Experimentos para la detección de QTLs en porcino: Situación y perspectivas

Miguel Pérez-Enciso

UdL-IRTA, Area de de Producción Animal, 25198 Lleida

Contexto

Si bien uno de los objetivos principales de la Genética ha sido tradicionalmente la identificación y localización de genes, es a partir del llamado proyecto "Genoma humano" cuando una gran cantidad de recursos se han invertido en identificar todos los genes de una especie, independientemente de que se conozca o no su función. El desarrollo de la técnica de la PCR y el descubrimiento de una gran cantidad de variación a nivel molecular (microsatélites, etc) han permitido un avance espectacular en esta área. Los mapas genéticos del resto de las especies se han visto impulsados, en mayor o menor medida, por el proyecto genoma humano.

La mayoría de los polimorfismos de ADN utilizados en la construcción de los mapas genéticos son neutros. Sin embargo, son una herramienta fundamental en la identificación de genes que pueden afectar a caracteres cuantitativos, los llamados "QTLs". Como tal, un QTL es un gen como otro cualquiera y el hecho de que caiga dentro de la categoría QTL depende exclusivamente del ojo del observador más que de su función o estructura. El gen Ryr1 sería un ejemplo clásico de QTL. Recientemente, sin embargo, QTL ha venido a significar, implícita o explícitamente, una zona del genoma en la cual un determinado modelo estadístico (normalmente aquél que asume un gen de efecto al menos moderado más un residuo infinitesimal) es más plausible que un modelo puramente infinitesimal. En este trabajo, utilizaré implícitamente la segunda acepción.

Situación

Uno de los "subproductos" del proyecto genoma humano ha sido, por tanto, la búsqueda de QTLs en las especies domésticas. Un aspecto a destacar de esta nueva línea de investigación es el renovado interés por los experimentos que se ha producido en mejora animal, frente al mero análisis de datos de campo que imperaba en la disciplina. Hay actualmente no menos de 12 cruces experimentales entre razas porcinas dispares, principalmente con la raza china Meishan, que se han desarrollado ex profeso para la construcción del mapa porcino y la identificación de QTLs.

La mayoría de los experimentos, sin embargo, no están concluidos y se han publicado sólo de forma parcial en congresos. No es posible, por tanto, realizar una discusión en profundidad, sino sólo apuntar las tendencias que se aprecian hasta la fecha. La tabla 1 muestra los principales experimentos y la tabla 2, un sumario del efecto de los QTLs detectados. La tecnología empleada es en la mayoría de los casos similar, se trata de hacer un barrido, más o menos intensivo, con marcadores en la generación donde se produce segregación y de correlacionar la presencia o ausencia de un determinado alelo con el aumento o decremento en un carácter determinado. Un enfoque alternativo, aunque no excluyente, es la evaluación de polimorfismos en genes candidato, tales como el RN (3, 5) o el ER (4, 8, 16, 19). El número de animales genotipados en la mayoría de los experimentos oscila entre 200 y 500, con la excepción de los experimentos francés (2) y holandés (13), de mayor envergadura.

Gran parte de los trabajos han detectado QTLs significativos en al menos algún cromosoma. La evidencia más clara es el efecto del gen RN (cr. 15) sobre caracteres de calidad de la carne (3, 5), aunque el polimorfismo en este QTL parece limitarse, de todas formas, a la raza Hampshire. En general, sin embargo, la coincidencia entre experimentos para otros QTLs es muy dispar. Por ejemplo, el complejo principal de histocompatibilidad (SLA) parece influir sobre grasa dorsal en (7) y sobre crecimiento en (2). Respecto al modo de acción génica, ésta parece ser muy variada, desde aditivos a completamente dominantes.

El estudio de Janss et al. (13) es prometedor en cuanto que sugiere que que la variación de una gran parte de caracteres puede deberse a un solo gen. Se sugiere que la variación explicada por un solo QTL, promediando para el conjunto de caracteres estudiado, era 5 veces mayor que la explicada por el residuo poligénico en un cruce F2 Meishan x Landrace o Large White. El rango oscila entre 1 y 15 veces. Sin embargo, el hecho de que el estudio sea mediante análisis de segregación, y no con marcadores, y el que, consistemente, se encuentren resultados parecidos independientemente del carácter estudiado, hacen dudar de la validez de su análisis.

Un enfoque alternativo es el del gen candidato, aunque también algunos de los resultados son controvertidos. La identificación del gen homólogo al *Obese* de ratón en cerdos (11, 15) abre una nueva vía para el estudio de la obesidad en porcino. Respecto a prolificidad, el polimorfismo encontrado en el gen ER por Rothschild et al. (8) merece especial atención. Hasta el momento, y a pesar de los esfuerzos de distintos equipos, es el único gen candidato para prolificidad. Su efecto es muy controvertido. Un reciente estudio de Short et al (J. Anim. Sci., en revisión) confirma el efecto previamente descrito en (8). Sin embargo, este efecto no se ha podido confirmar en poblaciones francesas (2, 4) y sólo parcialmente en británicas (16). Para terminar, en una población española se ha detectado una fuerte interacción genotipo del ER y origen genético (19).

Perspectivas

Es previsible que situaciones similares a la ocurrida con el gen ER se repitan en el futuro. Esta situación será, es de esperar, una etapa transitoria mientras se va clarificando el origen de la variación genética en las distintas especies domésticas. Es fundamental, por tanto,que los resultados de los experimentos sean replicables, contrastándose en diversas poblaciones. Es indudable que los experimentos que ahora mismo están en marcha van a proporcionar una información muy valiosa para el estudio de los efectos de la domesticación y la selección sobre la variación genética. En particular, permitirán dilucidar si los cambios en caracteres similares en distintas especies y razas se deben a modificaciones en los mismo genes. Un estudio en plantas (21) tendería a apoyar esta hipótesis.

La gran cantidad de información que se está acumulando en las bases de datos de los distintos proyectos genoma, junto con experimentos en otras especies, ayudarán a identificar posibles genes candidato en especies distintas mediante mapeo comparado (22).

Desde un punto de vista más aplicado, es fundamental confirmar que los QTLs identificados en cruces también presentan un efecto dentro de población. Si no, no parece plausible la utilización de marcadores en esquemas comerciales de mejora, puesto que la introgresión asistida con marcadores no parece una estrategia que se pueda generalizar en el futuro. Mientras tanto, la principal ventaja de los marcadores para las compañías comerciales es la derivada del marketing.

Agradecimientos: Agradezco a Joan Tibau la amabilidad en invitarme a presentar esta ponencia y a Leo Alfonso sus comentarios. Este trabajo ha sido financiado por el proyecto CICYT AGF96-2510.

Referencias

1, Andersson et al. (1994) Science 263:1771; Andersson-Eklund L. et al., 1996. Proc. ISAG Meet. p. 176.
2, Bidanel J.P. et al., 1996. Proc. EAAP Meet.
3, Le Roy et al., 1996. Proc. EAAP Meet.
4, Legault C. et al. 1996. Jour. Rech. Porc. 28:9.
5, Reinsch N. et al., 1996. Proc. EAAP Meet.
6, Geldermann H. et al., 1996. J. Anim. Breed. Genet. 113:381.
7, Rotshchild M. et al, 1994 J. Anim. Sci. 72:36 (Suppl. 1); Rotshchild et al, 1995, J. Anim. Breed. Genet. 112:341.
8, Rotshchild et al, 1996. Proc. Natl. Acad. Sci. 93:201.
9, Wilkie P.J. et al., 1996. Proc. ISAG Meet. p. 187.
10, Casas E. et al, 1996. Proc. ISAG Meet. p. 177.
11, Clutter A.C. et al. 1996. Proc. ISAG Meet. p. 178.
12, Rathje T.A. et al., 1996. J. Anim. Sci. 74(Suppl. 1):122.
13, Van Oers et al. 1996. Proc. ISAG Meet. p. 186; Janss L. 1997 PhD Diss.
14, Te Pas et al., 1996. Proc ISAG Meet. p. 186.
15, Neuenschwander S. et al., 1996. Anim. Genet. 27:275.
16, Southwood O.I. et al., 1995 Proc. EAAP Meet.
17, Nezer C. et al., 1996. Proc. ISAG Meet. p. 183.
18, Kuryl J. et al. 1996. Proc. ISAG Meet. p. 180.
19, Pérez-Enciso M. et al., 1997. ITEA, este volumen.
20, Pérez-Enciso M. et al., Proyecto CICYT AGF96-2510.
21, Patterson A.H. et al., 1995. Science 269:1714.
22, Miklos GL, Rubin GM, 1996. Cell 86:521; Andersson L. et al., 1996. Mamm. Genome 7:717.

Tabla 2: Efecto aditivo (a) y dominante (d), expresado en desviaciones típicas, del QTL detectado, así como la fracción de la varianza explicada (λ). Cr., cromosoma; nd, no disponible.; GMD, ganancia media diaria.

Carácter	a	d	λ (x100)	Cr.	Ref.
Grasa dorsal	0.47	0.30	18	4	1
	0.15-0.65	nd	nd	7	2
	0.04-0.1	nd	nd	7	7
	0.45	0.25	nd	15 (RN)	3
	0.77	-	0.38	?	12
Crecimiento					
hasta 70kg	0.48	0.01	12	4	1
150 días	0.1 - 0.8	nd	nd	14	2
GMD	nd	nd	13	2,8,12	10
GMD	0.06	0.30	nd	15 (RN)	3
Calidad carne					
general	nd	nd	28 - 57	6	6
pH	0.83	0.91	nd	15 (RN)	3
pH	1.23	-1.23	0.59	?	12
Ret. agua	0.37	0.39	nd	15 (RN)	3
RTN	1.5	1.5	nd	15 (RN)	3
grasa intram.	0.62	-0.59	0.48	?	12
Long. intestino	0.46	0.01	11	4	1

Tabla 1. Principales experimentos en porcino para la detección y confirmación de QTLs y de genes candidatos.

País	Ref.	Diseño	Razas	Np	N	Carácter	Cr. (gen)
Suecia	1	F2	JB, LW	2,7	200	EG, CR	4
						CAL	2, 12
Francia	2	F2	MS, LW	6,6	1000	EG	14
						CR	7 (SLA)
	3	IP	ST	–	278	RTN, CR, EG	15 (RN)
	4	IP	LW			TC	1 (ER)
Alemania	5	F1	HS, PI, LD, LW		350	CAL, pH	15 (RN)
	6	F2	Jab, PI, MS	3,30	>300	CAL, CC	6
EE.UU.	7	F2	MS, DU, HS, LD	4	37-95	EG, CR	7
	8	IP	ST, LW			TC	1 (ER)
	9	F2	MS, YS	3,7	304	CR, EG, TC	8
	10	IP	ST		124,115	CR	2,8,12
	11	F2	MS, LW			EG	18 (OBS)
	12	F2	ST	10,26	114	TO	8
Holanda	13	F2	MS, LD, LW	18,120	1293	CAL, EG, TC	
	14	IP	MS, LD, DU			CR	(MyoD)
Suiza	15					EG	18 (OBS)
G. Bretaña	16	IP	ST, LW	-	62-333	TC	1 (ER)
		F2	MS, LD			CAL, CR	
Bélgica	17	F2	PI, LW		600	CR, CC, CAL	
Polonia	18	F2	LW, Zlotnicka		250-300*	CR, CC	
España	19	IP	LD		135	TC	1 (ER)
	20	F2	IB,LD	3,34	600*	CAL, CR	

Diseño: F1, cruce F1; F2, cruce F2; IP, análisis dentro de población.
Raza: DU, Duroc; HS, Hampshire; IB, Ibérico; JB, jabalí; LD, Landrace; LW, Large White; MS, Meishan; PI, Pietrain; ST, sintética; YS, Yorkshire.
Np: Número de animales fundadores, machos y hembras. N: Número de animales medidos y genotipados.
Carácter: EG, espesor de grasa; CR, crecimiento; RTN rendimiento tecnológico Napole; CAL, caracteres de calidad; pH: pH último; CC, composición de la canal; TC, tamaño de camada
Cr. (gen): se refiere al cromosoma donde se han detectado efectos significativos o al gen candidato en cuestión.
* Previstos.