

# DOS DEFECTOS GENÉTICOS EN DETERMINADAS LÍNEAS DE ANGUS

por el Ing. Alfonso Bustillo y Mariano Fernández Alt

DOS ENFERMEDADES LETALES, LA ARTROGRIPOSIS MÚLTIPLE Y LA HIDROCEFALIA, SURGIERON EN IDENTIFICADAS LÍNEAS DE LA RAZA ANGUS. COMO AMBAS SON PRODUCIDAS POR UN GEN RECESIVO SIMPLE, SÓLO NACE UNA CRÍA ENFERMA CUANDO SE APAREAN DOS REPRODUCTORES PORTADORES, LOS QUE PUEDEN SER IDENTIFICADOS A TRAVÉS DE LOS TEST CORRESPONDIENTES.



A comienzos de septiembre de 2008, el Dr. Jonathan Beever, de la Universidad de Illinois, y el Dr. David Steffen, de la Universidad de Nebraska-Lincoln, en colaboración con la American Angus Association, la entidad que reúne a los criadores de Angus (negro) en Estados Unidos, comenzaron a investigar dos defectos genéticos letales aparecidos en determinadas líneas de la raza: la artrogriposis múltiple (AM - arthrogryposis multiplex) y la hidrocefalia (NH - neuropathic hydrocephalus).

Los investigadores caracterizaron el fenotipo de los animales enfermos, identificaron el gen recesivo y la mutación responsables del defecto y desarrollaron un test para determinar si un reproductor Angus es o no portador de la mutación.

El propósito de esta nota es brindar un panorama sobre el estado de situación de ambas enfermedades, y las preguntas y respuestas más frecuentes sobre el tema.

Sin embargo, para tranquilidad de los criadores Angus, cabe destacar tres puntos muy importantes:

1) Ambas enfermedades son producidas por un gen recesivo simple, lo que implica que el riesgo de producir un ternero con AM o NH sólo se puede dar cuando su padre y su madre poseen dicho alelo.

2) Dado que la AM y la NH son enfermedades letales, no hay ninguna cría viva homocigota para la mutación, es decir con mutación en ambos cromosomas.

3) Las líneas genéticas afectadas de Angus están bien identificadas, y para saber si un reproductor es o no portador de la mutación que provoca la AM o NH, están disponibles los test correspondientes, que son muy precisos.

Para una mejor comprensión de esta nota, llamamos "portador" a cualquier animal que porta una mutación para AM o NH recesiva en su ADN, mientras que denominamos "no portador" al animal al que se le ha determinado, a través del test correspondiente, que está libre de dichas mutaciones.

## Artrogriposis Múltiple (AM)

En marzo de 2007, la American Angus Association recibió la noticia sobre el nacimiento de algunos terneros muertos, con su columna curva o retorcida, es decir una de las expresiones fenotípicas de la artrogriposis múltiple (AM - arthrogryposis multiplex). La AM es una rara enfermedad congénita que provoca múltiples contracturas y se caracteriza por debilidad muscular y fibrosis. Como mencionamos, los terneros nacen muertos, con su columna curva o retorcida. Son de tamaño pequeño y aparentan ser magros, debido al limitado desarrollo muscular. A menudo, las patas están rígidas y extremadamente extendidas. La enfermedad también es conocida como "curly calf syndrome" ("enfermedad del ternero enroscado").

Empleando la información aportada por los criadores de los terneros afectados y tomando las muestras de su ADN y la de sus parientes, los investigadores pudieron identificar el gen y la mutación responsables de esta anomalía genética. Inicialmente, la evidencia sugería que este desorden genético provenía del toro GAR Precision 1680. Sin embargo, el gen recesivo también se encontró en su abuelo materno (Rito 9J9), y en el abuelo paterno de éste (Bad 234). Precision 1680, criado por "Gardiner Angus Ranch" (Ashland, Kansas), es un toro padre muy destacado en la raza por transmitir a sus crías bajos pesos al nacer, altos pesos al destete y finales y muy buen veteadado, a tal punto que posee más de 10.000 de ellas evaluadas genéticamente en DEP. Cuando el sector ganadero de Estados Unidos estaba en pleno conocimiento de la AM y del "culpable" de la misma—Precision 1680—, los Gardiner hicieron su remate anual, vendiendo 214 toros de 18 meses de edad a US\$ 4.620 de promedio, es decir US\$ 500 más que el año anterior. Cada toro ofrecido contó con su análisis de "no portador" de AM. Esto demuestra la relación que los Gardiner tienen con sus clientes y su reputación como vendedores de genética Angus.

Retomando el tema de la AM en particular, a partir de los resultados obtenidos, los investigadores desarrollaron un test muy seguro, basado en el ADN del animal, que permite conocer con precisión si un animal es o no portador de la mutación para AM. Cabe destacar que al igual que con la NH, como veremos más adelante, no hay animales vivos que sean homocigotas para esta mutación, es decir con mutación en ambos cromosomas.

Desde el punto de vista científico, el test para AM está basado en la presencia de un cambio específico o mutación en la secuencia de ADN de determinados genes del animal. Para la AM, este cambio es la supresión completa de un segmento de ADN, que abarca dos genes diferentes (un gen es una secuencia de ADN que codifica una proteína). Uno de estos genes afecta el desarrollo del tejido nervioso y muscular. La mutación resulta en la nula producción de la proteína por este gen y, por lo tanto, es incapaz de concretar su función normal. Luego de identificar la mutación específica, se llevaron a cabo distintos experimentos para validar la relación entre esa mutación y la AM. El test ha demostrado ser eficiente y altamente preciso, pero como en todos los aspectos biológicos, pueden ocurrir errores. En este sentido, los investigadores estiman que el test puede tener una tasa de error de 1 en 10.000. De todas formas, los reproductores informados como "portadores" y "no portadores" por las asociaciones de criadores de Angus negro y colorado de Estados Unidos, en sus respectivos sitios de Internet (ver: "Reproductores Angus libres y portadores"), no sólo están confirmados por los test correspondientes, sino también por los resultados que comunican directamente sus criadores, al usarlos en sus campos.

## Hidrocefalia (NH)

A principios de este año, la American Angus Association solicitó a los criadores de la raza informar sobre aquellos terneros que nazcan con un fenotipo indicativo de hidrocefalia (NH - neuropathic hydrocephalus). Esta enfermedad también es conocida

como "water head" ("líquido en la cabeza").

Los terneros afectados nacen prácticamente en término, con 11 a 16 kilos de peso y poseen un cabeza del tamaño de una pelota de básquet. La cavidad craneal está llena de fluido y su cerebro está ausente o es difícil de identificarlo a simple vista. Los huesos están deformados y en la mayoría de los casos no hay columna vertebral.

Al principio no estaba claro si era una condición genética o ambiental. Sin embargo, el análisis genealógico de los terneros recibidos mostró antepasados comunes por parte de padre y madre.

Mediante el análisis de ADN en los terneros muertos, aportados por los criadores, se realizó una evaluación a fines de febrero de 2009. Basándose en este análisis, es posible confirmar que este defecto es el resultado de una homocigosis en un único lugar de un cromosoma, por lo que la NH se debe a una mutación recesiva. Desde entonces se ha continuado investigando esta región cromosomal para identificar dicha mutación específica y desarrollar un test de ADN que permita conocer a los reproductores portadores del defecto.

Finalmente, se identificó la mutación causante de la anomalía: se produce en un gen ligado al desarrollo y mantenimiento del tejido del sistema nervioso central. Este gen es altamente conservado entre especies. La mutación identificada es el cambio de un par de bases de ADN. Como resultado de este cambio, la proteína codificada también es cambiada a un aminoácido muy importante en una de sus regiones funcionales. Comparando este cambio entre numerosas especies—desde la mosca de la fruta hasta grandes primates, como los humanos—, el mismo fue clasificado como "intolerable" o "muy dañino" para la función de la proteína. Además, las mutaciones en este gen, para especies como el ratón, también causaron severas anomalías, incluyendo una alta tasa de mortalidad embrionaria (cerca del 100%).

De manera similar a lo hecho con la AM, se probaron más de 1000 muestras de ADN para esta mutación. A la fecha, y al igual que para la AM, no hay reproductores Angus vivos identificados como homocigotas para esta mutación, es decir con mutación en ambos cromosomas. Esto apoya fuertemente la conclusión de que la homocigosis para esta mutación es incompatible con la vida y que ésta es la mutación causante del defecto. Además, los especialistas identificaron el antepasado común en el que se originó la mutación, pudiéndose confirmar que dicho animal está representado en ambos lados de la genealogía de todos los terneros afectados y en todas las muestras de ADN recibidas hasta la fecha.

Por lo tanto, analizar el genotipo de cada animal para esta mutación específica, brindará una clasificación precisa de este defecto genético letal, que reiteramos, es transmitido por un gen recesivo.

## Respuestas A Las Preguntas Más Frecuentes

A continuación presentamos las respuestas a las preguntas más frecuentes que se pueden hacer los criadores de la raza. Ambas, las preguntas y las respuestas, están basadas en la presunción de que la AM y la NH son defectos genéticos del tipo de herencia recesiva simple y que se han desarrollado los test correspondientes para poder determinar si un reproductor es portador de esa mutación o está libre de ella. Pero antes de seguir adelante, es importante destacar que ambas enfermedades, al ser de herencia recesiva simple y estar disponibles los test correspondientes, son fáciles de manejar por cualquier criador. Es decir, su transmisión funciona igual al del color colorado en el Angus: el colorado es recesivo y el negro dominante. Si un ternero recibe el gen para negro de uno o ambos padres, su color será negro. Para que un animal sea colorado, debe heredar de ambos padres el gen recesivo (colorado). Como veremos a continuación, la cría debe recibir el gen recesivo (AM o NH) de ambos padres para verse afectada por AM o NH; si lo recibe del padre o de la madre, es sólo una "portadora".

### ¿Qué es un ternero con AM?

Los terneros nacen muertos y poseen su columna curva o retorcida. Son de tamaño pequeño y aparentan ser magros, debido al limitado desarrollo muscular. A menudo, las patas están rígidas y extremadamente extendidas.

### ¿Qué es un ternero con NH?

Los terneros nacen muertos, prácticamente en término, con 11 a 16 kilos de peso y poseen una cabeza del tamaño de una pelota de básquet. La cavidad craneal está llena de fluido y su cerebro está ausente o es difícil de identificarlo a simple vista. Los huesos están deformados y, en la mayoría de los casos, no hay columna vertebral.

### ¿Qué es un portador?

Es una vaca, vaquillona, toro o novillo AnGus o cruza AnGus, que posee la mutación recesiva para AM o NH en su ADN.

### ¿Por qué son importantes los portadores?

Los portadores son importantes porque, al ser usados en programas de cría (pedigree o comerciales), son los responsables de propagar esta mutación recesiva dentro de los rodeos.

### Un portador de AM o NH, ¿tiene algún aspecto particular?

Un portador de AM o NH luce perfectamente normal; no hay nada en su fenotipo que indique que es portador de una mutación de AM o NH.

### Si una vaca produce un ternero con AM o NH, ¿qué significa?

Si una vaca pare de manera natural un ternero con cualquiera de las dos enfermedades, significa que tanto ella como el toro padre son portadores de la mutación.

### Si un toro padre produce un ternero con AM o NH, ¿qué significa?

Si un toro produce un ternero con cualquiera de las dos enfermedades, significa que tanto él como la madre de la cría son portadores de la mutación.

### Si una vaca receptora tiene un ternero con AM o NH, ¿qué significa?

Si una vaca receptora pare un ternero con cualquiera de las dos enfermedades, significa que sólo la donante y el toro padre de la cría son los portadores de la mutación. Es decir, esto no indica si la receptora es o no portadora de la mutación.

### Nunca tuve terneros con ninguna de las dos enfermedades, ¿significa que mis vacas no son portadoras?

No necesariamente. Puede existir algún animal portador y no haberse apareado con otro portador y dado crías con estos genes letales en estado homocigota.

### Si apareo una vaca portadora de AM o NH con un toro en iguales condiciones, ¿cuáles son las probabilidades de tener un ternero con AM o NH?

Cada vez que aparece un portador con otro portador, las probabilidades de tener un ternero muerto por AM o NH son del 25%.

### Si apareo una vaca portadora de AM o NH con un toro en iguales condiciones, ¿cuáles son las probabilidades de tener un ternero portador de AM o NH?

Cada vez que aparece un portador con otro portador, las probabilidades de tener un ternero de apariencia normal, pero portador de la mutación, son del 50%.

### Si apareo una vaca portadora de AM o NH con un toro en iguales condiciones, ¿cuáles son las probabilidades de tener un ternero no portador de AM o NH?

Cada vez que aparece un portador con otro portador, las probabilidades de tener un ternero no portador, son del 25%.

### Si apareo una vaca portadora de AM o NH con un toro en iguales condiciones y ya tuvieron tres terneros vivos, ¿el cuarto será enfermo?

El riesgo es siempre el mismo cada vez que aparece un portador con otro portador: la probabilidad de un ternero muerto es 25%, de un ternero portador es 50% y que el ternero no sea portador es 25%.

### Si apareo una vaca portadora de AM o NH con un toro no portador, ¿cuál es la probabilidad de tener un ternero muerto por AM o NH?

Ninguna. Nunca tendrá un ternero con AM o NH si apareo una vaca portadora con un toro no portador, o viceversa.

### Si apareo una vaca portadora de AM o NH con un toro no portador, ¿cuál es la probabilidad de tener un ternero portador?

Cada vez que aparece un portador con un no portador, las probabilidades de tener un ternero de aspecto normal, pero portador de la mutación, son del 50%.

### Si apareo una vaca portadora de AM o NH con un toro no portador, ¿cuál es la probabilidad de tener un ternero normal?

Cada vez que aparece un portador con un no portador, las probabilidades de tener un ternero no portador de la mutación son del 50%.

### Si apareo una vaca no portadora con un toro portador de AM o NH, ¿cambian dichos riesgos?

No. Los riesgos no cambian. Todo portador apareado con un no portador tiene 50% de probabilidad de producir un ternero portador y 50% de probabilidad de tener un no portador.

### Si tengo varias vacas que en su genealogía tienen portadores de AM o NH, hasta tanto sean testeadas, ¿cómo debo aparearlas si deseo saber si son o no portadoras de la mutación?

El objetivo sería usar toros que en su genealogía no tienen portadores de AM o NH. Si apareo dichas vacas con toros confirmados no portadores de AM o NH, el riesgo de tener terneros sin cualquiera de las dos enfermedades es eliminado.

### ¿Qué hago con las vacas de mi rodeo confirmadas como no portadoras?

Si las hembras han sido analizadas como no portadoras y son apareadas con toros no portadores, nunca producirán terneros portadores o afectados de AM o NH. Estas vacas no portadoras pueden ser usadas en cualquier programa de cría, sin ningún riesgo de propagar tales mutaciones.

### ¿Qué debo hacer en mi rodeo con las hembras confirmadas como portadoras de AM o NH?

Tiene distintas opciones:

- Si tiene una vaca portadora de la mutación y quiere producir terneros a partir de ella, debe asumir el compromiso de testear toda la producción que sea retenida para reposición.

- Si tiene un rodeo de pedigree y uno comercial, retenga sus vacas portadoras en el comercial y aparéelas siempre con un toro no portador, para finalmente analizar cualquier cría que quiera retener para reposición.
- Si siempre aparee sus vacas portadoras con toros no portadores, nunca tendrá un ternero con AM o NH. Pero a estos no los retenga como reproductores, pero sí puede hacerlo para faena.
- Use sus vacas portadoras de la mutación como receptoras, ya que no tienen ningún efecto genético sobre el ternero que esté criando.

Para una mejor clarificación de lo visto, a través de las Figuras 1 y 2 se puede calcular fácilmente la probabilidad de cómo se transmite el gen recesivo si se aparean dos reproductores portadores o un portador con un no portador.

**Figura 1**

Toro portador (Cc) apareado a vaca portadora (Cc) se obtiene: 50% de crías portadoras; 25% de no portadoras; y 25% de afectadas.

**C** = gen normal dominante; **c** = gen recesivo para AM o NH

		<b>C</b> genotipo toro	<b>c</b>
<b>C</b> genotipo vaca	<b>C</b>	<b>CC</b>	<b>Cc</b>
	<b>c</b>	<b>Cc</b>	<b>cc</b>

**Figura 2**

Toro portador (Cc) apareado a vaca no portadora (CC) se obtiene: 50% de crías portadoras; 50% de no portadoras; y 0% afectadas.

**C** = gen normal dominante; **c** = gen recesivo para AM o NH

		<b>C</b> genotipo toro	<b>c</b>
<b>C</b> genotipo vaca	<b>C</b>	<b>CC</b>	<b>Cc</b>
	<b>C</b>	<b>CC</b>	<b>Cc</b>

En conclusión, hacer analizar los reproductores para determinar si son o no portadores de AM o NH es cuestión de blanco o negro, y es mucho más fácil usar la tecnología del ADN para controlar un gen recesivo y tener un efecto cero, que recibir un impacto económico negativo en la performance del rodeo, como altos pesos al nacer o pobre desarrollo, por haber elegido un toro padre sólo por ser no portador.

## Reproductores AnGus libres y portadores

Tanto la American AnGus Association (AAA), que nuclea a los criadores de AnGus negro en Estados Unidos, como la Red AnGus Association of America (RAAA), que reúne a los cabañeros de AnGus colorado en dicho país, incluyen en sus respectivos sitios de Internet los correspondientes listados de toros y vientres portadores de AM o NH.

Para una mejor comprensión de los resultados, ambas asociaciones de criadores, así como también los centros de inseminación artificial, utilizan la siguiente nomenclatura para indicar si un reproductor es o no portador de la mutación:

- AMF o NHF (AM Free o NH Free): Indica que el reproductor ha sido probado para la correspondiente mutación y está libre de la misma, por lo que es imposible que la transmita a sus crías.

- AMC o NHC (AM Carrier o NH Carrier): Indica que el reproductor ha sido probado y es heterocigota o portador de la mutación (un alelo normal y un alelo mutado), transmitiéndola aproximadamente al 50% de sus crías.

Dado que dichos listados de portadores se actualizan periódicamente, a medida que los laboratorios autorizados informan a las respectivas asociaciones de criadores sobre los resultados de sus test, no incluimos en esta nota los nombres de los reproductores AnGus portadores de cualquiera de las dos mutaciones. Sin embargo, a los interesados en conocer los resultados de algún padre en particular los invitamos a visitar dichos sitios de Internet, cuyas direcciones son:

- AAA (AnGus negro) para AM y NH: [www.angus.org](http://www.angus.org)

- RAAA (AnGus colorado) para AM: [www.redangus.org](http://www.redangus.org) ■■■

## Mensaje de nuestra Asociación

La Comisión Técnica de la Asociación Argentina de AnGus tomó conocimiento de la aparición de la artrogriposis múltiple (AM) y de la hidrocefalia (NH) en determinadas líneas de sangre de la raza. En este sentido, recomendamos a los criadores argentinos visitar los sitios de Internet de la American AnGus Association ([www.angus.org](http://www.angus.org)) y de la Red AnGus Association of America ([www.redangus.org](http://www.redangus.org)) para consultar los reproductores AnGus (negros y colorados), que las respectivas asociaciones van publicando periódicamente como portadores y libres de las correspondientes mutaciones, a medida que se realizan los test correspondientes. Por su parte, el Laboratorio de Genética Aplicada de la Sociedad Rural Argentina está en contacto con el laboratorio estadounidense que desarrolló la técnica de dichos análisis, con el propósito de obtener las licencias necesarias para su aplicación en nuestro país.