

La innovación en la mejora genética de ovino de carne a través de la genómica

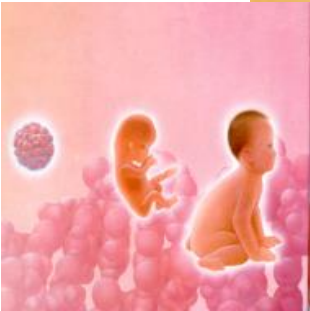
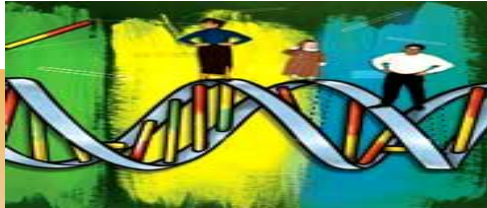
Jorge Hugo Calvo Lacosta
jhcalvo@aragon.es



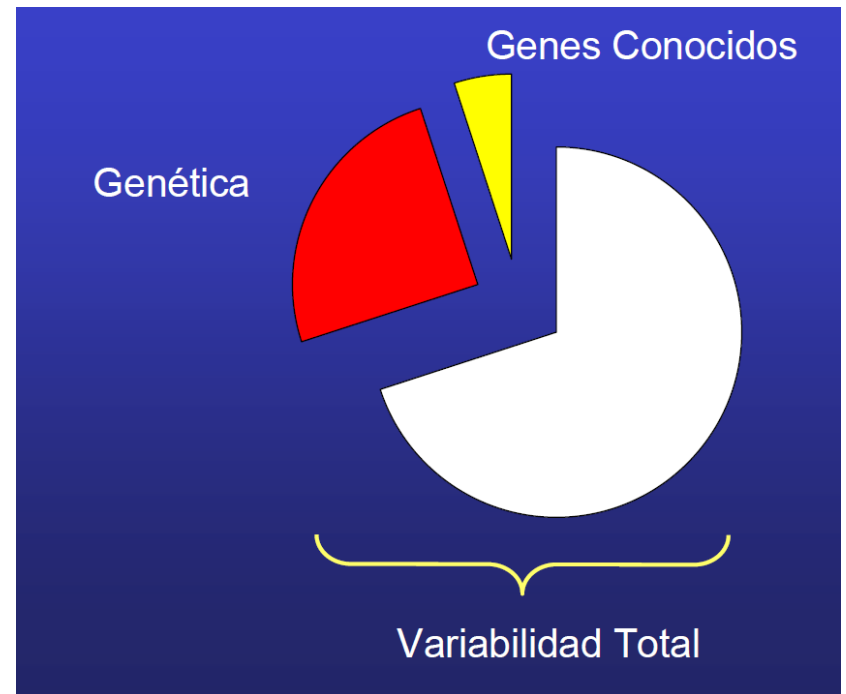
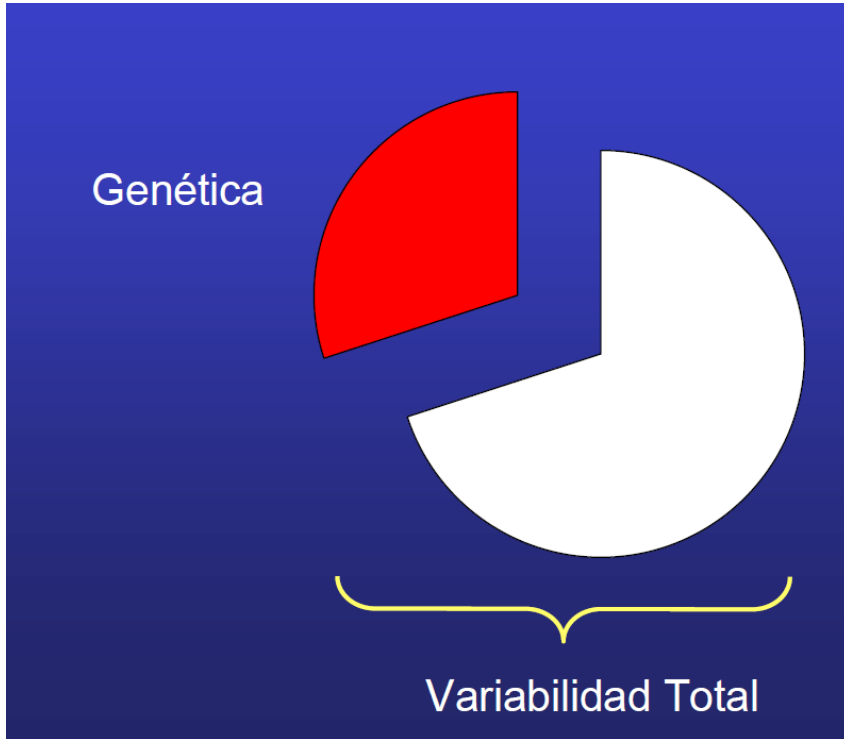
En el año 2003



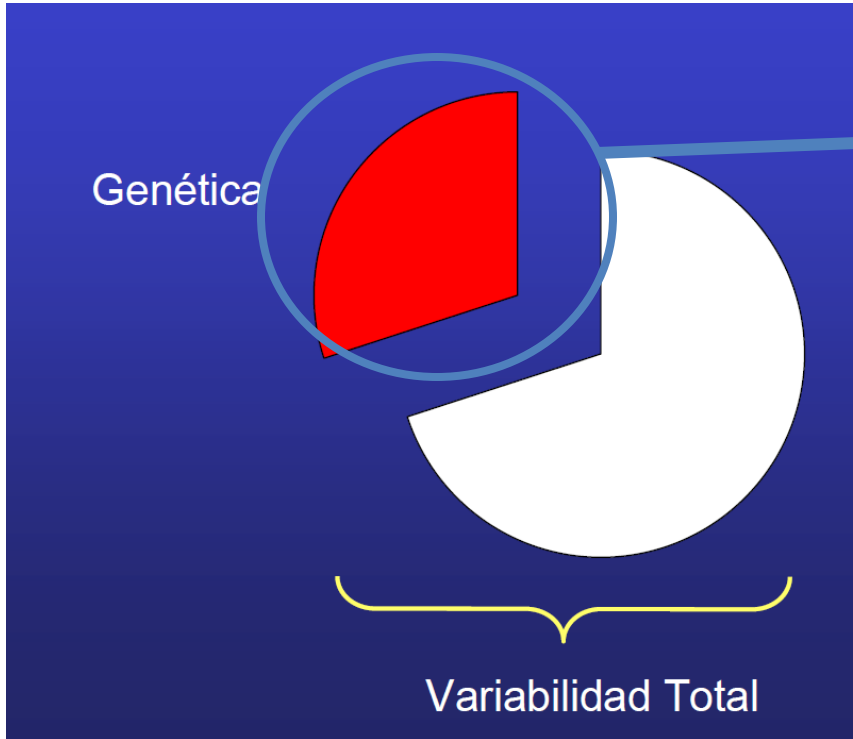
Fenotipo



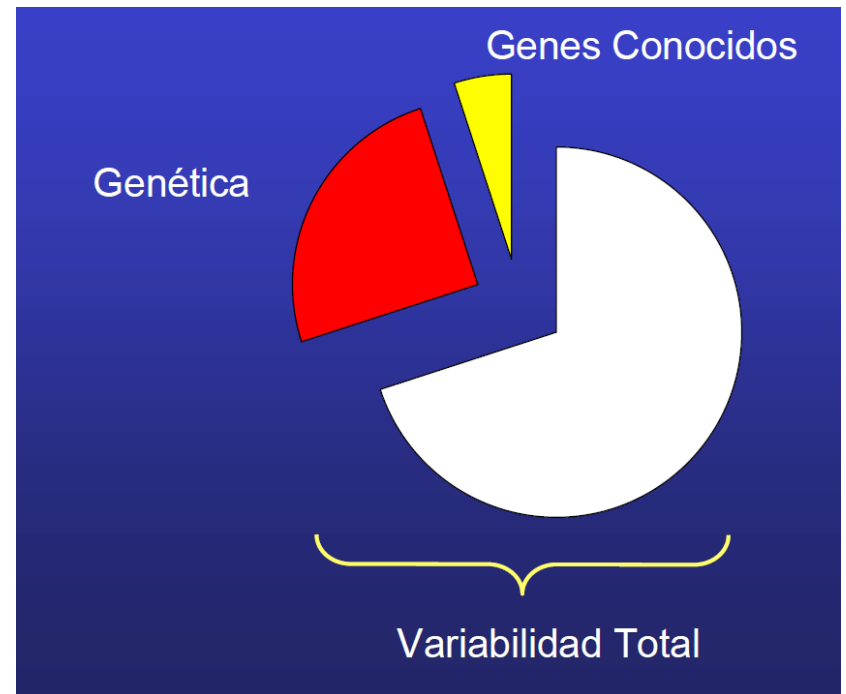
Fenotipo



Fenotipo



Heredabilidad



Heredabilidad

Capacidad de transmisión de un carácter de los padres a la descendencia

Porcentaje de la variabilidad observada atribuible a los genes.

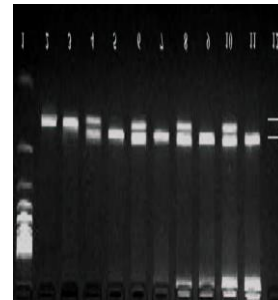
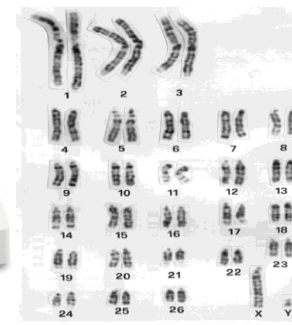
MATERNALES	<i>Fertilidad</i>	0,05-0,15
	<i>Prolificidad</i>	0,05-0,20
	<i>Capacidad lechera</i>	0,25-0,32
PESOS Y CRECIMIENTOS	<i>Peso nacimiento</i>	0,2-0,3
	<i>Peso destete</i>	0,2-0,3
	<i>Peso al año</i>	0,3-0,4
CALIDAD CANAL	<i>Rendimiento</i>	0,25-0,4
	<i>Longitud pierna</i>	0,6-0,8
	<i>Anchura grupa</i>	0,3-0,4
	<i>Calidad canal</i>	0,2-0,4

CLASES DE CARACTERES EN MEJORA GENETICA ANIMAL

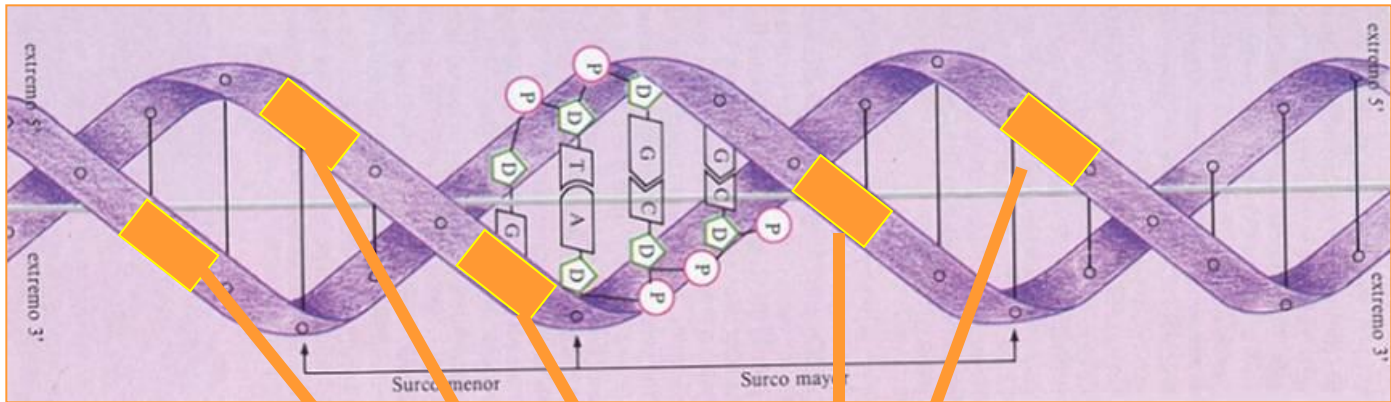
A) LOS QUE PRESENTAN HERENCIA POLIGENICA (MUCHOS GENES DE PEQUEÑO EFECTO)

B) LOS QUE PRESENTAN HERENCIA MENDELIANA (GEN MAYOR O DE GRAN EFECTO)

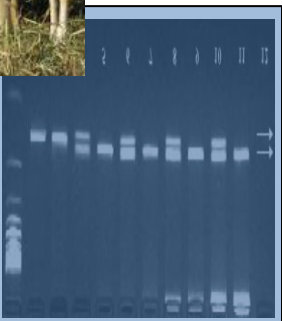
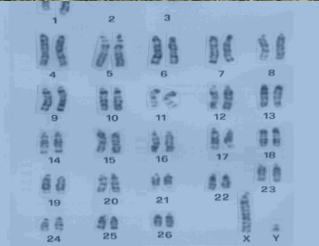
C) LOS QUE PRESENTAN HERENCIA POLIGENICA Y TIENEN UN GEN MAYOR (MUCHO GENES DE PEQUEÑO EFECTO Y UNO DE GRAN EFECTO)



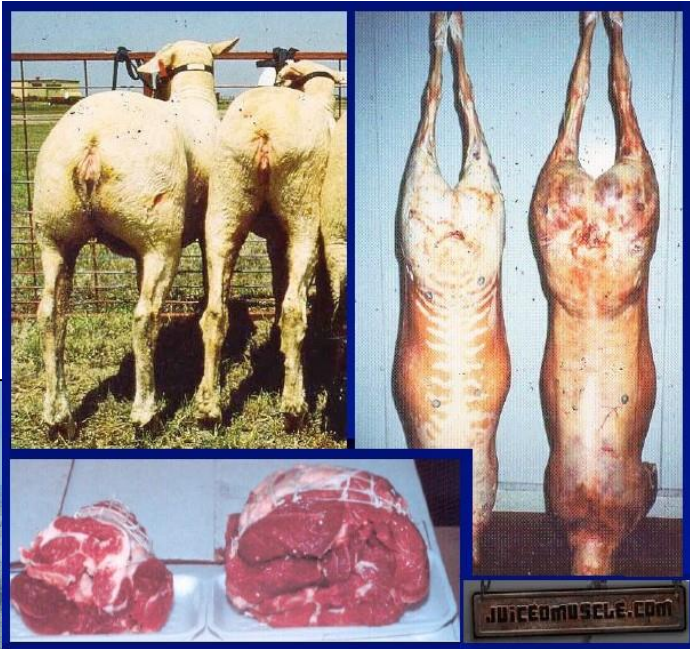
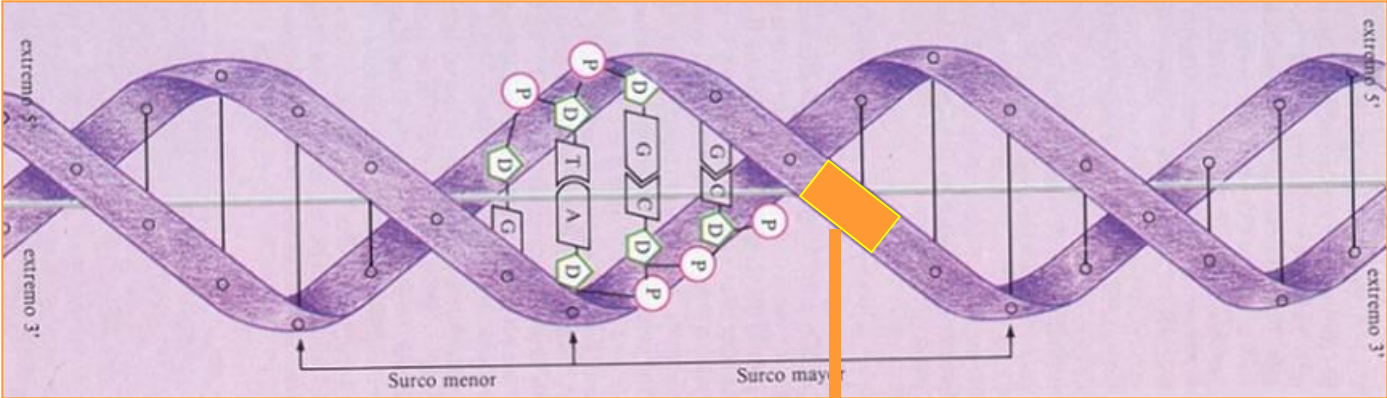
Carácter poligénico



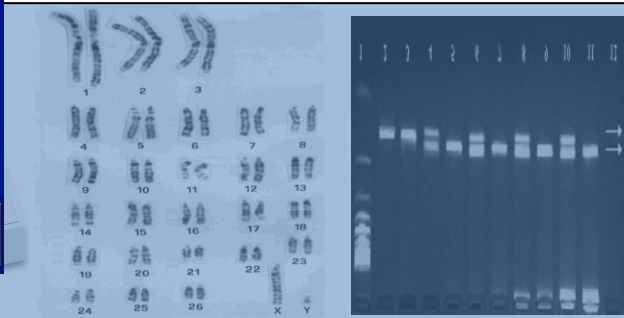
Tamaño



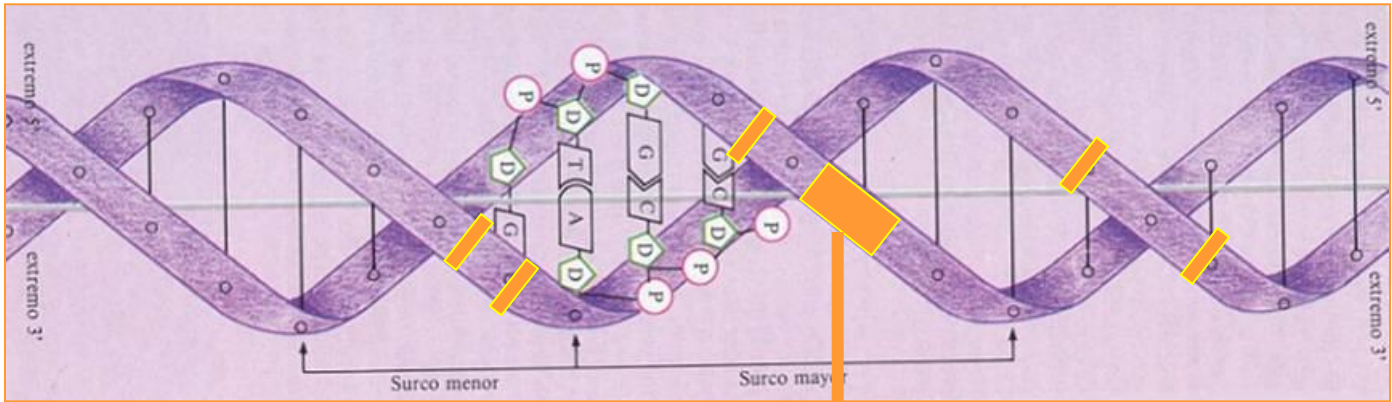
Gen mayor



Hipertrofia muscular



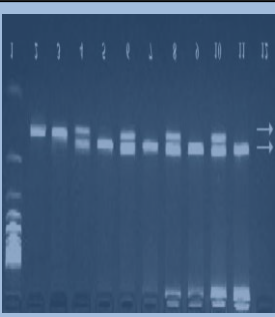
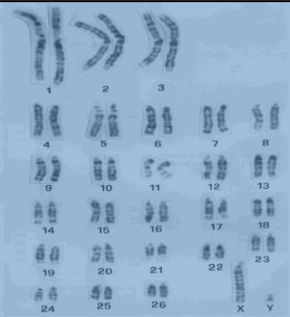
Gen Mayor + poligenes



prolificidad



FecX^R



Genética

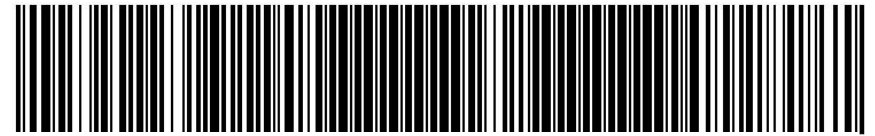
Clásica
Pocos
marcadores
genéticos



**PLATAFORMAS DE ANÁLISIS DE
BAJA DENSIDAD**

Genómica

Muchos
marcadores
genéticos



AGGCGCTTATAGCTAGGGTAAACACC.....

**PLATAFORMAS DE ANÁLISIS MASIVOS
DE ALTA DENSIDAD**

La era -OMICA

Oma= conjunto de

Genómica = conjunto de genes.

PLATAFORMAS DE ANÁLISIS MASIVOS DE ALTA DENSIDAD

Plataformas de SNPs o transcritos

illumina



1.000, 50.000 o
700.000 SNPs



500.000 de
transcritos

Infinium
Assay

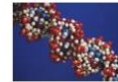


AGGCGCT.....

Transcripción

Traducción

DNA → RNA → proteína



Secuenciadores de segunda y tercera generación



Secuenciar un genoma de mamífero de 3000 millones
de pares de bases:

70.000 € (2009) → 20.000 € (2011) → 4.000 € (2015)
→ 2.000 € (2017) a baja cobertura

La revolución ómica en Ciencia animal

- **Secuenciación del genoma en especies domésticas: Vaca, oveja, cerdo, conejo, caballo, gato, perro...**
- **Secuenciación de genomas relacionados con Salud animal: Bacterias, virus, parásitos... → Diagnóstico de enfermedades infecciosas**
- **Actualmente, secuenciación de genomas de microorganismos relacionados con la fermentación ruminal → Microbioma.**
- **Paneles masivos de genotipado de SNPs**
- **Paneles masivos de análisis de transcritos**

Selección de animales mediante selección del mejor genoma, gen o grupo de genes para un carácter determinado

En el año 2006



1^{er} borrador genoma ovino



Versión 3 del genoma ovino



2014



Versión 4 del genoma ovino

2016

Innovación genómica

1. Herramienta de apoyo a los esquemas de selección

- Filiación

- SAM: Selección asistida por marcadores

2. ¿Selección genómica?

3. Sanidad

4. Uso de herramientas genómicas en investigación orientada

Innovación *genómica*

1. Herramienta de apoyo a los esquemas de selección

- Filiación

- SAM: Selección asistida por marcadores

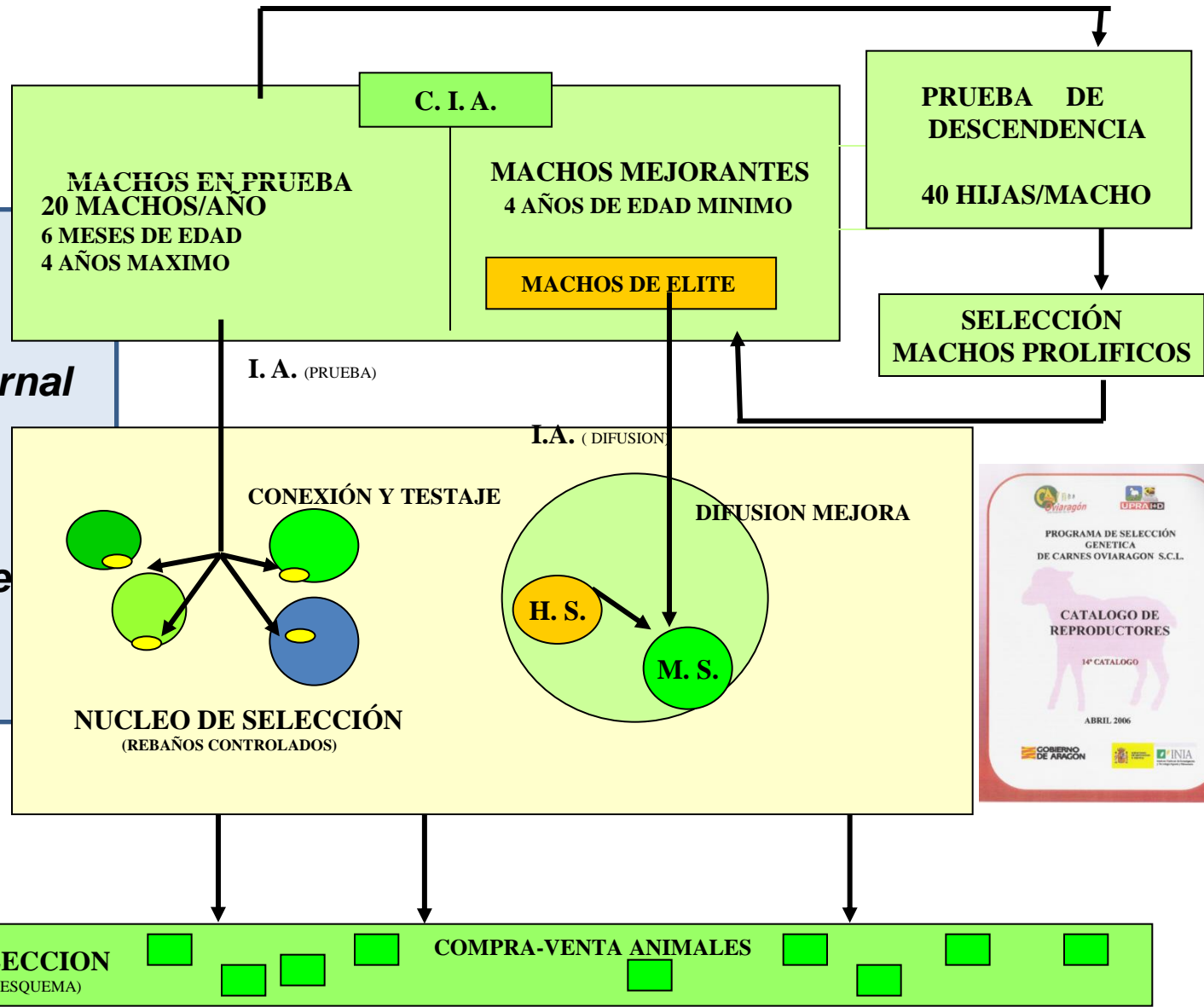
2. ¿Selección genómica?

3. Sanidad

4. Uso de herramientas genómicas en investigación orientada

Innovación genómica

- A- Prolificidad
- B- Capacidad maternal
- C- Crecimientos
- D- Calidad de carne
- ...



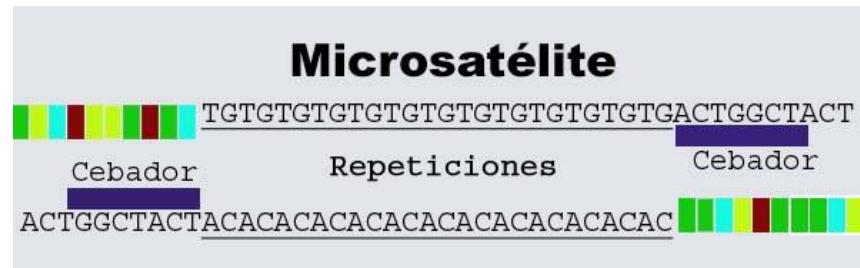
Innovación *genómica*

1. *Herramienta de apoyo a los esquemas de selección*

- *Filiación*: # Precisión de valoraciones genéticas es imprescindible la existencia de genealogías.

7-15% de errores en las asignaciones → 1,5-2,5 % de pérdida de ganancia a la selección

Consanguinidad



Innovación *genómica*

Detección de animales portadores de enfermedades hereditarias

epidermólisis bullosa



Autosómico recesivo

Otras aplicaciones de la filiación

Gen candidato

Asignación de paternidad

LAMC2

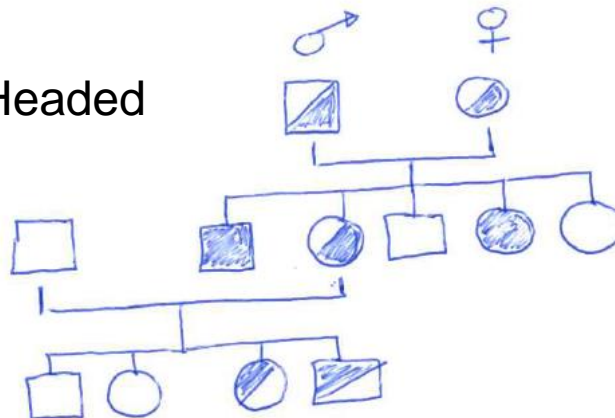
German Black Headed Mutton sheep

LAMB3

ITGB4

Churra

Genotipado madres, hijos portadores en homocigosis y padres



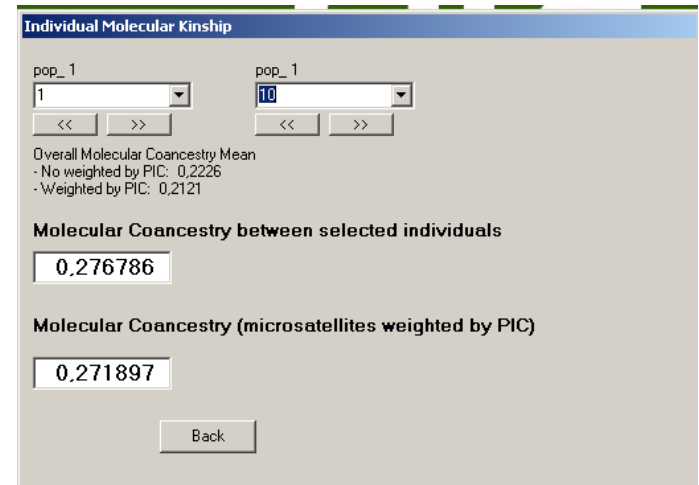
Innovación *genómica*

Conservación de razas en peligro de extinción.

- Microsatélites, SNPs, polimorfismos del ADN mitocondrial y cromosoma Y.
- Si existe información genealógica la información es complementaria.
- Diseño de cruzamientos que minimicen el incremento de la consanguinidad.



- Conservación *in situ* y *ex situ*.

A screenshot of a software interface titled "Individual Molecular Kinship". It features two dropdown menus for "pop_1" with values "1" and "10". Below the menus are navigation buttons "<<" and ">>". The interface displays "Overall Molecular Coancestry Mean" with sub-values: "- No weighted by PIC: 0,2226" and "- Weighted by PIC: 0,2121". It also shows "Molecular Coancestry between selected individuals" with a value of "0,276786" and "Molecular Coancestry (microsatellites weighted by PIC)" with a value of "0,271897". A "Back" button is located at the bottom.

(Molkin, Gutierrez et al. 2005)

Individual Molecular Kinship

pop_1

pop_1

Overall Molecular Coancestry Mean

- No weighted by PIC: 0,2226

- Weighted by PIC: 0,2121

Molecular Coancestry between selected individuals

0,276786

Molecular Coancestry (microsatellites weighted by PIC)

0,271897

Back

Individual Molecular Kinship

pop_1

pop_1

Overall Molecular Coancestry Mean

- No weighted by PIC: 0,2226

- Weighted by PIC: 0,2121

Molecular Coancestry between selected individuals

0,304348

Molecular Coancestry (microsatellites weighted by PIC)

0,303486

Back

Individual Molecular Kinship

pop_1

pop_1

Overall Molecular Coancestry Mean

- No weighted by PIC: 0,2226

- Weighted by PIC: 0,2121

Molecular Coancestry between selected individuals

0,375000

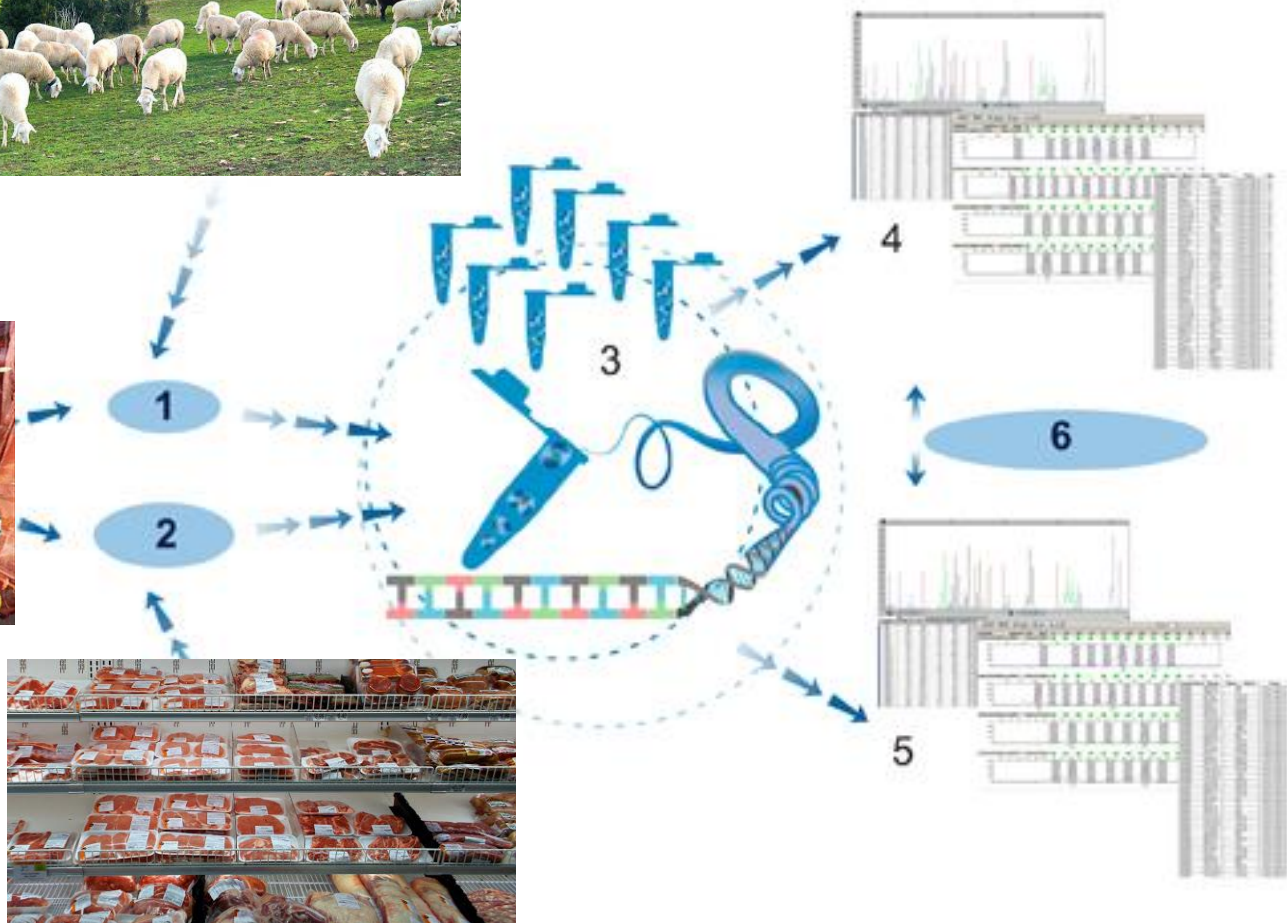
Molecular Coancestry (microsatellites weighted by PIC)

0,373774

Back

Innovación *genómica*

Trazabilidad.



Innovación *genómica*

1. *Herramienta de apoyo a los esquemas de selección*

- *Filiación*

- ***SAM: Selección asistida por marcadores***

2. *¿Selección genómica?*

3. *Sanidad*

4. *Uso de herramientas genómicas en investigación orientada*

Innovación *genómica*

Selección asistida por marcadores (MAS).

- Caracteres con heredabilidad baja.
- Fenotipo que sólo se mide en un sexo.
- Fenotipos de medición tardía.

Resistencia a enfermedades.

Fertilidad-reproducción.

Calidad de la carne.

Composición corporal.

Producción de leche , Crecimiento. -

+



Innovación *genómica*

Selección asistida por marcadores (MAS).

¿Cómo?

- Pre-selección de reproductores:

scrapie



ARR/ARQ

ARR/ARR

ARR/AHQ

~~VRQ/ARQ~~

~~ARQ/ARQ~~

~~VRQ/VRQ~~

- Gene Content Multiple trait BLUP (Legarra and Vitezica, 2015)

Innovación *genómica*

Selección asistida por marcadores (MAS).

GENOTIPO PRNP	GRUPO DE RIESGO	ESTATUS <i>SCRAPIE</i>
ARR/ARR	R1	Ovinos genéticamente más resistentes a <i>scrapie</i>
ARR/AHQ	R3	Ovinos genéticamente resistentes a <i>scrapie</i> pero que deben ser manejados con cautela en programas de mejora genética
ARR/ARH	R3	
ARR/ARQ	R2	
AHQ/AHQ	R2	
AHQ/ARH	R4	Ovinos con escasa resistencia genética a <i>scrapie</i>
AHQ/ARQ	R4	
ARH/ARH	R3	
ARH/ARQ	R3	
ARQ/ARQ	R4(R5)	
ARR/VRQ	R4	Ovinos genéticamente susceptibles a <i>scrapie</i>
AHQ/VRQ	R5	Ovinos con elevada susceptibilidad genética a <i>scrapie</i>
ARH/VRQ	R5	
ARQ/VRQ	R4	
VRQ/VRQ	R5	

scrapie



Innovación genómica

Selección asistida por marcadores (MAS).



**Lentivirus
TMEM154**

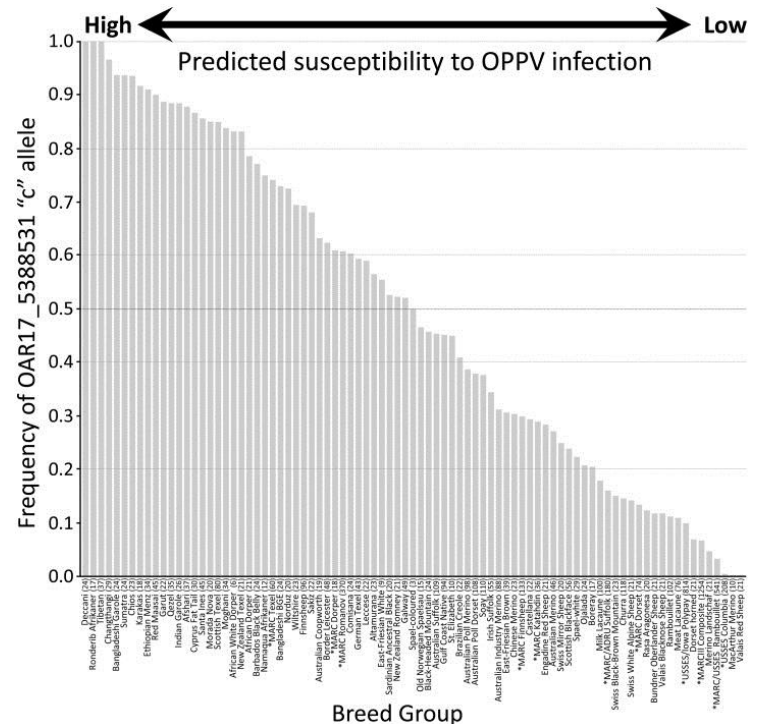


Table 1 Ovine *TMEM154* haplotypes and their associations with infection susceptibility and SRLV subgroups

Haplotype	Amino acid at position indicated										Allelic effect ^b	SRLV association		
	4 ^a	13	14	25	31	33	35	44	70	74			82	102
1	R	A	L	T	E	D	K	T	N	I	E	I	Less-susceptible	Subgroup 1
2	R	A	L	T	E	D	E	T	I	I	E	I	Highly-susceptible	Subgroup 2
3	R	A	L	T	E	D	E	T	N	I	E	I	Highly-susceptible	Subgroup 2
4	A	P ^c	F ^c	P ^c	R ^c	T ^c	N ^c	W ^c	NA ^d	NA	NA	NA	Unknown	Unknown, can be infected by Subgroup 4 (this study)
6	R	A	L	T	E	D	E	T	N	I	Y	NA	Unknown	Unknown
9	R	A	L	T	E	N	E	T	N	I	E	I	Unknown	Unknown
10	R	A	H	T	E	D	K	T	N	I	E	I	Unknown	Unknown
11	R	A	L	I	E	D	E	T	N	I	E	I	Unknown	Unknown
12 ^e	R	A	L	T	E	D	E	T	N	F	E	I	Unknown	Unknown
13	R	V	L	T	E	N	E	T	N	I	E	I	Unknown	Unknown
14	R	A	L	T	E	D	E	T	N	I	E	T	Unknown	Unknown
15 ^e	R	A	L	T	Q	D	E	T	N	F	E	I	Unknown	Unknown

^aNumbers refer to amino acid positions in [GenBank:HM355886].

^bDoes not account for SRLV subgroups.

^cResult of frameshift mutation at amino acid position 4.

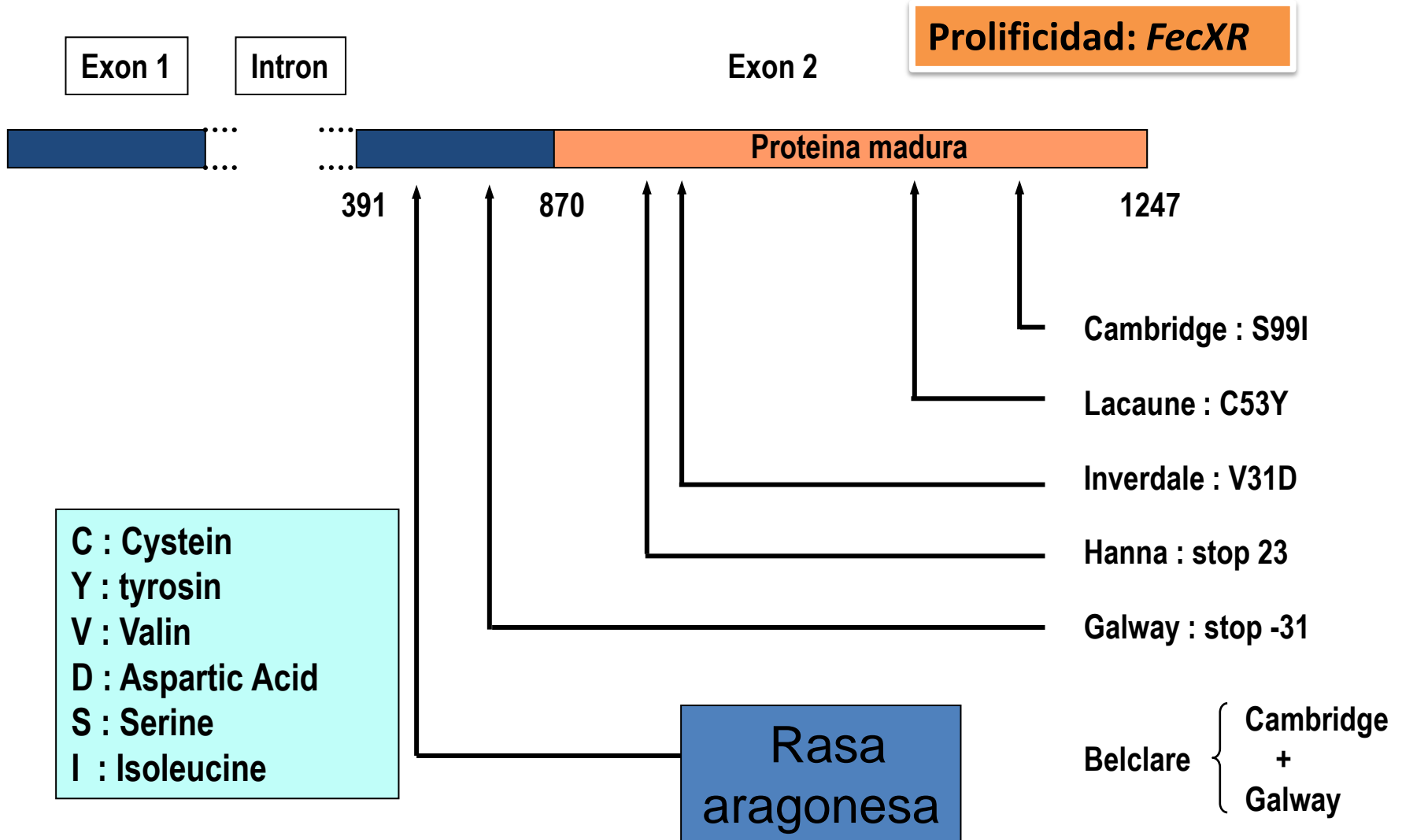
^dNot applicable due to preceding premature stop codon.

^eHaplotype observed in wild sheep.

Mamitis SOCS2

Innovación *genómica*

Selección asistida por marcadores (MAS).



Innovación *genómica*

Selección asistida por marcadores (MAS).

Hipertrofia muscular.

DLK1

MSTN

Callipyge



Grasa amarilla.

BCO2



Innovación *genómica*

Selección asistida por marcadores (MAS).

Enfermedades hereditarias

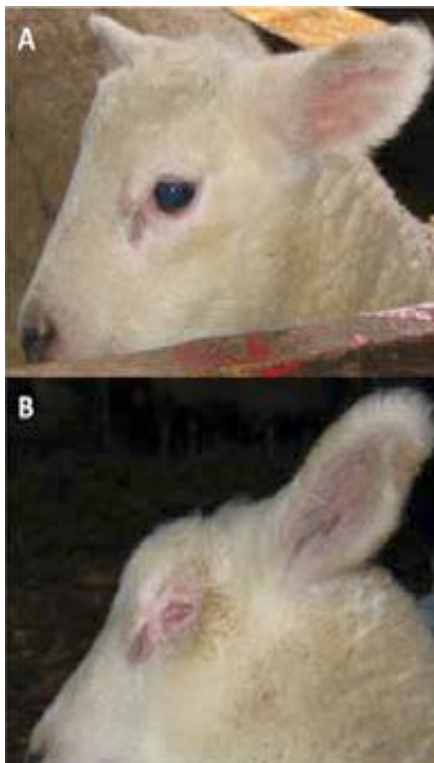
FGFR3* y *SLC13A1

SPIDER CORDERO SÍNDROME (SLS) o
CONDRODISPLASIA HEREDITARIA

causa deformidades esqueléticas en los
corderos jóvenes:



PITX3



ITGB4* y *LAMC2



Innovación *genómica*

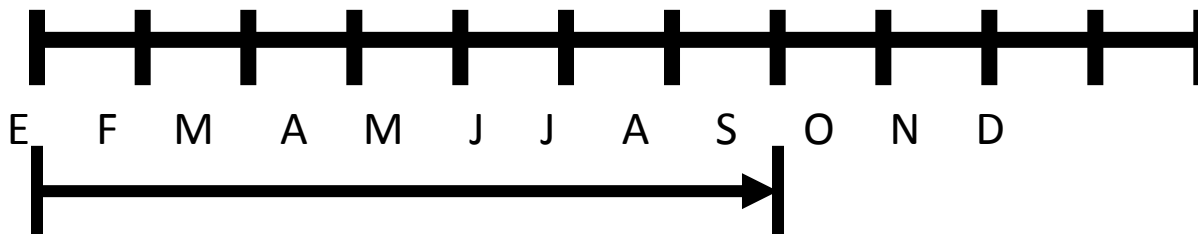
Selección asistida por marcadores (MAS).

Estacionalidad reproductiva

2011: 222 ovejas
2012: 303 ovejas



- CC y Peso/ 3 semanas.
- Medida de progesterona en plasma/ semanal.
- Detección de celos mediante machos vasectomizados



Innovación *genómica*

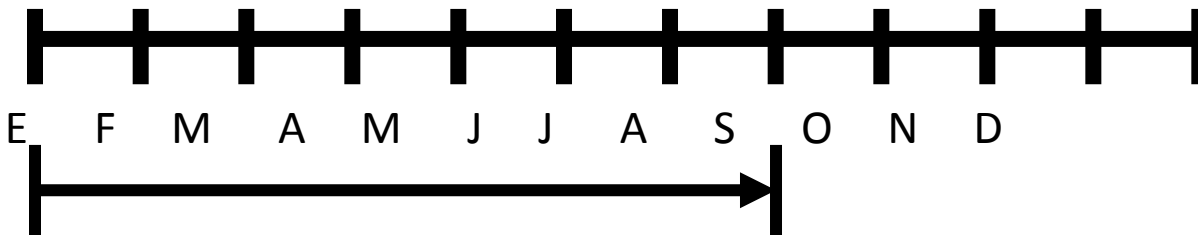
Selección asistida por marcadores (MAS).

Estacionalidad reproductiva

Dos fenotipos

Actividad ovárica: DTA: Días totales de anestro

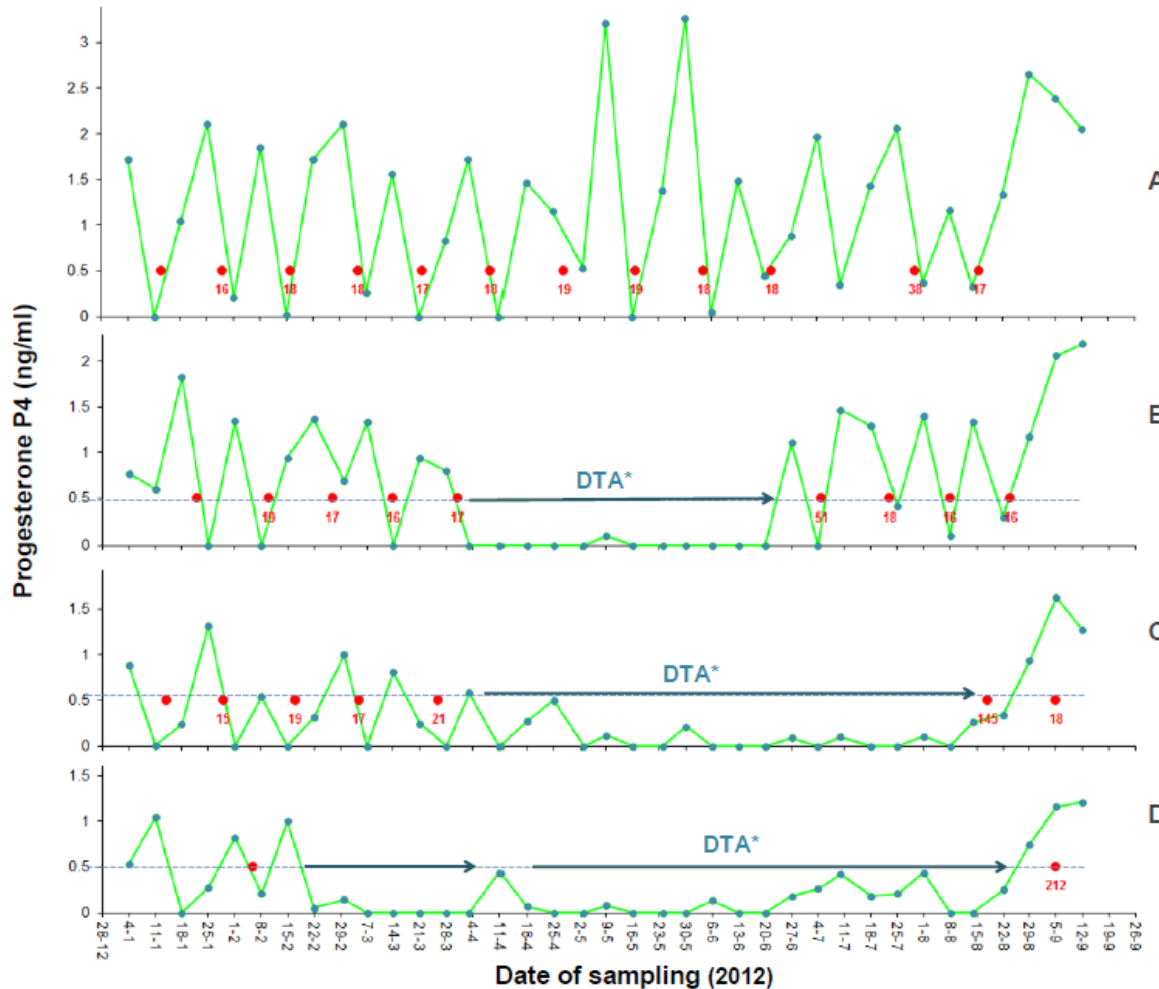
Actividad sexual: % de meses cíclicos



Innovación *genómica*

Selección asistida por marcadores (MAS).

Estacionalidad reproductiva

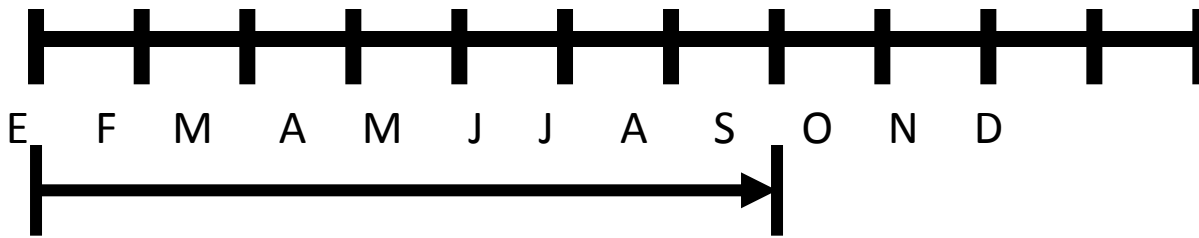


Actividad ovárica:
DTA: Días totales
de anestro

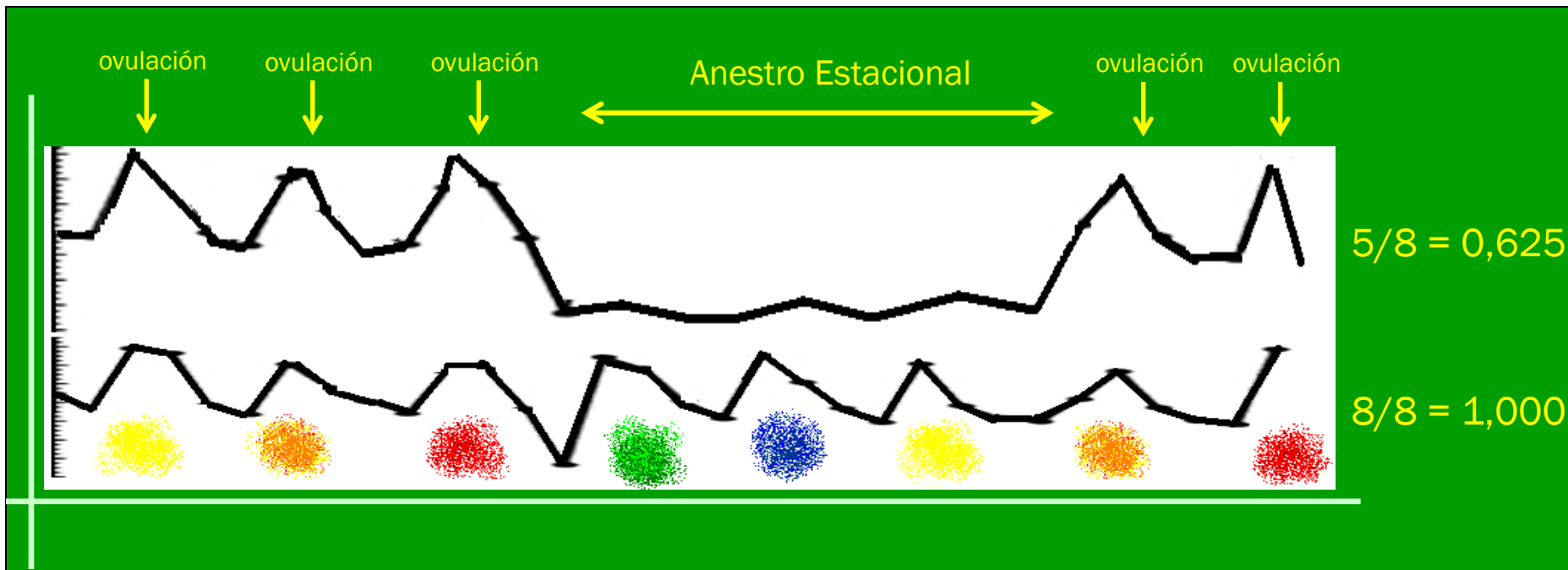
Innovación *genómica*

Selección asistida por marcadores (MAS).

Estacionalidad reproductiva



Actividad sexual: %
de meses cíclicos



Innovación *genómica*

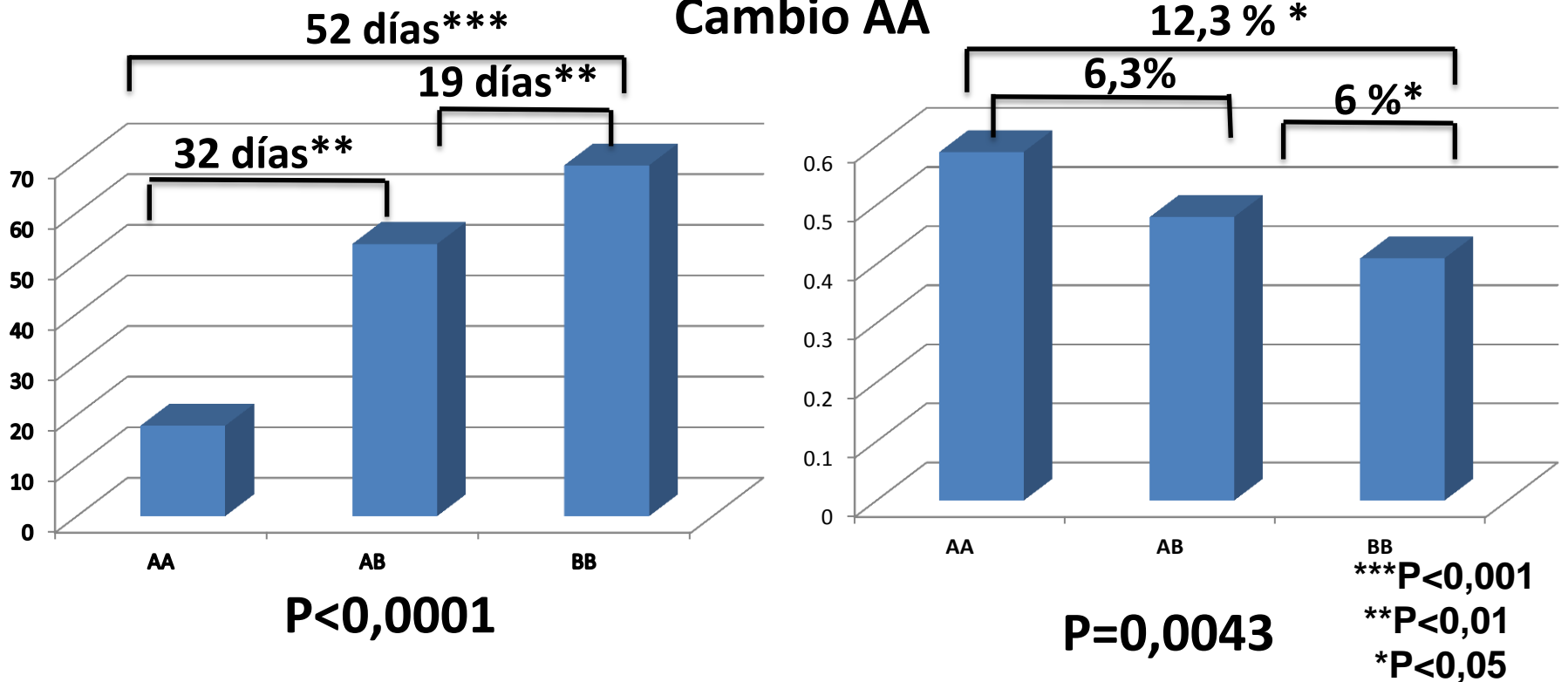
Selección asistida por marcadores (MAS).

Estacionalidad reproductiva

DTA

% celos

Cambio AA



Polimorfismos asociados a una mayor actividad ovárica y sexual

Innovación *genómica*

Selección asistida por marcadores (MAS).

¿Cómo?

- Pre-selección de reproductores:

scrapie



ARR/ARQ

ARR/ARR

ARR/AHQ

~~VRQ/ARQ~~

~~ARQ/ARQ~~

~~VRQ/VRQ~~

- Gene Content Multiple trait BLUP (Legarra and Vitezica, 2015)

Innovación *genómica*

Selección asistida por marcadores (MAS).

¿Cómo?

Scrapie

FecX^R

Susceptibilidad
lentivirus, mamitis

Estacionalidad
reproductiva

Paternidad

Alelos recesivos

¿coste?

Innovación *genómica*

Selección asistida por marcadores (MAS).

Desarrollo de paneles de SNPs



Más versatilidad ya que permite incluir diferentes genotipados realizados por separado

FecX^R **Susceptibilidad
lentivirus, mamitis**
Scrapie **Alelos recesivos**
**Estacionalidad
reproductiva** **Paternalidad**

Innovación genómica

Selección asistida por marcadores (MAS).

Desarrollo de paneles de SNPs

SNPs

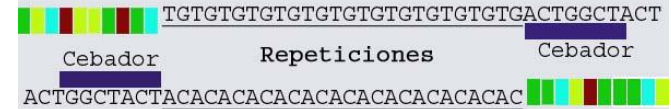
Test de paternidad

Microsatelites

Polimorfismo de Base Única



Microsatélite



- Más estables.
- Mejor cobertura de todo el genoma
- Neutros o asociados a ETLs
- Automatización y estandarización.

4,5 SNPs /microsatélites (ovino)



1	CSRD247	14	MAF65
2	FCB20	15	Mcm42
3	HSC	16	OarAE129
4	ILSTS005	17	OarCP49
5	ILSTS008	18	SPS113
6	ILSTS11	19	SPS115
7	INRA006	20	CD5
8	INRA063	21	ETH152 (D5S2)
9	INRA132	22	ILSTS087
10	INRA172	23	INRA005
11	INRA23	24	Mcm527
12	INRA49	25	OarFCB11
13	MAF214		

Panel de 25 Loci Microsatélites

Innovación *genómica*

1. *Herramienta de apoyo a los esquemas de selección*

- *Filiación*

- *SAM: Selección asistida por marcadores*

2. *¿Selección genómica?*

3. *Sanidad*

4. *Uso de herramientas genómicas en investigación orientada*

Innovación *genómica*

Selección genómica

- Caracteres con heredabilidad baja.
- Fenotipo que sólo se mide en un sexo.
- Fenotipos de medición tardía.

Resistencia a enfermedades.

Fertilidad-reproducción.

Calidad de la carne.

Composición corporal.

Producción de leche , Crecimiento. -

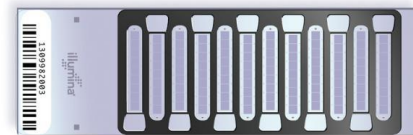
+



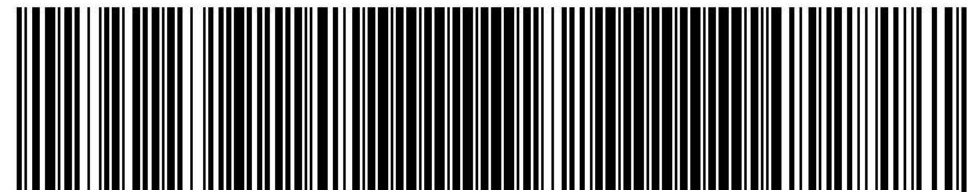
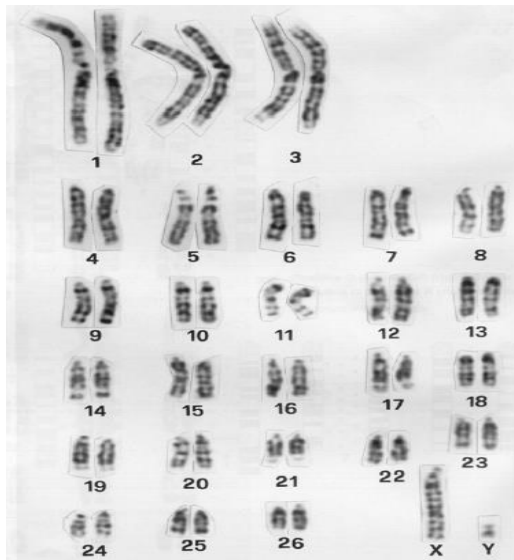
Innovación *genómica*

Selección genómica

Paneles de SNPs



Ovine SNP50BeadChip (54.241 SNPs)



AGGCGCTTATAGCTAGGGTAAACACC.....

Innovación

Selección genética

Valor genético



CORRELACIONAR

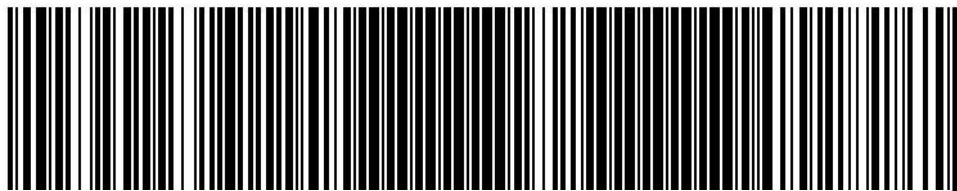
Valor genético molecular



Prueba de descendencia



Microchips

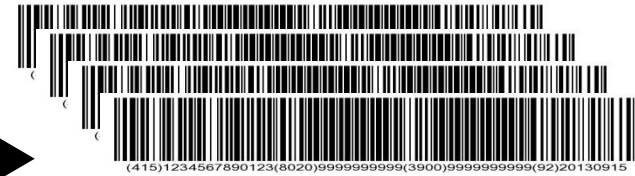


AGGCGCTTATAGCTAGGGTAAACACC.....

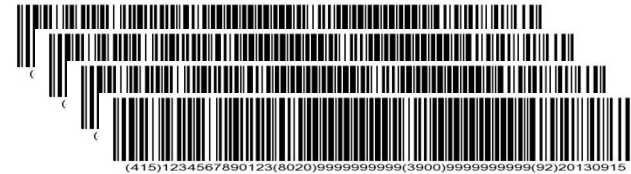
Innovación *genómica*

Selección genómica

- Genotipado mediante microchips de ADN de una población de referencia con VG mediante pruebas de descendencia.



Alto VG



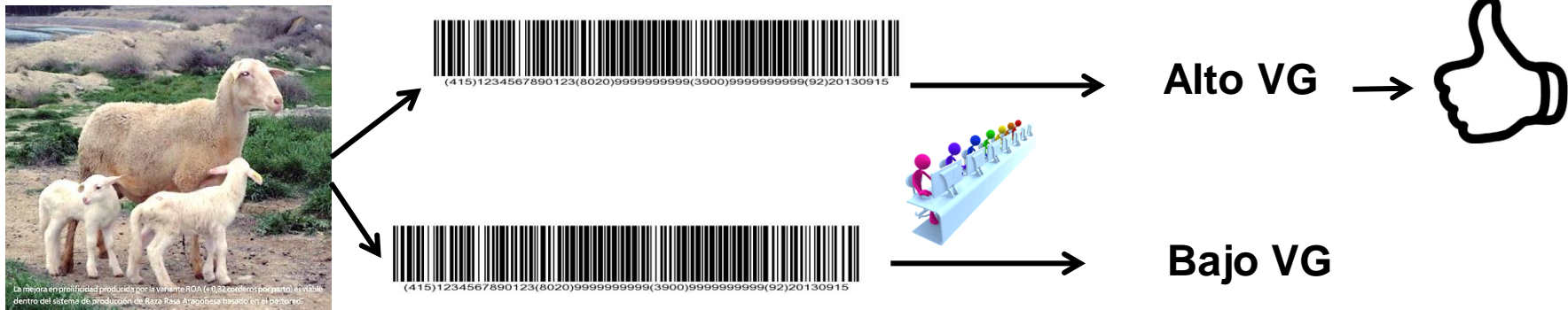
Bajo VG

- Mayor fiabilidad a mayor número de animales en la población de referencia.
- Información complementaria a las pruebas de descendencia.

Innovación *genómica*

Selección genómica

- Genotipado población problema al nacimiento: Establecimiento de un valor genético molecular (MBV)



- Con la selección genómica se puede estimar el valor genético (valor genético molecular) de un individuo sin que el animal tenga hijos, ni siquiera datos propios.

- En bovino lechero: valor genético molecular (MBV) = la exactitud de la prueba por descendencia con 5 a 25 hijas (dependiendo del carácter)

Innovación *genómica*

Selección genómica

Nueva Zelanda

AgResearch + Ovita + Centro de Evaluación Nacional + Consultora

Población referencia multiraza:
Romney, Coopworth, y Perendale



VGm + VG

Centro de evaluación de sementales



Ganaderos



Elección mejores sementales

Innovación *genómica*

1. *Herramienta de apoyo a los esquemas de selección*

- *Filiación*

- *SAM: Selección asistida por marcadores*

2. *¿Selección genómica?*

3. Sanidad

4. *Uso de herramientas genómicas en investigación orientada*

Innovación *genómica*

Sanidad

Diagnóstico de enfermedades infecciosas.

International Journal of Poultry Science 4 (8): 557-559, 2005
ISSN 1682-8356
© Asian Network for Scientific Information, 2005

Detection of *InvA* Gene in Isolated *Salmonella* from Broilers by PCR Method

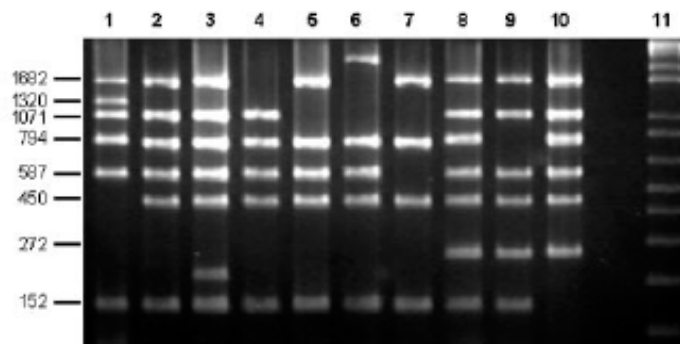
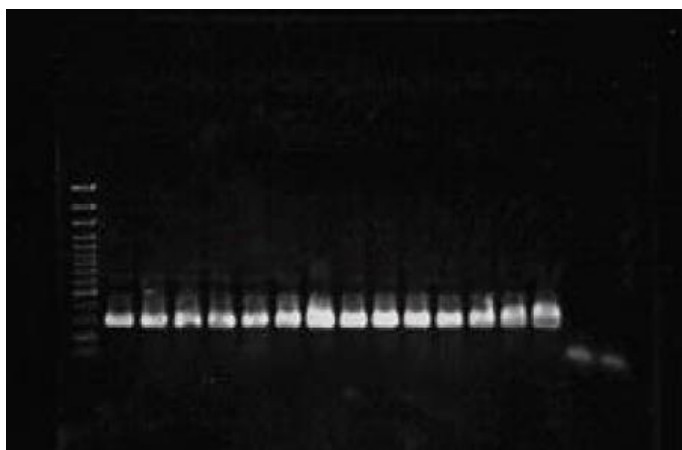
T. Zahraei Salehi¹, M. Mahzounieh² and A. Saeedzadeh³

¹Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Veterinary Medicine, Tehran University, P.O. Box: 14155-6453, Tehran, Iran,

²Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Sharekord University, Iran

³Faculty of Science, Islamic Azad University of Jahrom

Multiplex PCR Assay for the Identification and Differentiation of all *Brucella* Species and the Vaccine Strains *Brucella abortus* S19 and RB51 and *Brucella melitensis* Rev1



Innovación *genómica*

Sanidad

Microbioma

Conjunto de microorganismos que se localizan de manera normal en distintos sitios de los cuerpos de los seres vivos pluricelulares

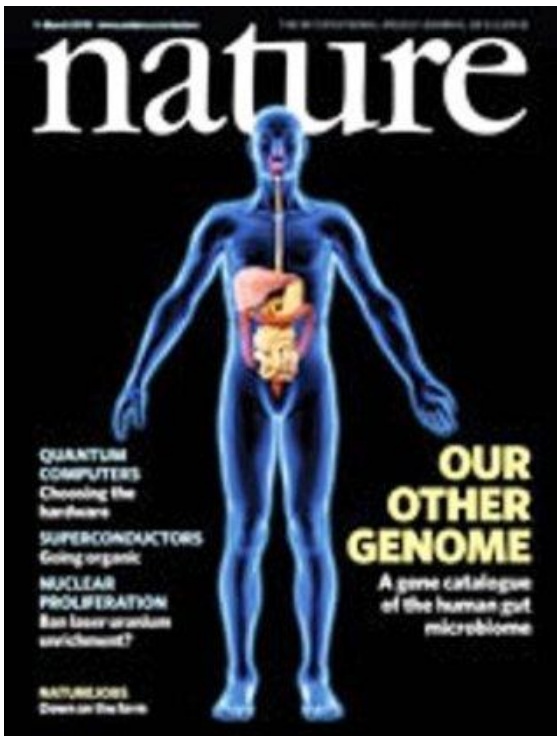
Diferente microbiota



Diferente calidad:

- Perfil de ácidos grasos...

¿¿¿¿ Probióticos y prebióticos????



Innovación *genómica*

1. *Herramienta de apoyo a los esquemas de selección*

- *Filiación*

- *SAM: Selección asistida por marcadores*

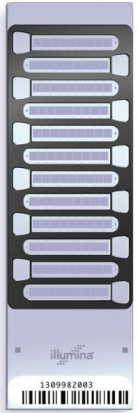
2. *¿Selección genómica?*

3. *Sanidad*

4. **Uso de herramientas genómicas en investigación orientada**

Innovación *genómica*

Plataformas de SNPs



illumina

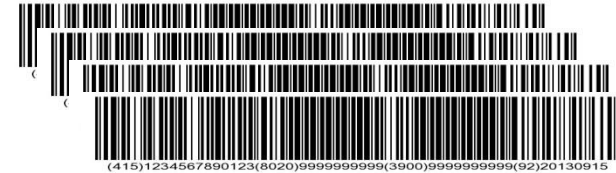


Infinium
Assay

Investigación orientada

Análisis de asociación de
genoma completo

Caso/control

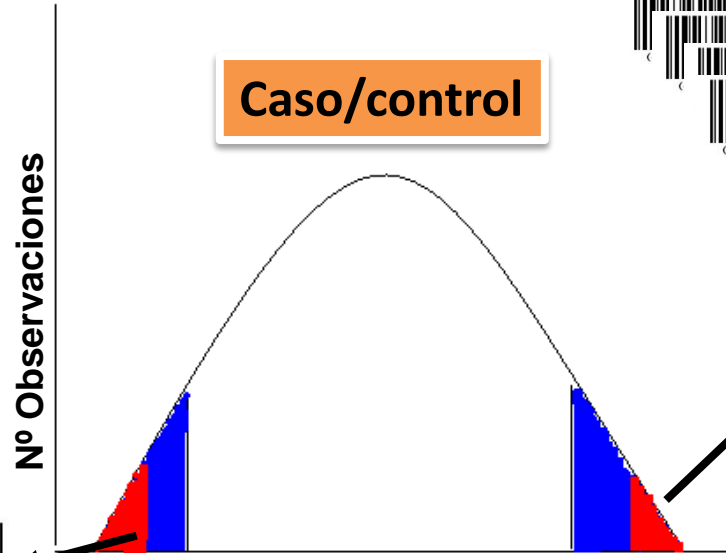
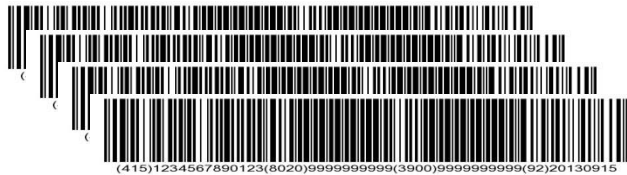


Alto VG

Nº Observaciones

Fenotipo corregido / VG

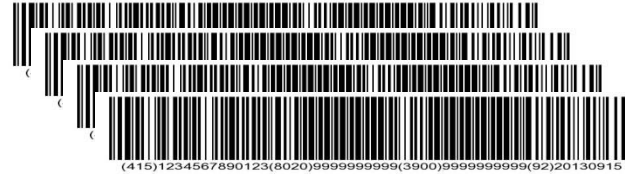
Bajo VG



Innovación *genómica*

Análisis de asociación de genoma completo

epidermólisis bullosa



Caso/control

20 enfermos + 28 no enfermos relacionados (portadores)

Nº Observaciones

48 sanos no relacionados

Fenotipo corregido / VG

Suárez-Vega et al., 2015

Innovación *genómica*

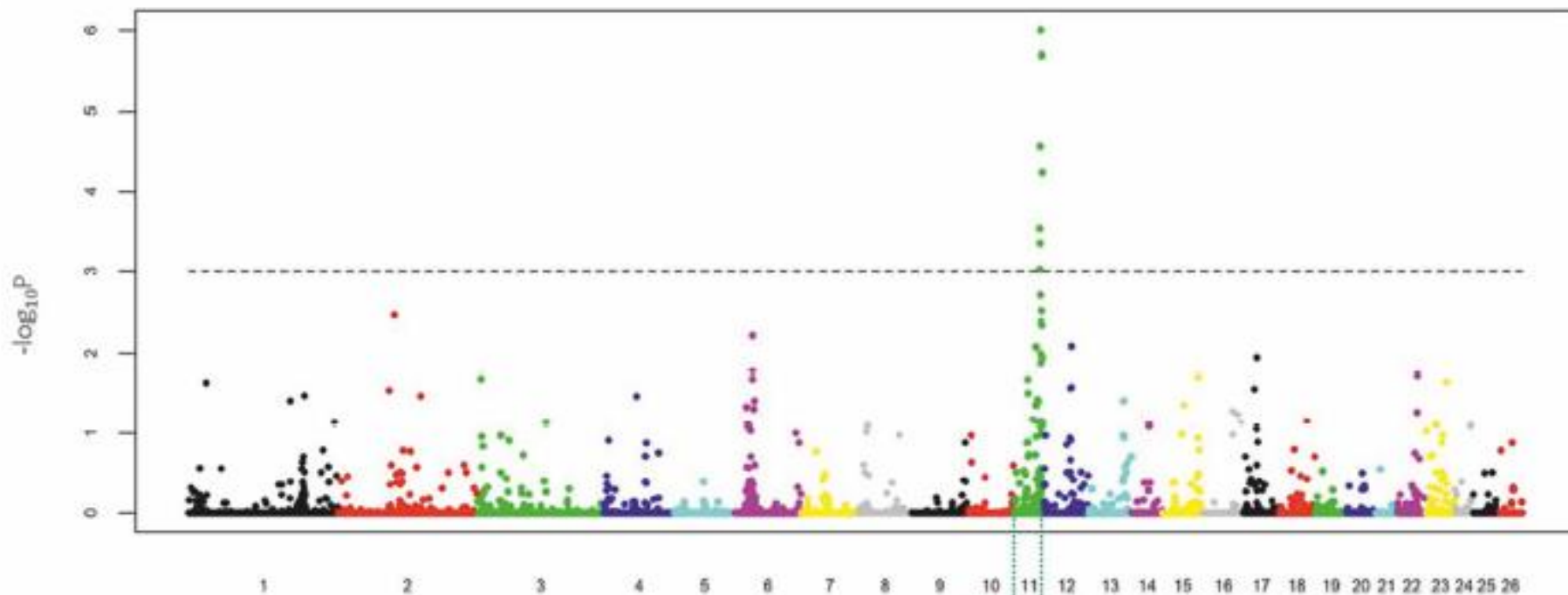
Análisis de asociación de
genoma completo

epidermólisis
bullosa



A

rs410387229



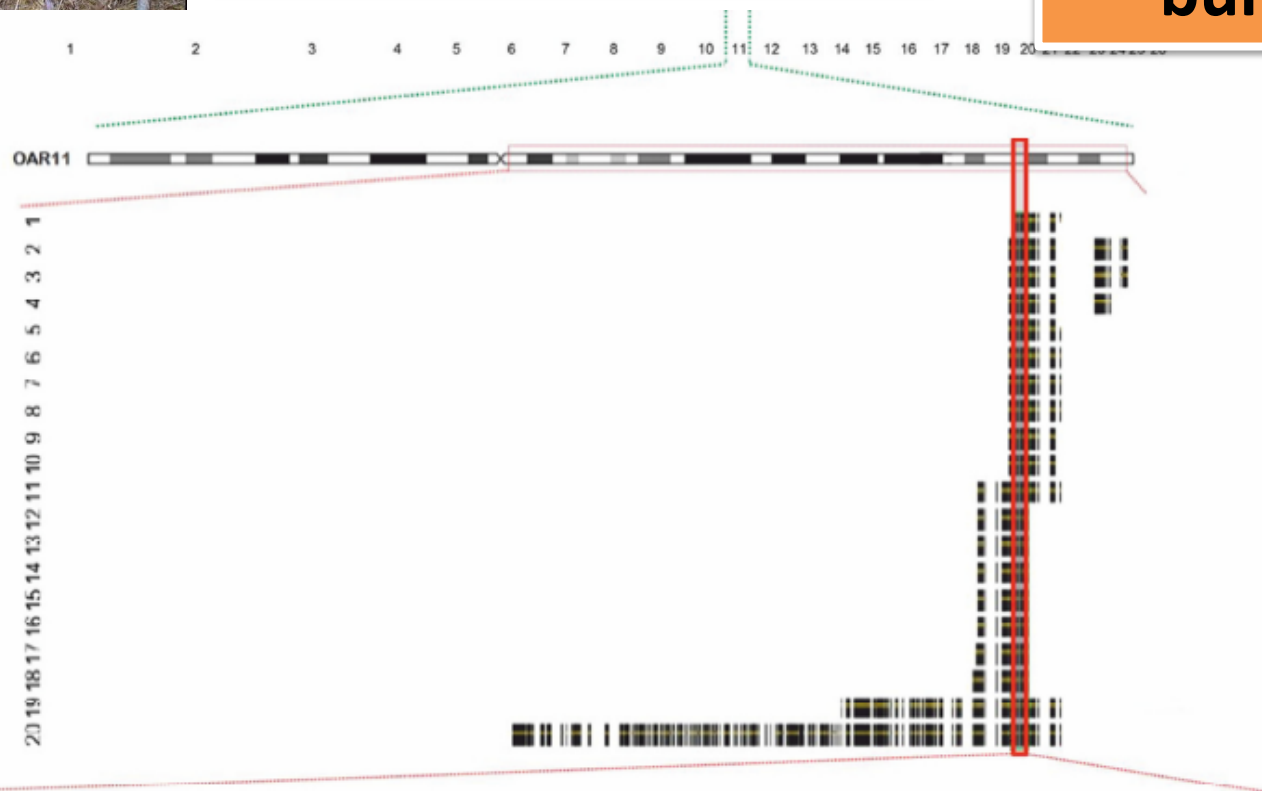
Innovación *genómica*

Análisis de asociación de
genoma completo

epidermólisis
bullosa



B



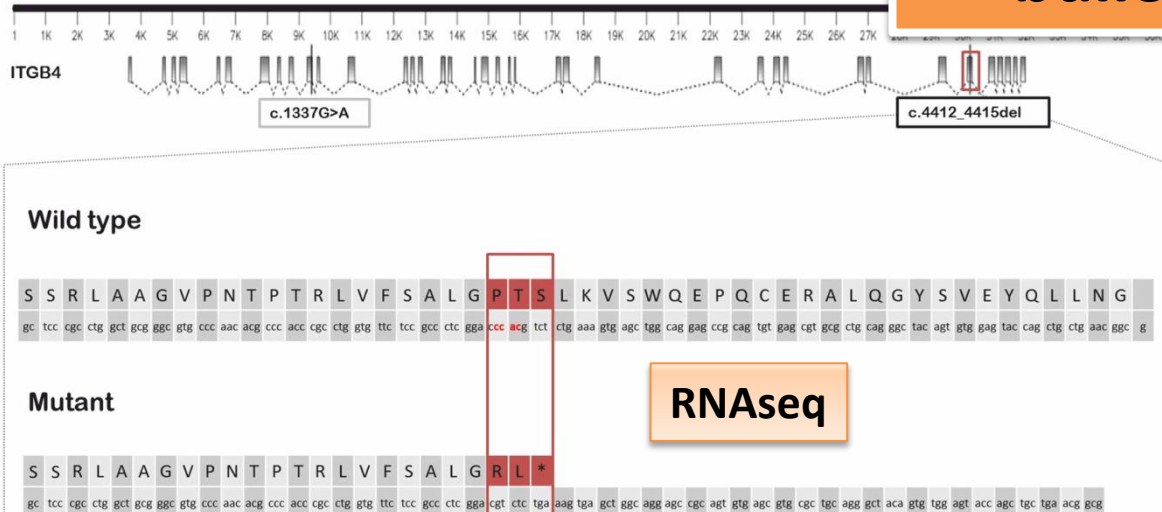
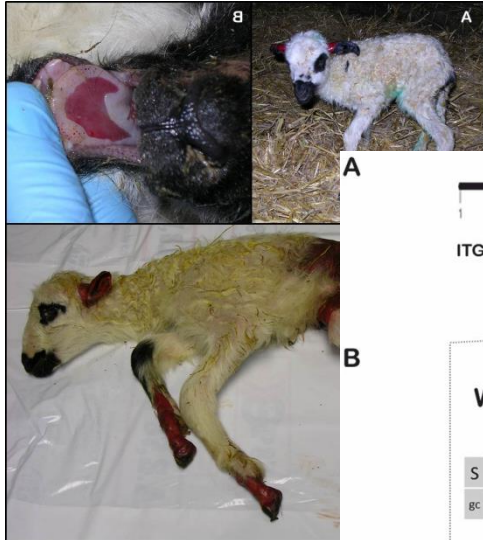
C. Reference genes (Oar_v3.1)



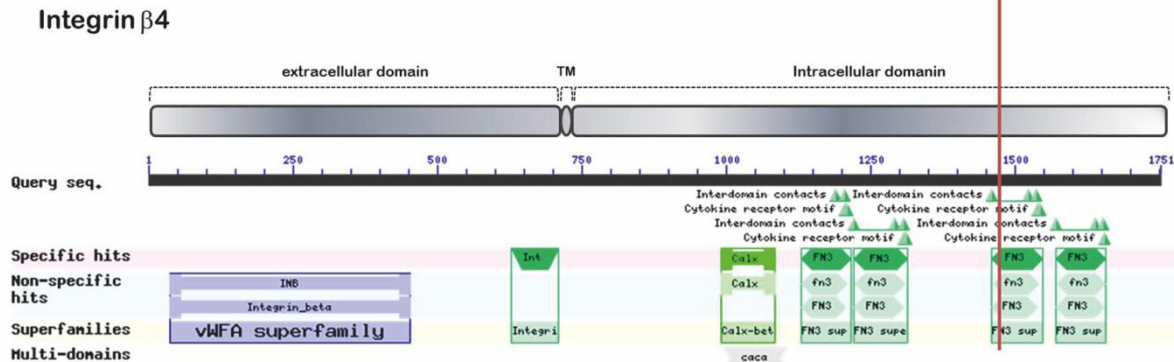
Innovación genómica

Análisis de asociación de genoma completo

epidermólisis bullosa



C



Innovación *genómica*

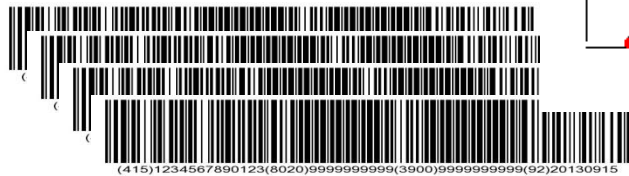
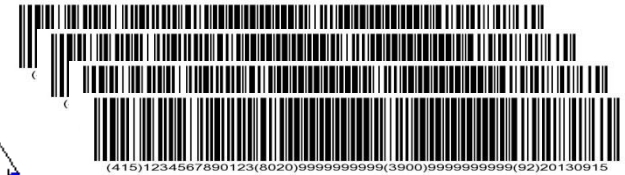
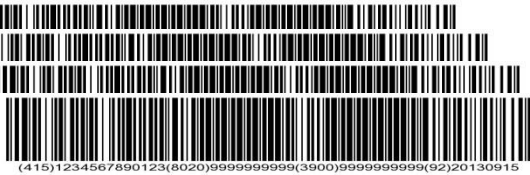
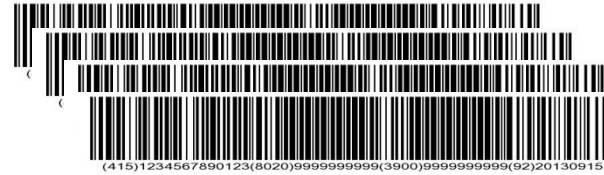
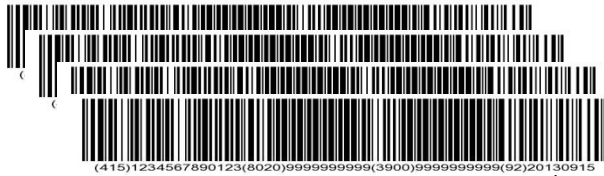
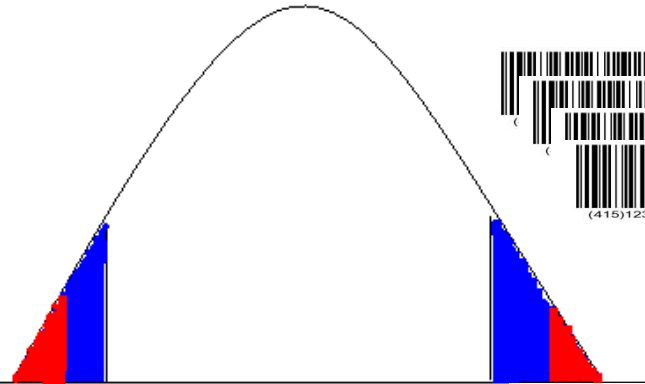
Investigación orientada

Análisis de asociación de
genoma completo

Cuantitativo

Nº Observaciones

Fenotipo corregido / VG



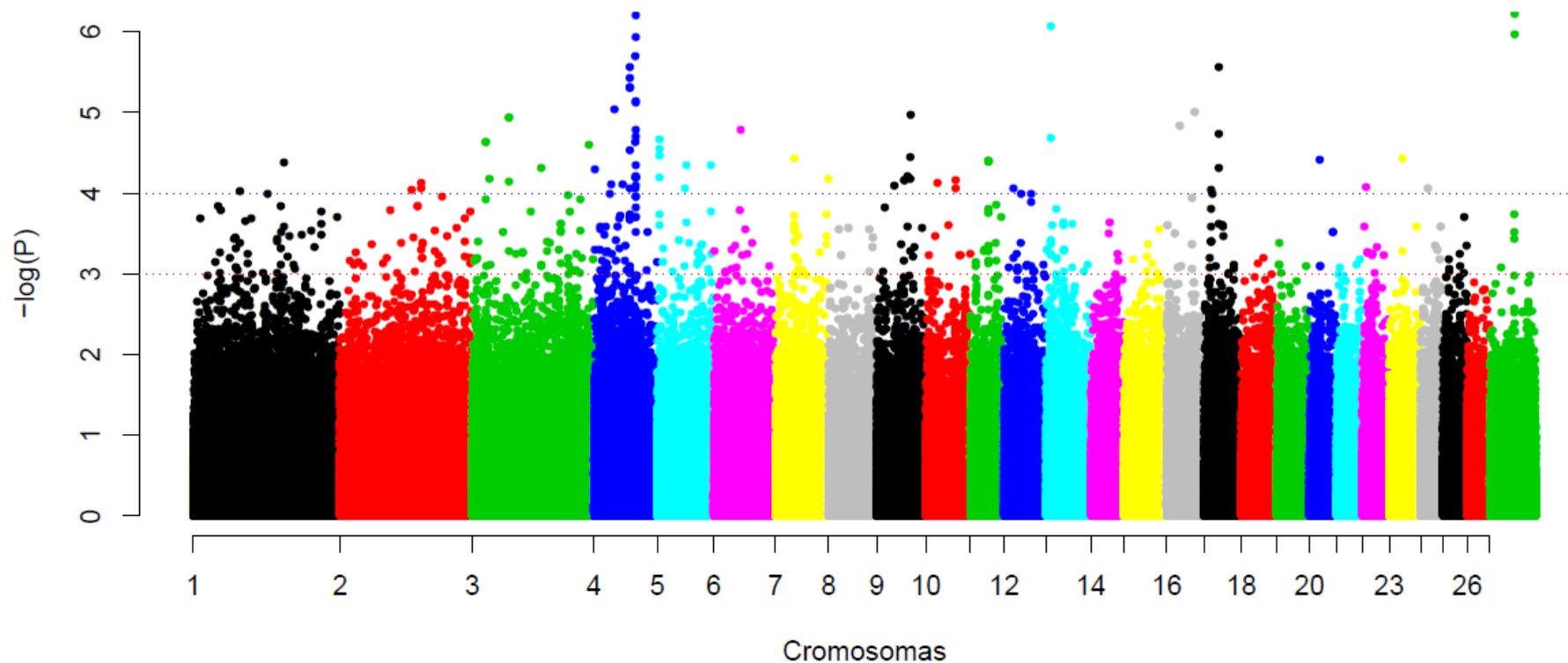
Innovación *genómica*



Análisis de asociación de
genoma completo

Contenido de
vitamina E

GWAS TOCOF



Innovación *genómica*

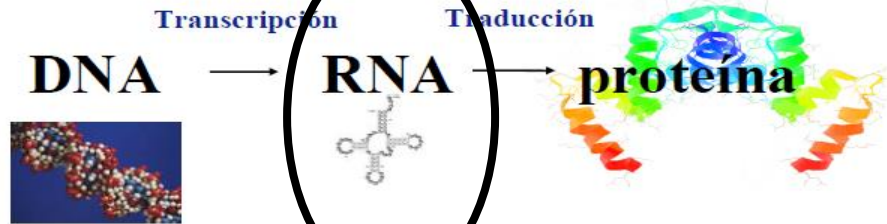
Investigación orientada

Estudios del transcriptoma

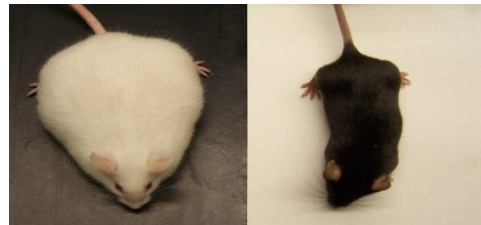
Plataformas / RNAseq



500.000 de transcritos



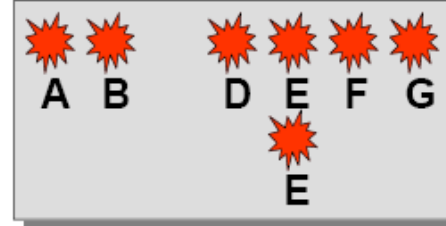
¿Qué genes se están expresando?
Expresión diferencial



cDNA sample 1



cDNA sample 2

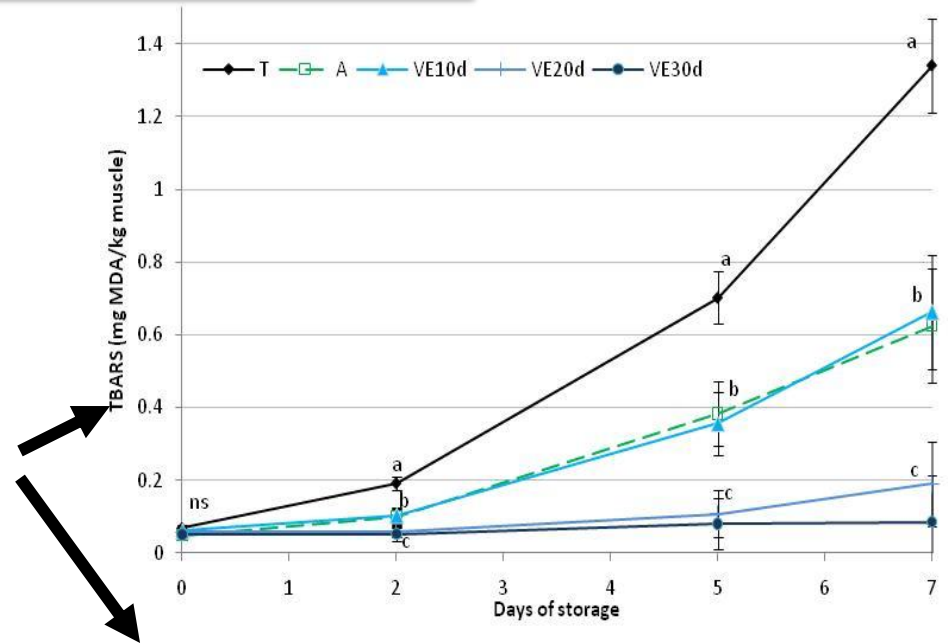
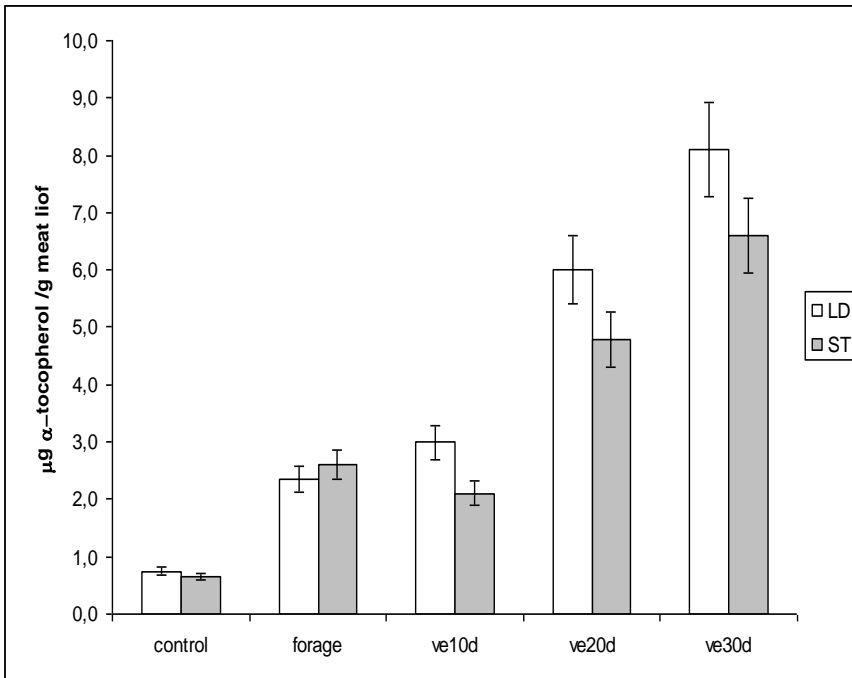


Affymetrix® Ovine Gene 1.1 :

508.538 sondas que se corresponden con
22.059 genes

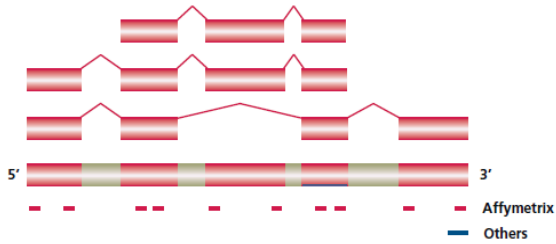
Innovación *genómica*

Estudios del transcriptoma



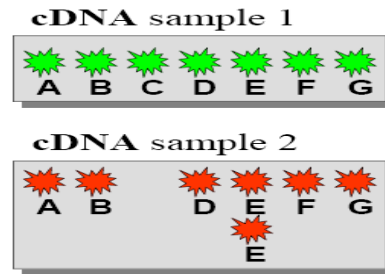
Innovación *genómica*

Estudios del transcriptoma



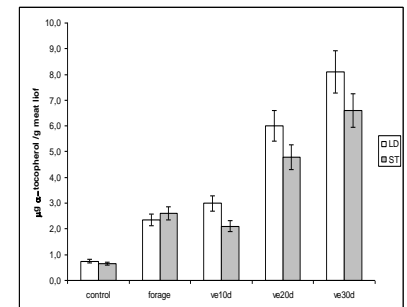
508.538 sondas 22.059 genes
(23 sondas/gen)

Chips y RNAseq



Análisis genómicos mediante microchips de expresión...

Detección de genes clave:
Calidad nutricional diferenciada.
Características tecnológicas diferenciada.





¡¡Muchas gracias por su atención!!



FEADER



INTERNATIONAL SHEEP GENOMICS CONSORTIUM



MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD



jhcalvo@aragon.es