

Reg. nº 3813

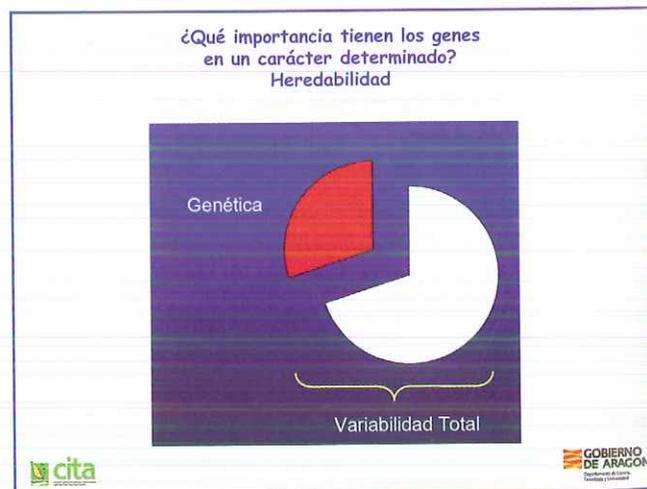
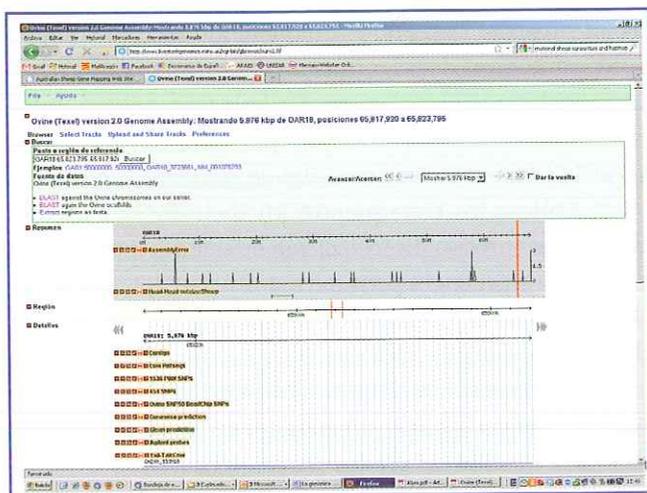


Dervishi E., González-Calvo L., Joy M. y Calvo J.H.<sup>1\*</sup>  
 Unidad de Tecnología en Producción animal. CITA. 50059. Zaragoza  
<sup>1</sup> Investigador ARAID. \*jhc Calvo@aragon.es

El desarrollo y financiación en los últimos años de un gran número de proyectos de secuenciación masiva, de entre los cuales cabe destacar el Proyecto Genoma Humano, ha motivado el perfeccionamiento y desarrollo de nuevas técnicas tanto en el campo de la biología como en el campo de la bioinformática. Los avances logrados en estas áreas han abierto la puerta a una nueva mentalidad en la que se desarrolla una visión global de los procesos biológicos. Este concepto de globalización, se ve reflejado en el desarrollo de lo que se ha denominado como “La era –Ómica”. En los últimos años se ha producido un importante desarrollo de ciencias como la genómica (referida al DNA), transcriptómica (referida a RNA), la proteómica (referido a las proteínas) y la metabolómica (referido a los metabolitos), las cuales son integradas de forma conjunta por la Biología de Sistemas a través de la bioinformática. Las nuevas tecnologías englobadas en el concepto general de las “ómicas” suponen una revolución en la investigación biológica (Ordovas, 2009).

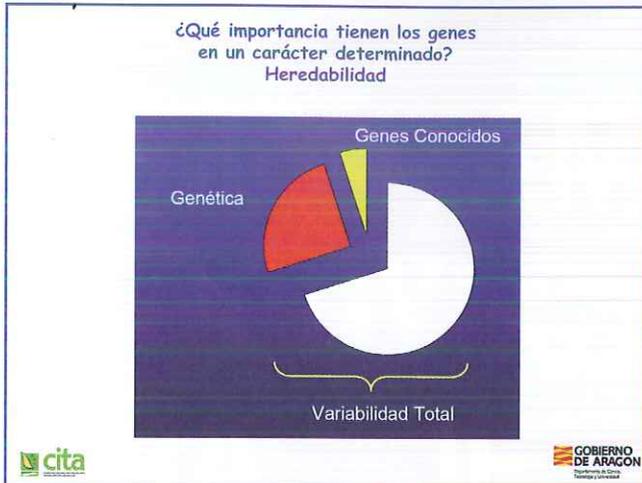
El mayor impulso para las “ómicas” vino del Proyecto Genoma Humano. La gran magnitud de información a manejar por los investigadores se incrementa, pero también se han abierto las puertas a nuevos interrogantes, como son los procesos de regulación de la expresión de los genes o la caracterización de las diferencias a nivel de genoma entre los diferentes individuos de una mis-

# La genómica como herramienta de apoyo en la producción ganadera: NUTRIGENÓMICA EN EL OVINO



ma especie y de que manera las más sutiles alteraciones predisponen a cada individuo a una enfermedad.

En producción animal diferentes consorcios ▶▶▶



- ¿Cuál es el uso potencial de la información genómica y genética?
- Selección genómica.
  - Estudios de asociación con el genoma completo para (GWAS).
  - Selección asistida por marcadores (MAS).
  - Eliminación de alelos recesivos relacionados con enfermedades o con pérdidas de producción.
  - Reconstrucción genealógica y filiación.
  - Uso en la conservación de razas en peligro de extinción.
  - Trazabilidad.
  - Productos de calidad diferenciada.
  - Diagnóstico de enfermedades infecciosas.
- cita**
- GOBIERNO DE ARAGON

**Selección genómica**

- Información complementaria a las pruebas de descendencia.
- 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)
- Muy útil en caracteres costoso de medir que se miden tardíamente en la vida del animal: caracteres de calidad de carne

**cita**

GOBIERNO DE ARAGON

**Estudios de asociación con el genoma completo para (GWAS).**

- Detección de regiones genómicas, de grupos de genes o genes individuales responsables de parte de la variabilidad de un carácter determinado.

Comparando 30 animales afectados vs. 30 control

Grasa amarilla en la raza Perendale

Mutación parcialmente recesiva en el cromosoma 21

**cita**

▶▶▶ internacionales están llevando a cabo la secuenciación de los genomas de las diferentes especies ganaderas. En concreto, en ovino, en Marzo del presente año se ha liberado a las bases de datos del GenBank (Banco de genes que contiene toda la información de las secuencias de ADN) la versión 2 del genoma ovino (<http://www.livestockgenomics.csiro.au/sheep/oar2.0.php>). Sin embargo, aunque esta versión es un borrador del genoma ovino más completa que la anterior, la anotación de los genes (identificación y descifrado de la estructura de los mismos) sobre la secuencia de ADN es aún baja. La consecución de la secuencia del ADN no es más que el comienzo de un camino apasionante que se inicia con la interpretación de los datos obtenidos: anotación de los genes, estudio de las interacciones entre ellos, análisis del proteoma, estudio de las implicaciones de diferentes regiones genómicas en caracteres productivos, de calidad, de resistencia a enfermedades infecciosas o parasitarias en la cabaña ovina, y otros. El descenso de los costes de secuenciación y genotipado, así como el desarrollo de tecnologías de genotipado masivo, mediante chips, está posibilitando el uso de la información genómica y genética en Ciencia animal. Pero, ¿cuál es el uso potencial

de esta información?. Varios son los aspectos en los que la introducción de la información genómica o genética puede ser ventajosa:

- Selección genómica: Hasta ahora, la selección tradicional basaba sus predicciones en dos fuentes de información: la información fenotípica y la genealógica. Recientemente, ha sido posible la incorporación de la información genómica en la selección genética, mediante el uso de chips de SNPs, lo que se ha denominado como selección genómica. La selección genómica permite predecir el valor genético del animal en el momento del nacimiento con un grado de fiabilidad de alrededor del 70%, disminuyendo el intervalo generacional y aumentando la intensidad de la selección (González-Recio et al., 2009).

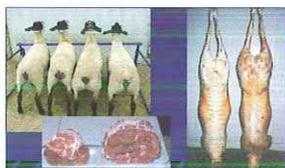
- Por otro lado el uso de la información genómica permitirá la detección de genes o regiones genómicas asociadas a la expresión fenotípica de un determinado carácter mediante estudios de asociación con el genoma completo para (GWAS).

- Selección asistida por marcadores (MAS): Consiste en el uso de la información molecular de un gen o varios genes conocidos, en los programas de mejora ▶▶▶



## Selección asistida por marcadores (MAS).

- Genes de hipertrofia muscular en ovino: callipyge y miostatina.

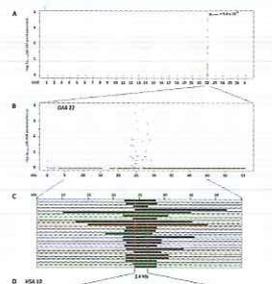


- Genes relacionados con enfermedades hereditarias: **condrodisplasia hereditaria ovina**: Mutación Val/Glu700 en el dominio tirosinquinasa del fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3).



## Eliminación de alelos recesivos relacionados con enfermedades o con pérdidas de producción.

- Microftalmia en ovejas Texel.



Mutación c.338G>C (Arg113Phe) en el gen *PITX3*, un factor de transcripción involucrado en la formación del cristalino, la córnea y los párpados.

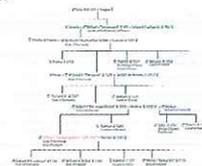
►►► que estudia la relación molecular entre los estímulos nutricionales y la respuesta de los genes (Chávez y Muños de Chávez, 2003). La nutrigenómica aporta al entendimiento de cómo la nutrición influye en las rutas metabólicas y homeostasis, así cómo esta regulación se altera en la fase temprana de una enfermedad relacionada con la dieta. La nutrigenómica tiene como objetivo final la adaptación de la nutrición al perfil genético de los individuos para así optimizar su salud y mejorar la eficacia de los procesos fisiológicos normales (Müller y Kersten, 2003).

## NUTRIGENÓMICA EN CIENCIA ANIMAL

A lo largo de 8000 años, desde la domesticación de los animales, el hombre ha ido desarrollando modelos ganaderos que le han permitido sacar en mayor provecho posible de ciertas especies. Sin embargo ha sido en las últimas décadas en los países más desarrollados donde se ha puesto un especial interés en perfeccionar sistemas de explotación, cada vez más intensivos que optimizando los recursos, logran alcanzar altísimos niveles productivos (Romero Martín, 2007). Sin embargo, en los últimos años las sucesivas crisis alimentarias acaecidas (encefalopatías dioxinas, promotores de crecimiento) y los graves problemas de contaminación medioambiental con sus implicaciones, han proporcionado que las actuales directrices de la UE se dirijan a fomentar el desarrollo de sistemas ganaderos sostenibles que garanticen el bienestar animal y permitan preservar el medioambiente, y además permitan obtener productos de alta calidad, saludables y libres de residuos. Asimismo es manifiesto que en países desarrollados como España, el consumidor está cada vez más concienciado en la necesidad de buscar una mayor calidad nutricional de los alimentos, debido a la repercusión sobre su salud, orientando su dieta hacia la reducción de grasas saturadas y una mayor ingesta de ácidos grasos poliinsaturados. Muchos son los factores

## Reconstrucción genealógica y filiación.

- **Reconstrucción genealógica**: Para la realización de las valoraciones genéticas es imprescindible la existencia de genealogías. En caso de que falten se pueden reconstruir mediante marcadores moleculares: microsatélites y SNPs.



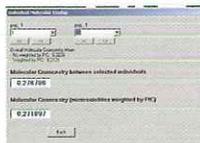
- **Filiación o asignación de paternidad**: Sistemas de explotación extensivos



que influyen en la calidad del producto (raza, estado fisiológico, edad, mercado, sanidad, bienestar animal), siendo la alimentación de los más importantes. Los productos de la ganadería (carne, leche, huevos) tienen unos parámetros de calidad definidos que están influidos, especialmente, por el tipo de alimentación que recibe el animal. La composición en ácidos grasos (AG) de la grasa está en gran medida también determinada por el tipo de alimentación, lo que despierta el interés de los investigadores en la búsqueda de grasas más sanas o menos dañinas para la salud humana. Las sociedades desarrolladas y modernas se caracterizan por una dieta alimenticia con niveles altos de ingesta energética y de grasas, principalmente de grasas saturadas de origen animal. Los AG provenientes de la dieta, principalmente los AGS y el colesterol, probablemente son la causa de enfermedades, llamadas enfermedades multigénicas y multifactoriales, como la obesidad, diabetes, hipertensión, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, trombosis y cáncer (Chávez y Muños de Chávez, 2003; Ordoñas, 2010; Palou *et al.*, 2011). Según los estudios médicos, para que la grasa sea lo más saludable posible debe cumplir una serie de características: tener ►►►

## Uso en la conservación de razas en peligro de extinción.

- Mediante marcadores microsatélites, SNPs o polimorfismos del ADN mitocondrial y cromosoma Y, si no dispone de información genealógica.
- Si existe información genealógica la información es complementaria.
- Diseño de cruzamientos que minimicen el incremento de la consanguinidad.



(Molkin, Gutierrez et al. 2005)

• Conservación *in situ* y *ex situ*.

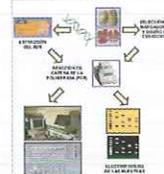


## Trazabilidad.

Supone el uso de marcadores genéticos para establecer un sistema de control de origen geográfico y seguimiento de los animales, desde su nacimiento hasta su venta de sus partes en la carnicería.

### Detección de fraudes alimenticios

Autenticación de alimentos para detectar la adulteración que supone la sustitución parcial o total de especies de mayor valor económico por especies más baratas



►►► una relación ácidos grasos poliinsaturados (AGPI): ácidos grasos saturados (AGS) de 0.45, y una relación AGPI n-6/ n-3 menor de 4 (Wood *et al.*, 2003; Raes *et al.*, 2004; Scollan *et al.*, 2006), y con contenido en ácido linoleico conjugado (ALC) elevado. Algunos de estos isómeros del ácido linoleico conjugado se les han atribuido propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y anticancerígenas (Belury, 2002), efectos antidiabéticos y reductores del desarrollo de la arteriosclerosis. Además, presenta también una actividad preventiva en la formación de ateroma (Nicolosi *et al.* 1997), induce el crecimiento (Chin *et al.*, 1994) y reduce la cantidad de grasa corporal (Pariza *et al.* 1999).

La carne de los rumiantes se caracteriza por un ratio AGPI/AGS bajo, debido a la biohidrogenación en el rumen de los ácidos grasos insaturados provenientes de la alimentación. Sin embargo presenta una fuente importante de los ácidos grasos n-3 debido a la presencia del ácido graso  $\alpha$ -linolénico C18:3 en el forraje (Wood *et al.*, 2003). Consecuentemente, presenta una relación AGPI n-6/ n-3 baja (Wood y Enser, 1997; Wood *et al.*, 2003) y un contenido en ALC elevado (Enser, 2001), siendo la carne de rumiantes y el pescado la principal fuente de este último grupo de ácidos grasos. Las dietas constituidas principalmente por forraje conllevan un incremento del contenido en AGPI n-3, en ALC y en

la relación AGPI/AGS, registrándose una reducción notable de la relación AGPI n-6/ n-3.

Estas circunstancias junto con la actual reforma de la Política Agraria Comunitaria favorecen la producción extensiva, basada en el aprovechamiento máximo de zonas pastorales, la cual tiene entre los consumidores europeos, cada vez más, una mejor imagen que la producción intensiva, cuyos animales son criados en cebaderos con dietas constituidas mayoritariamente por concentrados.

Aunque hoy en día no se conocen con detalle los mecanismos bioquímicos que llevan a estas modificaciones en el perfil de ácidos grasos, el aislamiento y caracterización de genes relacionados con la producción de leche y carne han favorecido estudios incipientes que relacionan los efectos de la dieta con el perfil de ácidos grasos en la leche y la carne en rumiantes. Sin embargo, el estudio de estos genes se realiza de manera aislada, y son pocos los estudios que utilizan una visión global de genes implicados en el metabolismo lipídico. Hasta la fecha en rumiantes especialmente en la especie ovina, pocos son los trabajos cuyos objetivos sean abordar y proporcionar información sobre las relaciones "dieta-gen" en el perfil de ácidos grasos de la grasa. De esta forma la visión global de las interacciones entre genes y nutrientes resulta novedosa. En consecuencia la integración de la nutrigenómica en la producción ►►►



Junta de Castilla y León

Centro de selección y mejora genética de ovino y caprino de Castilla y León (OVIGEN)



Contacte con nosotros: OVIGEN / Granja Florencia s/n - 49800-TORO (Zamora) / Tfno: 980 69 94 35 / Fax: 980 69 94 38  
Web: www.ovigen.es / Mail: info@ovigen.es - carlosgarrido@ovigen.es

▶▶▶ animal permitirá conocer las interacciones gen-nutriente sobre caracteres relacionados con la calidad de la carne, o de la leche, tanto en el aspecto sensorial, como en su relación con la salud humana: contenido de ácidos grasos saturados, grasa y proteína, colesterol, o los isómeros de ALC.

Esta nueva era de la nutrición molecular (interacciones genes-nutrientes) puede crecer en diversas direcciones, aunque hay 2 esenciales:

\* El estudio de la influencia de los nutrientes en la expresión de genes (nutrigenómica), de manera que se puedan detectar variaciones en los perfiles de expresión de genes clave del metabolismo lipídico, que estén asociados a una dieta determinada y un perfil de ácidos grasos que pueda ser saludable para la alimentación humana, y sobre los que buscar polimorfismos que puedan estar influyendo en la variabilidad del carácter (por ejemplo, ALC).

\* Conocer la influencia de las variaciones genéticas en la respuesta del organismo a los nutrientes (nutrigenética), es decir, detectar variaciones genéticas (mutaciones causales) responsables de la variación en los perfiles de expresión entre individuos sometidos a una misma dieta con un perfil de ácidos grasos diferencial entre los mismos.

Con estos antecedentes nos preguntamos qué efecto a nivel genético tiene la influencia del sistema de explotación, ¿qué genes están sobre expresados y como están reguladas las rutas bioquímicas del metabolismo lipídico por el sistema de explotación?, ¿se puede asociar esa expresión a una calidad diferencial del producto? ¿es posible que diferentes polimorfismos estén regulando la expresión de los genes?, ¿podemos detectar genes clave relacionados con un perfil de ácidos grasos más saludables?.

La detección de variaciones individuales de la expresión al mismo nivel de alimentación (nutrigenética), en genes detectados como importantes sobre caracteres de calidad y salud humana mediante la nutrigenómica, podrán ser utilizados como marcadores de calidad en la producción animal, así como ser objetivo de selección. La posibilidad de utilizar genes/marcadores responsables de una parte significativa de la variabilidad fenotípica de caracteres de interés económico (ETLs), es en el momento actual una estrategia de alto interés para desarrollar con más eficiencia los programas de mejora, en estos caracteres de calidad que en general presentan una baja heredabilidad.

Por otra parte, la información que se extraiga de estudios de análisis masivos de expresión o de variaciones SNPs (polimorfismos de variación de nucleótido), y de

Productos de calidad diferenciada.

• Terneza: Existen mutaciones de genes descritos que pueden incrementar la terneza hasta un 30% más en bovino: Calpain, Calpastina.

RESUMEN DE PADRES

variable	GEN	Efecto	Dese		Lacta		Fertil		CE		ASNA		BSC		ACTB		MGA		TUM		
			SEP	PRG	SEP	PRG	SEP	PRG	SEP	PRG	SEP	PRG	SEP	PRG	SEP	PRG	SEP	PRG	SEP	PRG	SEP
NUMERO DE TERNES	NRN	1237	-1.2	-0.7	+0.2	+0.3	+0.3	+1.1	+2.3	+0.1	0.0	-1.2	-0.1	-	-	-	-	-	-	-	-
TERNEZA	TRN	12	0.36	0.09	0.00	0.00	0.07	0.07	0.06	0.91	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Terneza (SNP) **++ 03 +0 -0**

\* Selección realizada por Marcadores Moleculares

• Productos con una certificación de calidad mediante marcadores moleculares.



“Conclusión

“Conocer la arquitectura genética es lo que permitirá conocer qué genes están implicados, como están asociados y como la asociación entre éstos determina la calidad de los productos destinados a consumo humano o el rendimiento productivo de los animales “



las interrelaciones entre ambas plataformas de análisis, puede resultar fundamentales para la comprensión de las diferentes rutas metabólicas de animales sometidos a diferentes sistemas de explotación (por ejemplo animales en pastoreo frente a animales estabulados), y para la detección de genes o regiones cromosómicas asociados a una calidad de producto determinada. De esta manera conocer la arquitectura genética es lo que permitirá conocer qué genes están implicados, como están asociados y como la asociación entre éstos determina la calidad de los productos destinados a consumo humana o el rendimiento productivo de los animales.

BIBLIOGRAFIA

Belury MA. Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid: potential mechanisms of action. *J. Nutr.* 2002. 132: 2995-2998.

Carmena R. Nutrición y alimentación. Nuevas perspectivas. Cap. 10: Nutrigenómica y síndrome cardiometabólico, 2008: 171-183.

Gómez Ayala AE. Nutrigenómica y nutrigenética. La relación entre la alimentación, la salud y la genómica. *Rev Offarm.* 2007. 26: 78-85.

Chávez1 A, Muñoz de Chávez M. Nutrigenomics in public health nutrition: short-term perspectives. *European J. Clinic. Nut.* 2003. 57: 97-100.

Chin SF, Storkson JM, Albright KJ, Cook ME, Pariza MW. Conjugated linoleic acid is a growth factor for rats as shown by enhanced weight gain and improved feed efficiency. *J. Nutr.* 1994. 123: 2344-2349.

Enser M. The role of fats in human nutrition. *Anim. Carcass* ▶▶▶



►►► *Fats: Oils and Fats*. 2001. 2: 77-122.

Debusk RM, Fogarty CP, Ordovas JM, Kornman KS. Nutritional Genomics in Practice: Where Do We Begin? *J Am Diet Assoc*. 2005. 105: 589-598.

González-Recio O, Carabaño MJ, Pena J, Diaz C, Ugarte E y Alenda R. Plan de implantación de la selección genómica en la población de vacuno de leche en España. XIII Jornadas de AIDA 2009.

Mooser V, Ordovas JM. 'Omic' approaches and lipid metabolism: are these new technologies holding their promises? *Curr. Opin. Lipid*. 2003. 14: 115-119.

Müller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat. Rev. Genet*. 2003. 4: 315-322.

Nicolosi RJ, Rogers EJ, Kritchevsky D, Scimeca JA, Huth PJ. Dietary conjugated linoleic acid reduces plasma lipoproteins and early aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic hamsters. *Artery* 1997. 22: 266-277.

Ordovas JM, Corella D. Nutrigenomics and cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*. 2006. 7: 175-176.

Ordovas JM. Integración del medio ambiente y la enfermedad en el análisis «ómico». *Rev. Esp. Cardiol*. 2009. 62:17-22.

Ordovas JM. Nutrigenetics, Plasma lipids, and cardiovascular risk. *J. Am. Dietetic Assos*. 2006. 106: 1074-1081.

Ordovas JM. Globalization of lifestyles: too fast for our genome? *Clin. Invest. Arterioscl*. 2010. 22: 16-18.

Palou A, Bonnet ML, Serra F and Picó C. Genetics and Nutrigenomics of obesity. Springer Series on Epidemiology and Public Health. 2011. Volume 2. Part 2: 253-290. DOI: 10.1007/978-1-4419-6039-9\_15.

Pariza MW, Park Y, Cook M E. Conjugated linoleic acid and the control of cancer and obesity. *Tox. Sci*. 1999; 52: 107- 110.

Pérez-Martínez P, Miranda JL, Ordovas JM y Pérez-Jiménez F. Nutrición en la era de la genómica: hacia una alimentación personalizada. *Med. Clin. Barc*. 2008. 130: 103-108.

Romero Martín C. Introducción a la Nutrigenómica. 2007. RCCV Vol. 1. ISSN: 1988-2688.

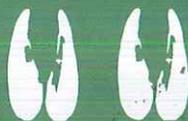
Raes K, De Smet S, Demeyer D. Effect of dietary fatty acids on incorporation of long chain polyunsaturated fatty acids and conjugated linoleic acid in lamb, beef and pork meat: A review. *Anim. Feed Sci. Tech*. 2004. 113: 199-221.

Scollan N, Hocquette HF, Nuernberg K, Dannenberger D, Richardson I, Moloney A. Innovations in beef production systems that enhance the nutritional and health value of beef lipids and their relationship with meat quality. *Meat Sci*. 2006. 74: 17-33.

Wood D, Enser M. Factor's influencing fatty acid in meat and the role of antioxidants in improving meat quality. *Brit J. of Nutr*. 1997. 78: 49- 60.

Wood JD, Richardson RI, Nute GR, Fisher AV, Campo MM, Kasapidou E, Sheard PR, Enser M. Effects of fatty acids on meat quality: a review. *Meat Sci*. 66. 2003. 21- 32.

7



nutevet

# nuevas técnicas veterinarias

'La satisfacción integral de nuestros clientes, es nuestra prioridad y razón de ser'

'Somos proveedores de servicios veterinarios y de calidad a todas las empresas y sectores de España en las áreas de Ganadería, Industria Láctea, Administraciones Públicas'

## ASESORAMIENTO PARA LA CONDICIONALIDAD

(Empresa autorizada por J.C.C.M.)



- / Gestión integral de explotaciones
- / Calidad de leche
- / Proyectos ganaderos y soluciones
- / Saneamiento ganadero
- / Gestión de ADSG y programas sanitarios
- / Gestión reproductiva.

CALIDAD DE LECHE

[www.nutevet.com](http://www.nutevet.com)

**Nutevet, S.L.**

C/ Francisco Fernández Ordoñez 1, Local

13170 Miguelturna (Ciudad Real)

Teléfonos: 926 24 28 12 – 695 19 08 25

181G031