



Foto: Silvia Llambí

MONITOREO DE ENFERMEDADES MONOGÉNICAS ASOCIADAS CON BAJA EFICIENCIA REPRODUCTIVA EN GANADO BOVINO LECHERO

Lic. Biol. MSc. PhD. Andrea Branda-Sica¹, Dr. M. Vet. MSc. Rody Artigas², Dr. M. Vet. MSc. Elena de Torres³, Tec. Agrop. Evangelina Kinley³, Lic. Biol. MSc. PhD. Paula Nicolini⁴, Lic. Biol. MSc. PhD. María Teresa Federici¹, Dr. M. Vet. MSc. PhD. Silvia Llambí²

¹Sistema Ganadero Extensivo y Salud Animal - INIA

²Unidad Académica de Genética y Mejora Animal, Facultad de Veterinaria - Udelar

³Campo Experimental N°2, Facultad de Veterinaria - Udelar

⁴Instituto Superior de la Carne, Centro Universitario de Tacuarembó - Udelar

El presente artículo brinda información sobre los riesgos asociados al apareamiento de animales portadores de defectos recesivos, así como las medidas preventivas para minimizar el riesgo de transmitir estos rasgos indeseables.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las razas bovinas lecheras presentan una tasa de endogamia generacional promedio del 1 %, que se refiere al apareamiento de individuos emparentados cercanamente, lo que favorece a la aparición de enfermedades hereditarias (monogénicas) asociadas a una baja eficiencia reproductiva. En genética veterinaria se denominan mutaciones patogénicas, a las variantes de secuencia que causan enfermedades, las cuales generalmente se encuentran en una frecuencia con un

rango del 1 al 3 % en algunos rodeos. Hasta el momento de redacción de este artículo se han identificado genes responsables de 209 enfermedades monogénicas con mutaciones conocidas en bovinos de todas las razas (OMIA, <https://www.omia.org/home/>). Las enfermedades hereditarias conocidas en bovinos son en la mayoría causadas por un solo gen (enfermedades monogénicas).

Los defectos recesivos son anomalías genéticas que solo se manifiestan cuando un animal hereda dos

copias del gen defectuoso, una de cada progenitor. Estos defectos pueden incluir enfermedades genéticas, malformaciones físicas o trastornos funcionales que afectan la salud y la aptitud reproductiva de los animales. Para todas las razas bovinas, se han reportado 54 haplotipos recesivos con déficit de homocigotas; en 25 de ellos se han identificado las mutaciones asociadas a los genes responsables (OMIA, 2011). Dentro de los 20 haplotipos reportados en la raza Holstein Friesian se conocieron las bases genéticas de los genes responsables que están asociados a 11 haplotipos, en los que se ha observado que esos defectos recesivos afectan el desempeño reproductivo, que resultan en abortos espontáneos, nacimientos de terneros débiles o no viables, y tasas de concepción reducidas. En la raza Jersey se ha identificado un gen responsable asociado a uno de los dos haplotipos que causa una reducción de la fertilidad (JH1). La denominación de las siglas de los haplotipos para todas las razas bovinas fue realizada por VanRaden et al. (2011), en este caso, Holstein Friesian, donde la primera H significa la raza y la segunda, haplotipo, seguido de un número secuencial (HH1, HH2, HH3, etc.). Estos haplotipos recesivos letales están muy bien detallados en el catálogo OMIA.

MONITOREO Y CONTROL DE DEFECTOS GENÉTICOS RECESIVOS

Para abordar estos problemas, es esencial implementar estrategias de monitoreo y control de los defectos recesivos en el ganado bovino lechero mediante diferentes métodos.

En primer lugar, se pueden realizar pruebas genéticas de ADN, tanto basadas en PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y sus variantes como la secuenciación y los chips de genotipado con SNP (polimorfismo de nucleótido simple), en los animales para identificar portadores de defectos recesivos y evitar el apareamiento de dos individuos portadores, reduciendo



Foto: Rody Artigas

Figura 1 - Colecta de muestras biológicas en el tambo experimental de la Facultad de Veterinaria, Udelar.



Figura 2 - Vacas Holstein Friesian y cruza Holstein Friesian-Jersey del tambo experimental de la Facultad de Veterinaria, Udelar.

así la incidencia de estos defectos en la población. Los resultados de estas pruebas genéticas pueden ayudar a los productores a tomar decisiones informadas acerca de qué animales deben ser utilizados para el apareamiento y qué animales deben ser excluidos del programa reproductivo.

Otro método de monitoreo es el seguimiento de la información genética disponible en los catálogos de padres actualizado por Evaluaciones Genéticas Lecheras de Uruguay (disponible en www.geneticalechera.com.uy). Encontrar hijas de estos padres en el sistema nacional de la evaluación genética para la producción lechera en Uruguay, podría sugerir la presencia de problemas de fertilidad relacionados con enfermedades hereditarias. Mediante la implementación de programas de monitoreo de la fertilidad, los productores pueden identificar estos problemas y tomar medidas para controlarlos.

En este contexto, en una investigación reciente publicada por este equipo de trabajo (Branda-Sica et al. 2023), se abordó la importancia de monitorear los defectos recesivos, especialmente en relación con el desempeño reproductivo en el ganado bovino lechero de las razas Holstein Friesian y cruza Holstein Friesian-Jersey. En el marco de esta investigación se analizaron los registros de 3028 toros Holstein Friesian, tanto nacionales como importados, utilizando la información genética disponible en el catálogo de padres actualizado en 2021 publicado por Evaluaciones Genéticas Lecheras de Uruguay. Además, se evaluaron los datos reproductivos de 100 vacas Holstein Friesian y 70 Holstein Friesian-Jersey en un tambo experimental que fueron genotipadas con el chip bovino GeneTitan® 2500 SNP. Se centraron en los defectos recesivos, los tres haplotipos específicos de Holstein Friesian (HH1, HH3 y HH4), así como en el haplotipo de Jersey (JH1) y la enfermedad conocida como “malformación vertebral compleja” (CVM).

Cuadro 1 - Estado genético para el haplotipo HH1 de toros utilizados en los sistemas de evaluación genética lechera uruguayos hasta el año 2021, según país de origen.

País	Total toros (n)	Toros S/D** (n)	Pruebas genéticas (% , n)	HH1T ^a (n)	HH1C ^b (n)	Hijas de toros HH1C para producción de leche (n)
Estados Unidos	1603	581	63,8 (1022)	960	62	6971
Canadá	375	65	82,7 (310)	288	22	3632
Países Bajos	93	55	40,9 (38)	33	5	169
Uruguay	660	657	0,5 (3)	3	0	0
Italia	29	6	79,3 (23)	22	1	16
Nueva Zelanda	126	122	3,8 (4)	4	0	0
Otros*	142	74	47,9 (68)	68	0	0
Total	3028	156	48,5 (1468)	1378	90	10788

*Otros: Argentina, Australia, Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Polonia, España, Suecia, Reino Unido y Estados Unidos.

**S/D: Sin datos. ^aIndividuos libres de enfermedades. ^bIndividuos portadores.

Los resultados de este estudio mostraron que un total de 2638 toros (87,12 %) provino de Estados Unidos, Canadá y Uruguay para los haplotipos HH1, HH3 y HH4 (Cuadros 1, 2 y 3). De los 3028 toros analizados, solamente 1468 (48,5 %) contaban con información genética disponible, es decir, que fueron evaluados mediante pruebas genéticas de ADN, para el haplotipo HH1 (Cuadro 1), y otros 1471 (48,6 %) para los haplotipos HH3 y HH4 (Cuadros 2 y 3).

Se encontraron 90 portadores de HH1 (6,1 %) (Cuadro 1), 60 portadores de HH3 (4,1 %) (Cuadro 2) y seis portadores de HH4 (0,4 %) (Cuadro 3). Además, se observó la contribución genética de los defectos recesivos asociados a los haplotipos HH1, HH3 y HH4 de la mayoría de los toros Holstein Friesian utilizados como padres en los sistemas de evaluación genética lechera de Uruguay, que son descendientes de los toros fundadores de estos defectos recesivos.

Considerando la totalidad de 10788 hijas para HH1 (Cuadro 1), 6317 para HH3 (Cuadro 2) y 573 para HH4 (Cuadro 3), y dado que el mecanismo de herencia es autosómico recesivo, debemos asumir que un promedio del 50 % de las hijas fueron portadoras, lo que representa 5394 portadoras para HH1, 3158 para HH3 y 286 para HH4, indicando la presencia de defectos recesivos en el núcleo de selección uruguayo.

Mediante genotipado con el chip bovino GeneTitan® 2,500 SNP, se detectó HH1 en una sola vaca cruce Holstein Friesian-Jersey y CVM en siete vacas Holstein Friesian en un total de 170 vacas (Cuadro 4). Se observó que las frecuencias prediales del alelo mutante para HH1 y CVM, fueron de 0,003 y 0,022, respectivamente, y las prevalencias de portadoras, 0,59 % y 4,3 % (con una tasa de eficiencia de genotipado superior al 99 %).

Cuadro 2 - Estado genético del haplotipo HH3 de toros utilizados en los sistemas de evaluación genética lechera uruguayos hasta el año 2021, según país de origen.

País	Total toros (n)	Toros S/D** (n)	Pruebas Genéticas (% , n)	HH3T ^a (n)	HH3C ^b (n)	Hijas de toros HH3C para producción de leche (n)
Estados Unidos	1601	580	63,8 (1021)	967	54	5935
Canadá	377	64	83 (313)	311	2	146
Países Bajos	93	55	40,9 (38)	37	1	38
Italia	29	6	79,3 (23)	22	1	48
Uruguay	660	657	0,5 (3)	3	0	0
Nueva Zelanda	126	122	3,2 (4)	4	0	0
Otro*	142	73	12 (69)	67	2	150
Total	3028	1557	48,6 (1471)	1411	60	6317

*Otros: Argentina, Australia, Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Polonia, España, Suecia, Reino Unido y Estados Unidos. **S/D: Sin datos.

^aIndividuos libres de enfermedades. ^bIndividuos portadores.

Cuadro 3 - Estado genético del haplotipo HH4 de toros utilizados en los sistemas de evaluación genética lechera uruguayos hasta el año 2021, según país de origen.

País	Total toros (n)	Toros S/D** (n)	Pruebas genéticas (% , n)	HH4T ^a (n)	HH4C ^b (n)	Hijas de toros HH4C para producción de leche (n)
Estados Unidos	1601	580	63,8 (1021)	1021	0	0
Canadá	377	64	83 (313)	313	0	0
Países Bajos	93	55	40,9 (38)	37	1	86
Italia	29	6	79,3 (23)	23	0	0
Uruguay	660	657	0,5 (3)	3	0	0
Nueva Zelanda	126	122	3,2 (4)	4	0	0
Otro*	142	73	12 (69)	64	5	487
Total	3028	1557	48,6 (1471)	1465	6	573

*Otros: Argentina, Australia, Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Polonia, España, Suecia, Reino Unido y Estados Unidos.

**S/D: Sin datos. ^aIndividuos libres de enfermedades. ^bIndividuos portadores.

No se encontraron alelos mutantes para HH3, HH4 y JH1 en la población analizada. Además, se examinaron los datos reproductivos, encontrándose las mutaciones de CVM y HH1 en dos vacas repetidoras que necesitaron un promedio de cuatro servicios para lograr la preñez (Cuadro 5).

CONCLUSIONES, PERSPECTIVAS Y RECOMENDACIONES

El trabajo confirmó la presencia de defectos recesivos asociados con un bajo rendimiento reproductivo en la población bovina analizada. La identificación de animales portadores de defectos recesivos es importante, porque ocasionan impactos negativos en

las poblaciones de bovinos a nivel mundial, tanto por las pérdidas gestacionales y muertes de terneros, el aumento de costos de tratamiento médico, así como por las dificultades que se generan al no obtener suficientes terneras para realizar una reposición adecuada de las vacas, impactando en el crecimiento de los rodeos. Las medidas que se pueden tomar para prevenir y controlar la propagación de defectos recesivos en el ganado bovino lechero incluyen:

- Seleccionar los reproductores en forma cuidadosa, realizando pruebas genéticas y estudios de pedigrí para detectar los defectos recesivos (alelos mutantes), evitando el uso de toros portadores de los defectos presentes en el rodeo.

Cuadro 4 - Número de individuos genotipados libres y portadores de enfermedades hereditarias letales utilizando el chip bovino GeneTitan®; los genes asociados con su identificación en NCBI y su ubicación en el genoma.

Enfermedad hereditaria letal (ID de OMIA y variante) ¹	Gen (dbSNP) ²	Cromosoma: Localización genómica ³	Número de individuos genotipados (call rate > 0.99)	Número de individuos para cada genotipo	
				No portadores	Portadores
HH1 (000001-9913; 286)	APAF1 (rs448942533)	5: g.62810245C>T	170	169	1
HH3 (001824-9913; 211)	SMC2 (rs456206907)	8: g.93753358T>C	169	169	0
HH4 (001826-9913; 182)	GART (rs465495560)	1: g.1997582A>C	170	170	0
JH1 (001697-9913; 287)	CWC15 (rs1115118696)	15: g.15449431C>T	170	170	0
CVM (001340-9913; 187)	SLC35A3 (rs438228855)	3: g.43261945C>A	170	163	7

¹OMIA: *Online Mendelian Inheritance in Animals*, <https://www.omia.org/home/>, HH1: Haplotipo 1 de Holstein Friesian; HH3: Haplotipo 3 de Holstein Friesian; HH4: Haplotipo 4 de Holstein Friesian; Haplotipo 1 de Jersey; CVM: Malformación vertebral compleja. ²dbSNP: Centro Nacional de Información Biotecnológica, NCBI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>. ³Centro Nacional de Información Biotecnológica, NCBI, ensamblaje ARS-UCD1.2, 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly>.

Cuadro 5 - Número de repeticiones de servicio y partos en vacas portadoras de las mutaciones asociadas previamente identificadas con el chip bovino GeneTitan®.

ID vaca	Raza	Número de partos		Repetición de servicio	Enfermedad hereditaria letal (gen asociado)
97	Holstein Friesian	Múltiparas (2015-2022)	6 partos (2 mortinatos)	En 2019 (4 servicios para lograr la preñez) En 2020 (4 servicios para lograr la preñez)	CVM (SLC35A3)
636	Holstein Friesian	Múltiparas (2019-2022)	4 partos	No se repite el servicio	CVM (SLC35A3)
531	Holstein Friesian	Múltiparas (2017-2022)	4 partos	No se repite el servicio	CVM (SLC35A3)
724	Holstein Friesian	Múltiparas (2019-2020)	4 partos	No se repite el servicio	CVM (SLC35A3)
830	Holstein Friesian	Múltiparas (2020-2022)	2 partos	No se repite el servicio	CVM (SLC35A3)
32	Holstein Friesian	Múltiparas (2018-2022)	3 partos	No se repite el servicio	CVM (SLC35A3)
311	Holstein Friesian	Múltiparas (2015-2022)	8 partos	No se repite el servicio	CVM (SLC35A3)
605	Cruza Holstein Friesian-Jersey	Múltiparas (2018-2022)	4 partos (2 mortinatos)	En 2019 (4 servicios para lograr la preñez)	HH1 (APAF1)

- Promover el asesoramiento genético para los productores, la educación sobre las consecuencias de estos defectos y el uso responsable de las biotécnicas reproductivas (inseminación artificial, transferencia embrionaria) para minimizar el riesgo de transmitir estos rasgos indeseables.

- Analizar registros de toros de la raza Jersey para identificar la presencia del haplotipo JH1 dentro del catálogo de padres Jersey 2022.

Estas recomendaciones pueden ayudar a prevenir y controlar la propagación de los defectos recesivos en el ganado bovino lechero, mejorar la producción y fertilidad y, por lo tanto, favorecer la sostenibilidad de la industria lechera. Los productores deben estar informados sobre los riesgos asociados al apareamiento de animales portadores de defectos recesivos y deben estar alentados a tomar medidas preventivas para minimizar el riesgo de transmitir estos rasgos indeseables.

Es necesario un uso responsable de las biotécnicas reproductivas (inseminación artificial, transferencia embrionaria) para minimizar el riesgo de transmitir estos rasgos indeseables.

Por tanto, se recomienda realizar un estricto seguimiento y monitoreo para evitar la propagación de defectos recesivos mediante pruebas genéticas de ADN, para reducir la incidencia de estos defectos antes de tomar decisiones en los apareamientos e introducir toros en los programas de mejora genética y producción de semen bovino Holstein Friesian y Jersey.

Estudios adicionales que permitan cuantificar las pérdidas económicas asociadas a las enfermedades hereditarias en ganado lechero, ayudarían a dimensionar su impacto y el costo-beneficio de controlarlas y erradicarlas a nivel predial y nacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Branda-Sica A, Artigas R, de Torres E, Kinley E, Nicolini P, Federici MT, Llambí S. Monitoring of recessive defects associated with low reproductive performance in dairy cattle in Uruguay. *Open Vet J.* 2023; 13(10): 1290-1298. doi:10.5455/OVJ.2023.v13.i10.8

Evaluaciones Genéticas Lecheras, Uruguay, 2022. En línea: <https://www.geneticalechera.com.uy>

Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA). Faculty of Veterinary Science, University of Sidney, 2011. En línea: <https://www.omia.org/home>

NCBI, ARS-UCD1.2 assembly. 2018. National Center for Biotechnology Information, ARS-UCD1.2 Assembly. En línea: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_002263795.1/

VanRaden PM, Olson KM, Null DJ, Hutchison JL. 2011. Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes. *Journal of Dairy Science*, 94:6153-6161.