

¿SNP o no SNP? ¿Es esta la cuestión?

G. Ciappesoni¹, E. A. Navajas² y D. Gimeno³

INIA Las Brujas km 10, Ruta 48, Rincón del Colorado, Departamento de Canelones, Uruguay.

SNP, or not SNP? Is this the question?

ABSTRACT. Genetic evaluations (GE) of commercial species have led to reached an efficient selection of the main economic relevant traits. Despite the great number of QTLs (*quantitative trait loci*) found in the last years, these have had limited application in formal breeding programs. However, the recent development of high density marker panel (SNP - *single nucleotide polymorphism*) has allowed the Genomic Selection (GS) application. The objective of this work is to analyze the GS impact in animal breeding and to list the considerations to take into account when genomic projects are developed. The GS allows a potential improvement of the GE mainly by increasing the breeding value accuracy and reducing the generation interval. This specially occurs in traits that are difficult or costly to record, those expressed in only one sex or late in the animal's life. Previous to begin GS projects, is important to define: (1) Target traits, which must be economically relevant and strategic for the specie/breed/country; (2) Reference population for the association studies; (3) The multidisciplinary team; (4) The incoming frequency of new genotypes; and (5) The amount for initial investment. In this process, the phenomics plays a role as a support science for genomics, which will valorize the recording systems.

Key words: Cattle, EPD, Genomic selection, Phenomics, QTL, Sheep.

RESUMEN. Las Evaluaciones Genéticas (EG) de las especies productivas han permitido una selección eficiente en las principales características de relevancia económica. Pese al gran número de QTL (*quantitative trait loci*) encontrados en los últimos años, estos han tenido una limitada aplicación en programas formales de mejora genética. Sin embargo, el reciente desarrollo de paneles de marcadores de alta densidad (SNP - *single nucleotide polymorphism*) han posibilitado la aplicación de la Selección Genómica (SG). El objetivo del trabajo es analizar el impacto de la SG en la mejora genética y enumerar las consideraciones a tener en cuenta al emprender proyectos de este tipo. La SG potencia a las EG actuales pudiendo incrementar la precisión de la estimación del valor genético y reducir el intervalo generacional. Esto sucede especialmente en características difíciles o costosas de medir, que se expresan en un solo sexo y tardíamente en la vida del animal. Previamente al emprender proyectos de SG se debe definir: (1) Las características objetivo, económicamente relevantes y estratégicas para la especie/raza/país; (2) La población de referencia para los estudios de asociación; (3) El grupo de trabajo multidisciplinario; (4) La frecuencia de ingreso de nuevos genotipados; y (5) El monto a invertir inicialmente. En este proceso, se destaca a la fenómica como una ciencia de apoyo a la genómica que valorizará los sistemas de registros.

Palabras clave: Bovinos, DEP, Fenómica, Ovinos, QTL, Selección genómica.

Evaluaciones genéticas "tradicionales" y QTL.

En la actualidad son numerosas las Evaluaciones Genéticas (EG) en ovinos y en bovinos (carne y leche) que se realizan en Uruguay. Las EG han brindado a la cabaña uruguaya estimaciones de mérito genético (Diferencias Esperadas en la Progenie, DEP) de los reproductores para características de relevancia eco-

nómica (CRE). Esta herramienta ha permitido una selección eficiente y efectiva que se ha visto reflejada en ganancias genética significativas en las CRE. Las metodologías actuales de las EG no requieren la identificación de cada uno de los genes, que suelen ser muy numerosos, ni de sus mecanismos de acción es-

¹Autor para la correspondencia, e-mail: gciappesoni@inia.org.uy

²Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Alberto Lasplacas 1550, Montevideo, Uruguay.

³Secretariado Uruguayo de la Lana (SUL), Rambla Baltasar Brum 3764, Montevideo, Uruguay.

pecífica. En la década del 90 y principios de este milenio, se hicieron importantes esfuerzos a través de la genética molecular para identificar y ubicar QTL (*quantitative trait loci*), para entender los mecanismos de acción genética y permitir acelerar el progreso genético. Con este objetivo se realizaron escaneos genómicos, denominados de baja densidad, que utilizaron números restringidos de marcadores moleculares. En la actualidad, según la base de datos AnimalQTL (<http://www.animalgenome.org/QTLdb/>) (versión 14, 20/4/2011), se han reportado en ovinos 454 QTL en 59 publicaciones de 152 diferentes características. Los grupos de características principales fueron: calidad de carne, crecimiento, sanidad y producción de leche con un 28, 22, 21 y 19% de los QTL reportados, respectivamente. Sin embargo, muy poca de esta información ha sido incluida en programas de mejora genética formales, determinando la limitada aplicación de la "selección asistida por marcadores" (MAS). Dentro de las múltiples causas que han provocado esta situación podemos citar: la pequeña proporción de la variación de la característica que -en términos generales- explican los QTL detectados, contribuyendo muy poco a la información lograda a través de las DEP, ser de mayor costo y dificultad su aplicación en relación a la EG (e.g. crecimiento), y la menor importancia relativa de las características estudiadas para los programas de mejora.

SNP y selección genómica.

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 2009, en forma rápida y a costos decrecientes. La información obtenida con estos marcadores sobre un número significativo de QTL, 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 ganado lechero, mientras que se avanza en la investigación en la misma dirección en ganado de carne y ovinos.

Impacto de la selección genómica en el progreso genético.

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): $\Delta G = (r \cdot i \cdot \sigma_A) / I$. Uno de los mayores aportes de la SG es el potencial aumento de r , en especial en los animales más jóvenes. Esta depende de $\lambda = NR / (N_e S)$, donde N es el número de animales en la población de referencia, 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 Morgan (Goddard, 2009).

La población de referencia.

Son los animales que proveen la información del genotipado y de las CRE que es utilizada para la estimación de los efectos de los SNP (estudios de asociación). Estos efectos son utilizados para predecir el mérito genético de animales que no poseen datos productivos. 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 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 mendeliano de los toros jóvenes, no incluida en los promedios parentales. 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 EG 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 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 . 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. Esta es mínima, por ejemplo, en el caso de la producción de lana donde se cuenta con las DEP antes de la edad de la primera selección y máxima en la características que se expresan en un solo sexo tardíamente en la vida del animal (i.e. producción de leche, reproducción). 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 EG "tradicional". Consecuentemente, el desvío estándar genético (σ_A) también puede ser mayor. La no integración a las EG puede estar causado por varios motivos como el alto costo o la dificultad de la medición (e.g. 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 perjudica la producción (e.g. resistencia a parásitos).

Consideraciones en la formulación de proyectos de SG.

(1) Definir la(s) característica(s) objetivo, las cuales deben de ser económicamente relevantes y estratégicas para la especie/raza/país. Ésta se debe de justificar genéticamente y ser viable económicamente (costo favorable en relación al valor del reproductor). Evaluar la ganancia económica de la selección con o sin genómica, desde diferentes puntos de vista (e.g. cabañero, población comercial, país).

(2) Definir la población de referencia que será utilizada para los estudios de asociación. Esto dependerá entre otros de: la precisión que se quiera lograr (determinada además por el N_e y la h^2 de la característica), el sistema de registros existente o proyectado, el costo y las capacidades para la extracción de sangre y ADN, el costo del genotipado, en qué otras poblaciones o razas se prevé realizar la SG, factibilidad de disponer de poblaciones de referencia multiraciales, etc.

(3) Definir el grupo de trabajo, haciendo el máxi-

mo aprovechamiento del trabajo grupal y evitando fenómenos como la contaminación multidisciplinaria. Si bien se necesitan varias disciplinas para realizar estos trabajos no se debe perder de vista el objetivo final.

(4) Nuevo ingreso de genotipados: definir si será un flujo continuo o cada cuántos años. Evaluar, dependiendo de la magnitud del desequilibrio de ligamiento, cada cuanto se deben reestimar los efectos de los SNP (e.g. cada 3 generaciones según Meuwissen *et al.*, 2001).

(5) Grandes inversiones son necesarias, aunque se puede hacer en etapas: primero crear una plataforma *fenómica* asociada a un banco de ADN, esperando «inversores» para futuros proyectos. Los que posean dicha plataforma con gran cantidad y calidad de datos, con información de características objetivo (definidas en 1) y que sean difíciles de registrar, contarán con un buen poder negociador y serán atractivos para asociaciones interinstitucionales, regionales e internacionales.

Comentarios finales

Si bien la SG es una herramienta que está revolucionando la mejora genética, es importante no olvidar que el objetivo es la mejora genética-económica. Por esta razón, se debe evaluar detenidamente en cada situación cuanto invertir para el desarrollo de proyectos de SG. La SG no reemplaza a las EG actuales, sino que las potencializa, incrementando r , reduciendo el I , 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 anterior-

res. 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 pero dado el nivel de avance actual y la relación costo/beneficio es importante evaluar CRE, razas y sistemas de producción para definir y planificar cuándo, dónde y cómo incluir los SNP en los programas de mejoras.

Literatura Citada

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

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

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