimiento.

Los lineamientos estratégicos que guiarán el accionar de la Red buscan que Uruguay sea un país globalmente competitivo mediante la puesta en valor de la producción intelectual nacional usando mecanismos eficaces de articulación institucional entre la comunidad científica y el mundo empresarial.

El objetivo principal es la **generación, desarrollo y utilización de servicios de Propiedad Intelectual para el Sistema Nacional de Innovación, a partir de un modelo abarcativo y articulado de trabajo entre Instituciones públicas, paraestatales y privadas**, facilitando la incorporación de valor a la producción nacional de bienes y servicios a través del conocimiento.

La Red Nacional de Propiedad Intelectual, actualmente integrada por 25 instituciones nacionales representativas de la Academia, de los Empresarios y del Sector Público, tiene como funciones:

- Prestación de servicios en todo el proceso de innovación.
- Servicios de Información y Vigilancia Tecnológica.

- Asesoramiento sobre estrategias de protección.
- Redacción de patentes.
- Actividades de sensibilización, capacitación de la Propiedad Intelectual.
- Actividades de investigación en torno de la Propiedad Intelectual, generando información relativa al tema a partir de investigaciones de interés para Uruguay en la materia.
- Creación de Observatorios Tecnológicos, comenzando en los sectores AgroAlimentario, y Nano y Biotecnológico.