

## ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN GENÉTICA, RESULTADOS NACIONALES Y APLICACIONES CONCRETAS

Grasso, A.N.<sup>1\*</sup> Macedo, F.<sup>1</sup> Ciappesoni, G<sup>1</sup> Brito, G<sup>2</sup> Navajas, E.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria, Las Brujas, Canelones, 90200, Uruguay.

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria, Tacuarembó, Uruguay.

E-mail: [nicograsso26@gmail.com](mailto:nicograsso26@gmail.com)

**Palabras claves:** SNP, chips, caracteres de interés productivo

### Genotipado masivo de alto rendimiento con SNP

La secuenciación de genomas de varias especies ha permitido identificar polimorfismos de nucleótido simple o SNP (Single Nucleotide Polymorphisms, SNP). Estas variaciones son las más comunes en las secuencias de DNA. Su abundancia y distribución en los genomas, y las nuevas tecnologías capaces de genotipar miles de SNP a la vez, han hecho a estos marcadores una herramienta por excelencia para los estudios de asociación, selección genómica, estructura genética, conservación entre otros estudios. (Ding y Jin, 2009).

Las tecnologías de genotipado masivo de alto rendimiento, fueron puestas a disposición de los investigadores por las compañías Illumina y Affymetrix. Estas, en un principio, lanzaron plataformas para humano, pero hoy en día existen para numerosas especies de interés productivo, tanto animales como vegetales.

### Selección asistida por marcadores: SNP

Para caracteres difíciles de medir, como la resistencia a enfermedades, la identificación de marcadores moleculares asociados a la variación del carácter resulta especialmente útil, ya que su aplicación en esquemas de selección asistida por marcadores o MAS (de su sigla en inglés, Marker Assisted Selection) facilita la identificación de animales resistentes directamente a partir de sus genotipos, aumentando la eficiencia de la selección (Beuzen et al., 2000). Sin embargo, la aplicación de MAS para características complejas, ha estado limitada por la pequeña proporción de la variación fenotípica que explican la mayoría de los marcadores moleculares identificados (Kemper et al., 2011).

La aplicación más impactante de esta tecnología en el mejoramiento animal es la Selección Genómica (SG), que considera esta gran cantidad de información molecular para caracterizar la variación genética total de los individuos, resultando en una estimación más exacta del mérito genético en animales jóvenes y en una mayor tasa de ganancia genética en comparación con la MAS y la selección clásica (Meuwissen et al., 2001; Schaeffer, 2006).

### Métodos de asociación genómica

Los estudios de asociación buscan encontrar marcadores o regiones que capturen una parte substancial de la varianza de la característica de interés.

Existen diversas metodologías, en las cuales podemos encontrar aquellas basadas en regresiones lineales y metodologías Bayesianas. La metodología más sencilla es realizar regresiones lineales simples marcador por marcador, tomando estos últimos como covariables. Aun cuando presenta ventajas desde el punto de vista de la realización de test de significancia

estos modelos tienden a presentar un ajuste menor en comparación con las metodologías que usan simultáneamente toda la información de los marcadores (Wang et al, 2012).

Con la intención de tomar toda la información disponible de los marcadores se han desarrollado métodos bayesianos, de múltiples pasos pre-procesando los datos fenotípicos de un solo paso juntando registros fenotípicos, genealógicos y genotípicos (De los Campos et al., 2013; Mizstal et al., 2009).

## Ejemplos de resultados nacionales y sus aplicaciones

### *Estudios de calidad de la canal y la carne en Hereford.*

Se inició la formación de la población de entrenamiento para calidad de canal y de carne en la raza Hereford a través de la conjunción de: a) las bases de datos de dos experimentos con novillos Hereford que realizaron un registro exhaustivo y amplio de características de canal y carne que son costosas y difíciles de medir b) las muestras de ADN de los animales de estos experimentos, conservadas en el Banco de ADN Genómico en INIA Las Brujas.

Se ha completado los estudios de asociación genómica de 21 características de crecimiento, y de calidad de canal y de carne realizados diferentes métodos estadísticos (regresiones lineales, ssGWAS, Bayes B y C).

Se genotiparon 22 toros y 512 novillos con el GeneSeek Genomic Profiler BeadChip (HD-GGP) que cuenta con aproximadamente con 78.000 SNP. Para las diferentes características evaluadas, se identificaron regiones candidatas donde se encuentran genes de efecto mayor ya conocidos, así como también genes que no han sido identificados previamente en la literatura.

### *Estudios de resistencia a parásitos gastrointestinales en Corriedale*

Las parasitosis gastrointestinales (PGI) son un problema mundial en la producción ovina, causando graves pérdidas económicas. En nuestro país, existen estrategias para la selección de animales resistentes a PGI a través de las evaluaciones genéticas en las razas Corriedale y Merino. Los animales resistentes (R) y susceptibles (S) son determinados por la diferencia esperada en la progenie (DEP) del recuento de huevos por gramo de materia fecal (HPG). Sin embargo, este proceso es engorroso y requiere de una infección avanzada de los animales, donde ya se estarían ocasionando pérdidas productivas, lo que conlleva a la retención de los productores para la toma de registros del HPG. Asimismo, los PGI están adquiriendo resistencia a los diferentes antihelmínticos empleados. Es por todo esto, que el empleo de herramientas moleculares facilitaría la identificación de animales resistentes, pudiendo así también aumentar el progreso genético. El proyecto "Generación de una plataforma biológico-tecnológica de referencia, para estudios de selección genómica aplicada al mejoramiento en ovinos en Uruguay: énfasis en resistencia a parásitos" hizo uso de herramientas moleculares de última generación. Teniendo como criterio el DEP de HPG extremas para R y S, y un coeficiente de parentesco promedio menor a 0.04, se escogieron 100 animales Merino (50S y 50R) y 98 Corriedale (44S y 54R). Estos animales pertenecen, al Núcleo Merino Fino (INIA Glencoe) y a las líneas de selección divergentes Corriedale del SUL, respectivamente. Mediante el genotipado de estos animales con el OvineSNP50, se realizaron estudios de caso/control efectuando regresiones lineales de cada SNP con el DEP de HPG. De esta manera, se identificaron SNP que explicaron el mayor porcentaje de la varianza fenotípica.

## Consideraciones finales

Si bien el costo de las herramientas moleculares está decreciendo constantemente, este sigue siendo la mayor limitante para incluirlas en los programas de mejora. Es por eso, que el diseño de paneles de un número reducido de marcadores, y por ende de menor costo, es una opción valiosa a investigar para que haya una mayor adopción de estas tecnologías. En efecto paneles o chips de SNP que están siendo puestos en plaza están reduciendo su número de marcadores, contando con SNP que se encuentran en genes de efecto mayor para enfermedades, para caracteres de interés económico, sirven para imputar microsatélites para parentesco, entre otros.

## Agradecimientos

El proyecto “Implementación de herramientas genómicas en la mejora genética de la calidad de la canal y la carne en Hereford: desarrollo de poblaciones de referencias y métodos de análisis” fue financiado por la Agencia Nacional de Investigación e Innovación (FMV\_1\_2011\_1\_6671). Agradecemos a Alejandro LaManna, Georget Banchemo, Olga Ravagnolo, Mario Lema, Juan Clariget, Fernando Baldi y María Paz Tieri por sus invaluable aportes a través del diseño e implementación de los experimentos con la raza Hereford llevados a cabo en INIA La Estanzuela. Agradecemos también la colaboración de los equipos técnicos de los Laboratorio de Carne (INIA Tacuarembó) y del Banco de ADN genómico Animal (INIA Las Brujas).

## Bibliografía

**Beuzen ND, Stear MJ y Chang KC.** 2000. Review: Molecular markers and their use in animal breeding. *The Veterinary Journal* 2000, 160, 42–52.

**De los Campos G, Hickey JM, Pong-wong R, Daetwyler HD, Calus MPL.** 2013. Whole Genome Regression and Prediction Methods Applied to Plant and Animal Breeding. *Genetics*, vol. 193, 327 – 345.

**Ding C y Jin S.** 2009. Single Nucleotide Polymorphisms. 578, 245-254. Humana Press: Totowa, NJ.

**Kemper K, Emery D, Bishop S, Oddy H, Hayes BJ, Dominik S, Henshall J y Goddard M.** 2011. The distribution of SNP marker effects for faecal worm egg count in sheep, and the feasibility of using these markers to predict genetic merit for resistance to worm infections. *Genetics Research* 93: 203-219.

**Meuwissen TH, Hayes BJ, Goddard ME.** 2001 Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*, 157, 1819–1829.

**Misztal I, LegarraA, Aguilar I.** 2009. Computing procedures for genetic evaluation including phenotypic, full pedigree, and genomic information. *J. Dairy Sci.* 92: 4648–4655.

**Schaeffer LR.** 2006. Strategy for applying genome-wide selection in dairy cattle. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 123, 218–223.

**Wang H, Misztal I, Aguilar I, Legarra A, Muir WM.** 2012. Genome-wide association mapping including phenotypes from relatives without genotypes. *Genet. Res., Camb.*, 94, pp. 73–83.