

BH2 - UN HAPLOTIPO QUE INFLUYE EN LA MORTI NATALIDAD

Un haplotipo es una combinación de alelos (secuencias de ADN) en lugares adyacentes de un cromosoma que se heredan juntos. Cuando un ternero hereda un haplotipo tanto del padre como de la madre como homocigoto recesivo, puede nacer muerto o morir poco después de nacer. En Europa, se han descubierto dos terneros que murieron poco después de nacer como homocigotos para BH2. Una lista de toros portadores de BH2 está ahora a disposición de los criadores. La lista también se publica en este número (noviembre) del Brown Swiss Bulletin y se anima a los criadores a utilizarla a la hora de tomar decisiones de apareamiento para evitar aparear dos animales portadores. La lista de portadores BH2 se actualizará con cada evaluación de sementales.

Se están llevando a cabo más investigaciones en EE.UU. y se están realizando pruebas para determinar si los terneros nacidos muertos de padres portadores son homocigotos para BH2. El objetivo final es identificar este gen trabajando con el USDA y centros de investigación de todo el mundo para no duplicar la investigación. Hacer esfuerzos para evitar la consanguinidad al seleccionar los apareamientos también ayudará a evitar la mortinatalidad SMA, SDM, BH1, BH2 y otros posibles defectos genéticos que aún no se han descubierto.

De Nuevos haplotipos de fertilidad y mortinatalidad y cambios en el estado de los haplotipos

Por Paul Van Raden, Dan Null, Jana Hutchison y Tabatha Cooper (USDA-AIPL):

"La frecuencia de portadores de BH2 aumentó gradualmente del 4% antes de 1980 al 20% en la actualidad. Casi todos los portadores proceden del toro Brown Swiss 144488 Rancho Rustic My Design nacido en 1963. Schwarzenbacher et al. (reunión EAAP 2012) descubrieron BH2 (que etiquetaron 19-1) en el cromosoma 19 en un rango de 10,6-11,7 Mbase. El efecto del BH2 es significativo tanto en los datos de EE.UU. como en los de Austria para la mortinatalidad (no para la fertilidad), y la tasa de pérdida de terneros es similar a la del defecto previamente conocido SMA. No se encontraron homocigotos para BH2 en los genotipos de EE.UU., Austria o Intergenomic Brown Swiss a pesar de que se esperaban 29. Investigadores suizos y austriacos identificaron recientemente 2 terneros homocigotos para BH2 nacidos con bajo peso al nacer que murieron por una respuesta inmune deficiente, y ahora están utilizando datos de secuencias para localizar la mutación causante de la pérdida del ternero."

Los infames haplotipos: ¿Son realmente tan malos?

por Sophie Eaglen para Progressive Dairy, Publicado el 24 de febrero de 2021

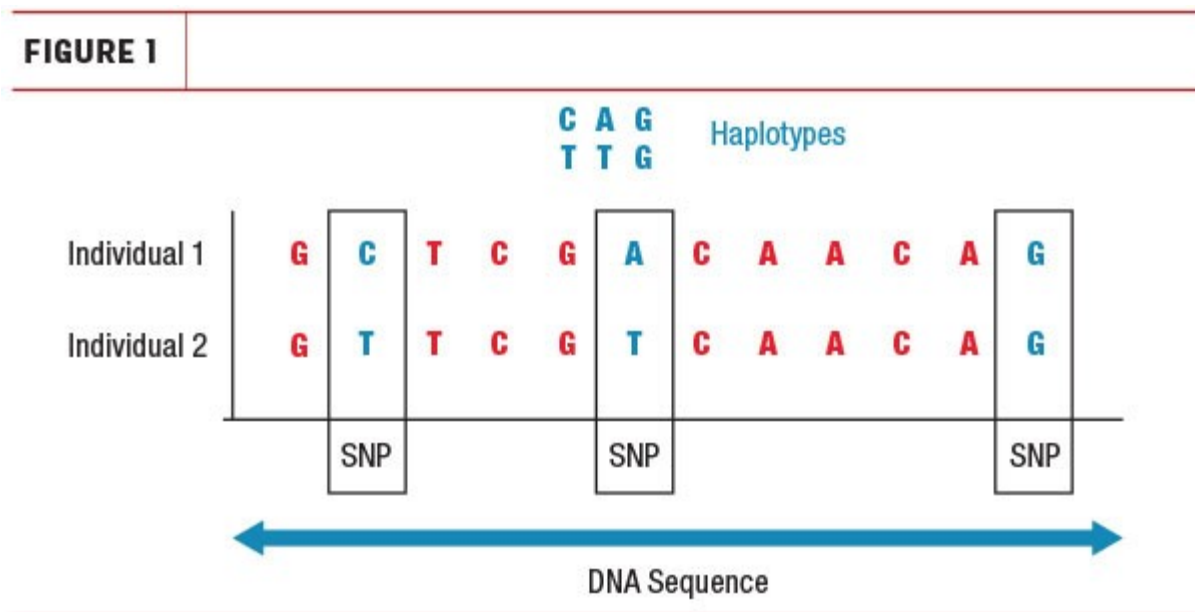
¿Alguna vez ha tenido la sensación de que la era de la genómica ha complicado la cría de ganado lechero? ¿O quizás más científica? Aunque la genómica nos ha traído un progreso acelerado, también nos ha introducido en una serie de términos que antes sólo utilizaban los científicos.

"Haplotipo" se ha convertido en un nombre muy utilizado en los catálogos de toros y en la comunicación de los centros de evaluación. Pero es probablemente uno de los términos científicos más incomprensidos del sector. A menudo utilizado al mismo tiempo que "recesivo", "defecto genético" o "condición genética", los haplotipos han adquirido una mala reputación, que no es del todo justa.

Para utilizar correctamente esta nueva información en la gestión genética de los rebaños, conviene explorar qué son los haplotipos, para qué se utilizan y si realmente son todos malos.

¿Qué es un haplotipo?

La definición de haplotipo es muy sencilla y tiene poco que ver con los defectos genéticos. El ADN está formado por pares de bases. Un haplotipo es simplemente una sección corta de ADN, o una secuencia de esos pares de bases, que se transmite a la siguiente generación. Si cortáramos la cadena de ADN en trozos, cada trozo sería un haplotipo si tiene más de un par de bases y todo el segmento se hereda del padre o de la madre (**Figura 1**).



En la selección genómica, no leemos pares de bases individuales, sino que utilizamos marcadores genéticos, que suelen ser polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) dispersos por el genoma. Por lo tanto, cuando nos referimos a un haplotipo de un animal sometido a pruebas genómicas, estamos hablando de una secuencia de SNP, que significa un fragmento de ADN heredado del padre o de la madre.

Por tanto, un haplotipo no es un gen, ni siquiera parte de un gen. Un haplotipo puede contener uno o varios genes, o ninguno.

¿Son todos los haplotipos defectos genéticos?

No, un haplotipo puede contener una variante genética positiva o negativa.

Nuestra industria ha convertido inadvertidamente la palabra "haplotipo" en sinónimo de defecto genético, cuando en realidad no lo es. Esto ha dado a la palabra "haplotipo" su reputación negativa.

Utilizamos los haplotipos como una herramienta práctica para rastrear genes o variantes genéticas que causan la expresión de un fenotipo concreto. En algunos casos, se trata de un

rasgo deseado, y en otros es perjudicial o letal.

Como los defectos genéticos tienen un impacto tan grande, se habla más de ellos que de los rasgos deseables y, por tanto, los haplotipos se relacionan más a menudo con los defectos genéticos. Pero los haplotipos también se utilizan para identificar rasgos deseables como la polinización y el color del pelaje.

Entonces, ¿por qué hablamos de haplotipos y no de genes?

Hay múltiples respuestas a esta pregunta, pero una de las principales razones es: Simplemente no sabemos qué variante genética está causando el fenotipo.

Nuestros genotipos comerciales consisten principalmente en SNP, lo que significa que a menos que la variante genética causal sea un SNP específico que hayamos mapeado, no sabemos qué causa el fenotipo observado. Cuando tenemos suficientes animales con el fenotipo distintivo, podemos rastrear en qué parte del genoma se encuentra la variante y marcar una parte concreta del ADN relacionado: el haplotipo. Entonces sabemos que este haplotipo contiene probablemente la variante causal, pero no sabemos qué aspecto tiene sin la secuenciación del genoma y otras investigaciones.

Esta es a menudo la razón por la que una variante genética se presenta primero como un haplotipo. Las pruebas de detección del haplotipo concreto permiten a los criadores hacerse una buena idea de si su animal puede ser portador de la nueva variante genética.

Si es posible, los investigadores secuencian el ADN de los animales afectados e intentan encontrar el gen causal. Cuando se encuentra, se trata de introducir la variante en los chips de ADN utilizados para el genotipado, lo que puede ser un proceso complicado.

Sin embargo, incluso cuando se conoce la variante genética y se dispone de una prueba genética, las pruebas de haplotipos suelen seguir ofreciéndose porque presentan una forma mucho menos costosa de comprobar el estado de portador. Además, si tuviéramos que añadir pruebas genéticas en cuanto las descubrieran los investigadores, habría que actualizar con frecuencia las pruebas comerciales de genotipado, lo que no resulta práctico.

¿Por qué las pruebas de haplotipos no son precisas al 100%?

Especialmente en el caso de las nuevas variantes genéticas, las pruebas de haplotipos no son precisas al 100%.

No todos los animales son genotipados, y no todos los animales son genotipados utilizando chips SNP de alta densidad. Utilizamos las matemáticas y los datos del pedigrí para predecir y rellenar los marcadores SNP que nos faltan en nuestro haplotipo de interés. Por tanto, nuestros haplotipos y el resultado de una prueba de haplotipos dependen en parte de la calidad de los datos del pedigrí y de cuántos animales genotipados existen en esos datos del pedigrí. Los datos se añaden continuamente, lo que significa que el resultado de un haplotipo puede cambiar cuando se añade un pedigrí o se corrige el parentesco en el linaje del individuo específico. Además, es posible que las nuevas variantes genéticas no tengan un gran número de portadores conocidos, lo que significa que el haplotipo identificado puede ser relativamente largo y, por lo tanto, menos exacto para señalar la variante causal. A medida que se descubran más

portadores, podremos marcar las coordenadas exactas del haplotipo y hacer más precisa nuestra predicción.

Lo ideal sería analizar todas las variantes genéticas con una prueba genética. Esto eliminaría gran parte de la inseguridad y frustración que experimentan los criadores. Dicho esto, también sería mucho más costoso para los criadores. El test de haplotipos nos permite detectar portadores rápidamente y casi sin coste con un nivel de fiabilidad razonable del 95% al 99%. A medida que se analizan genómicamente más animales y mejoran las matrices de ADN, también mejoran los niveles de fiabilidad de los haplotipos y el potencial para detectar variantes genéticas.

El nivel de fiabilidad ligeramente inferior de las pruebas de haplotipos es también la razón por la que algunas asociaciones de razas optan por no incluir los resultados de los haplotipos en ningún documento oficial de exportación. Y es la razón por la que es posible que el resultado de una prueba de haplotipos difiera del resultado de la prueba genética cuando se puede realizar una prueba genética.

¿Qué es un haplotipo letal?

Un haplotipo letal es más a menudo un recesivo letal que estamos probando usando un haplotipo.

Los haplotipos HH1 a HH6 en Holstein, JH1 en Jerseys y AH1 son ejemplos de haplotipos letales recesivos. Estos defectos genéticos provocan la muerte del embrión cuando se aparean dos portadores. La mayoría de las veces, esto ocurre tan pronto en la gestación que simplemente parece que el animal ha vuelto a entrar en celo. Por tanto, decimos que estos haplotipos letales recesivos afectan a la fertilidad.

¿Son todos los haplotipos letales igual de malos?

Todos los haplotipos recesivos letales detectados tienen un efecto demostrado sobre la fertilidad. Sin embargo, este efecto no es igual de malo y la probabilidad de que se produzca no es igual de alta. La probabilidad de que se produzca un apareamiento portador depende de la frecuencia del gen en la población. Cada uno de los haplotipos recesivos letales publicados tiene una frecuencia alélica diferente. Por ejemplo, el 1,92% de los animales estadounidenses son portadores de una copia del HH1. Esta frecuencia es del 2,22% para el HH5 y del 0,37% para el HH4. Todas las frecuencias de los haplotipos letales están publicadas por el USDA y pueden consultarse en línea.

¿Debo dejar de utilizar toros portadores de haplotipos letales o recesivos?

No, no necesariamente. La probabilidad de apareamientos portadores es baja para la mayoría de los haplotipos letales. Siguiendo con el ejemplo del HH4, sólo el 0,37% de los animales Holstein de EE.UU. son portadores de una copia del HH4, y esos animales tienen que aparearse entre sí para que se exprese el HH4. Con la disponibilidad de pruebas genómicas y una multitud de programas de apareamiento, los apareamientos portadores pueden evitarse fácilmente.

Cualquier defecto genético de gran efecto y alta frecuencia es rápidamente eliminado por los

programas de cría de los proveedores de inteligencia artificial. Los toros se prueban a una edad muy temprana y se sacrifican cuando portan defectos genéticos perjudiciales. Casi todas las empresas de I.A. de EE.UU. publican los estados de portador en cada página de toro para su información.

Lamentablemente, no todas las empresas de I.A. del mundo publican los estados de portador de sus toros, y tampoco existe una norma internacional sobre cómo deben expresarse los estados de portador. Esto incluye la denotación de si el resultado procede de una prueba de haplotipo o genética. Cuando le falte información o ésta no esté clara, pregunte a su proveedor de I.A. cómo y para qué se analizó el toro.

Lo esencial

La jerga científica se ha introducido en nuestro sector a un ritmo que hace difícil estar al día de lo que significa cada cosa. A la hora de gestionar su rebaño, no se asuste demasiado de los "haplotipos", ya que su mala reputación no está del todo justificada. Sepa que no todos los haplotipos son malos, y que no todos los haplotipos malos son igual de malos.

Además, siéntase seguro sabiendo que existen medidas para detectar cualquier nuevo defecto genético perjudicial. Los datos sobre variantes genéticas están a disposición del público y los programas de apareamiento permiten evitar fácilmente los apareamientos portadores de defectos genéticos. Además, no dude en preguntar si una variante genética se ha analizado mediante una prueba de haplotipos o una prueba genética. Cuando se trata de gestión genética, siempre es bueno saber qué es exactamente lo que se está viendo y cómo se puede gestionar

para obtener el mejor resultado para su rebaño.

GENÉTICA

Evaluaciones genéticas CDCB

Fórmula PPR

Genómica

Pruebas genéticas

Condiciones genéticas

BH2 - Haplotipo que afecta a la mortinatalidad

BH1 - Haplotipo discontinuado

- LISTA DE PORTADORES BH2 (08-18)

Puntos importantes

- 1) El término "haplotipo" hace referencia a un grupo de marcadores SNP situados en posiciones adyacentes del cromosoma y que suelen heredarse juntos.
- 2) Las herramientas genómicas modernas se han utilizado para identificar miles de haplotipos en cada cromosoma, y cada uno tiene una asociación positiva, neutra o negativa con la producción, la conformación, la salud y la fertilidad.
- 3) Los científicos han identificado cinco haplotipos que no se han encontrado en estado homocigótico en animales genotipados y que tienen un efecto negativo sobre la tasa de concepción cuando están presentes en el padre y el abuelo materno.
- 4) Se desconocen los genes exactos y sus funciones biológicas subyacentes en la fecundación y el desarrollo embrionario, pero se supone que el resultado de heredar el mismo haplotipo de ambos progenitores es una concepción fallida o una pérdida embrionaria temprana.
- 5) El enfoque reactivo de intentar erradicar cada animal con un haplotipo indeseable no es recomendable a la luz de su impacto económico, y no es práctico dada la probabilidad de que se encuentren muchos más haplotipos indeseables.
- 6) El impacto de estos haplotipos ya se refleja en las evaluaciones publicadas para la tasa de concepción de los sementales y la tasa de preñez de las hijas, así como en el índice de Mérito Neto Vitalicio.
- 7) Los productores no deben evitar el uso de toros con estos haplotipos ni sacrificar vacas, novillas y terneros portadores, ya que esto provocará pérdidas económicas significativas en otros rasgos importantes.
- 8) Los programas informatizados de apareamiento ofrecen una solución sencilla y barata para evitar los apareamientos afectados, por lo que los productores deben utilizar estos programas y seguir las recomendaciones de apareamiento.