



# El mito de la genética molecular: Porqué es irrelevante en los programas de mejora genética en cunicultura

**A. Blasco**

*Instituto de Ciencia y Tecnología Animal. Universidad Politécnica de Valencia.*

*P.O. Box 22012. Valencia 46071. Spain*

*C. Elect: ablasco@dca.upv.es*

## INTRODUCCIÓN

La genética molecular ocupa un lugar preferente en las prioridades de investigación de la mayor parte de países desarrollados. Las revistas científicas del área de Ciencia Animal tiene siempre un apartado reservado para este tema, y el número de artículos científicos que aparece en estas secciones es creciente y muy superior a los artículos que tratan de genética clásica. A un lector desconocedor de los programas actuales de mejora genética, le parecería indudable que estos deberían basarse en distintos aspectos de la genética molecular: sea transgénesis, selección asistida por marcadores o los aspectos más recientes de la clonación o los SNPs. La realidad sin embargo no puede ser más diferente: en los modernos núcleos de selección la genética molecular está completamente ausente, y sólo en centros científicos se están investigando posibles usos más o menos marginales de estas técnicas, como ahora veremos. Pero, ¿no apareció hace ya veinticinco años una fotografía en la revista Science con dos ratones hermanos, uno casi el doble de grande que el otro, que tenía transferido un gen de hormona de crecimiento humana? ¿No fue clonada la famosa oveja Dolly hace ya diez años? Además, ¿no es ya corriente el uso de plantas transgénicas? Por otra parte, ¿no es habitual disponer ya de marcadores genéticos? ¿no hay una gran cantidad de laboratorios trabajando ya en técnicas de genética molecular? ¿Cómo es que esto no ha tenido efecto sobre los programas de mejora genética? Este artículo pretende responder a esta pregunta y discutir una afirmación que se hace con frecuencia: "Ahora es posible que los animales transgénicos o clónicos sean caros y difíciles de obtener, pero en el futuro estos problemas se habrán resuelto y la transgénesis y la clonación serán tan frecuentes como las técnicas tradicionales de mejora genética lo son ahora". En este artículo sostendré que incluso si las técnicas de clonación y transgénesis fueran fáciles de operar y baratas, la clonación y transgénesis sólo tendrían un papel marginal en los programas de mejora. El lector interesado en profundizar en el tema o que desee detalles sobre alguno de los aspectos tratados en este artículo puede consultar una revisión más amplia que está en prensa en el momento de escribir este artículo (Blasco, 2007).

## CLONACIÓN

El sueño de todo granjero que tiene un animal altamente productivo es repetirlo. La clonación parece asegurarle esta repetición, y un granjero puede imaginar una granja compuesta solamente de animales de un único genotipo, tal y como las manzanas o las naranjas están divididas en unos pocos



genotipos que componen las variedades comerciales que conocemos. Si la clonación llega a ser asequible tanto técnicamente como en coste económico, un granjero puede soñar con producir sólo una variedad de conejo especialmente productiva para su mercado. O no, si lo que ocurre es que se han sobreestimado las posibilidades reales de la clonación, como vamos a ver a continuación.

La clonación somática asegura la repetición del genotipo de un animal<sup>2</sup>. Desafortunadamente, la mayor parte de la variabilidad que se observa en los caracteres productivos está controlada esencialmente por el ambiente y no por los genes. Los programas de selección cunícola se basan en la selección de líneas hembra por tamaño de camada y de líneas macho por velocidad de crecimiento, y las heredabilidades de esos caracteres son muy bajas, entre el 5 y el 25%, lo que quiere decir que del 75 al 95% de la variabilidad que observamos tiene causa ambiental y no genéticas. Las consecuencias de esto es que los animales extraordinarios lo son probablemente por causas ambientales, por lo que no cabe esperar de sus clones que tengan una productividad extraordinaria. Examinemos el caso del tamaño de camada, un carácter controlado habitualmente por los ganaderos y que permitiría detectar animales extraordinarios. La correlación entre el tamaño de camada de dos partos de una hembra es de 0.15, lo que indica que las hembras son muy variables en su productividad, y que una hembra que parió 20 gazapos puede perfectamente parir 6 en el siguiente parto, como todo ganadero sabe. Pero una hembra tiene el mismo genotipo en un parto que en el siguiente y es, por decirlo así, un clon de sí misma. Por tanto la productividad que obtendríamos de un clon no sería distinta que la de otro parto de la misma hembra. Podemos tomar la media de varios partos, pero entonces no obtendremos una media de 20 gazapos sino una media sensiblemente inferior. También podemos evaluar genéticamente a las hembras y generar clones sólo de las que obtengan mejor evaluación. Veamos cómo sería un programa genético basado en la clonación:

El tamaño de camada es un carácter registrado rutinariamente en núcleos de selección, multiplicadoras y granjas comerciales, por lo que podría localizarse individuos extremadamente productivos sin necesidad de realizar registros especiales. Una vez detectados estos animales habría que probar el clon, no sólo por el carácter por el que se seleccionó, tamaño de camada, sino por otros caracteres de interés productivo, no fuera el caso de que el clon tuviera genes simples nocivos para algún carácter, o simplemente desandara el camino andado en la selección por otros caracteres por tener un valor genético muy bajo para estos. Finalmente el clon se implantaría en las granjas comerciales y solamente los núcleos de selección conservarían variabilidad genética para intentar detectar nuevos animales extraordinarios. Los pasos a dar serían:

### 1. Detectar un animal extraordinariamente productivo

Necesitamos, pues, una población relativamente grande en el que el tamaño de camada esté controlado fiablemente y la calidad genética de los animales para ese y otros caracteres sea razonablemente buena. Lo normal sería tomar a un núcleo con sus multiplicadoras. En cualquier caso es dudoso que se pudiera disponer de una población superior a los 10.000 animales para realizar la

---

<sup>2</sup> Para ser estrictos, descontando la pequeña parte genética de las mitocondrias.



elección. Si consideramos la distribución del tamaño de camada como aproximadamente Normal (aunque es algo asimétrica), la mejor de 10.000 hembras está a 3.62 desviaciones típicas por encima de la media. Tomando una media, ya bastante elevada, de 9 destetados y una desviación típica de 3, debería ser posible detectar alguna hembra con 20 gazapos destetados. ¿Cuánto producirá este clon? En el apéndice I realizamos los cálculos tal y como los realizan los genetistas. El valor esperado medio de un clon sería de 10.1 destetados, con un intervalo de confianza al 95% que iría de 8.3 a 11.9, con lo que ni siquiera sabemos si ese clon produciría aún menos que la media de la población. La situación no cambia mucho si usamos la media de tres partos, debido a que la variabilidad de la media de tres partos es inferior y por tanto los animales extraordinarios tienen una media de tres partos más cercana a la media de la población. Además, el conjunto de la población disponible con tres partos registrados es muy inferior a las 10.000 hembras disponibles anteriormente, con lo que la conclusión viene a ser la misma: es necesario probar un clon antes de difundirlo.

### 2. Probando clones

En el apéndice II se indica cómo calcular el número de animales necesario para evaluar bien a un animal clonado. Como en el caso del test de progenie de toros lecheros, hace falta un gran número de individuos clonados para alcanzar una precisión razonable y una estima del valor genético cercana a la media fenotípica. Sería de todas formas necesario probar el clon no sólo para este sino para otros muchos caracteres, para evitar difundir animales con caracteres genéticamente poco deseables o con producciones inferiores para otros caracteres de interés económico.

### 3. Implantar el clon en las granjas

Imaginemos que, tocados por la Fortuna, obtenemos realmente un clon con un valor genético 3.6 desviaciones típicas por encima de la media (cosa, obviamente, prácticamente imposible). En ese caso su valor **genético** sería de 12.4 gazapos. Si todos los granjeros usaran el clon, y nosotros sólo dispusiéramos de un núcleo para continuar el progreso genético, tardaríamos (con un progreso del 2% anual, corriente e incluso optimista en programas de mejora) casi 20 años en alcanzar al clon. Por otra parte la detección de animales extraordinarios con un núcleo de 250 hembras, con el objeto de encontrar un nuevo clon, produciría progresos mínimos en comparación con el clon anterior, detectado tomando células de la mejor hembra entre 10.000. Como es dudoso que existan empresas (salvo tal vez las de whisky de una malta) dispuestas a invertir a tan largo plazo, la mejora genética habría llegado a su fin. Pero ¿qué ocurriría si los objetivos del mercado cambian? No tendríamos de núcleos de selección para poder seleccionar en la nueva dirección. Habríamos puesto “todos los huevos en la misma cesta” y no tendríamos ninguna flexibilidad en la respuesta a las demandas del mercado.

## TRANSGÉNESIS

Aquí el sueño del granjero es encontrar genes que tengan un gran efecto sobre algún carácter y transferirlos a su población de reproductores, de forma que los animales que produzca sean extraordinarios en todos esos aspectos. Para hacer real ese sueño necesitamos antes que nada que

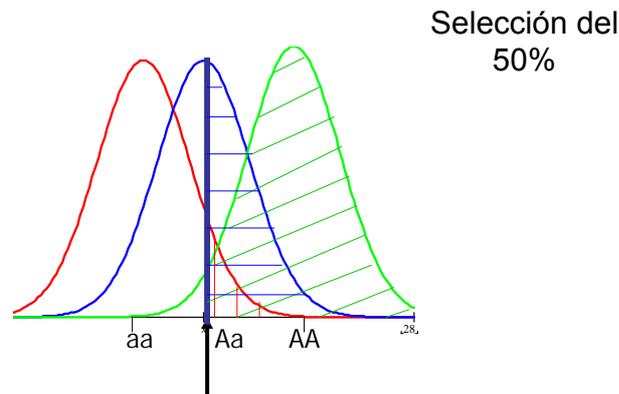


realmente existan estos genes. Lamentablemente la mayor parte de caracteres productivos están controlados por muchos genes de poco efecto cada uno. A veces encontramos genes con efectos grandes, pero la versión favorable está fijada en las poblaciones seleccionadas para ese carácter, por lo que no son particularmente útiles. Además, en caso de encontrar estos genes de efecto mayor y poder transferirlos, los animales transgénicos deben ser evaluados no sólo para el carácter gobernado por el gen mayor sino para otros caracteres, no sea el caso de que sean buenos para ese carácter pero peores que la media para otros caracteres y no compense económicamente la transgénesis. Los animales transgénicos, particularmente los que llevan genes de otras especies, deberían ser evaluados antes de su difusión comercial para los riesgos potenciales de producir productos cancerígenos o alérgenos, ya que a consecuencia de la transgénesis podrían producirse nuevos productos en las rutas bioquímicas del organismo. Finalmente, dado que sólo unos pocos animales transgénicos son viables, es previsible que su introducción en núcleos de selección sea larga y que necesite de cruzar animales emparentados, por lo que la selección habitual sería suspendida durante varias generaciones, produciendo un retraso genético respecto a otros núcleos de selección que siguieran seleccionando normalmente a los conejos. Vamos a ver con más detalle todas estas dificultades.

### 1. Qué genes

**Genes con alto valor económico:** Obviamente, la transgénesis sólo compensa si se encuentran genes que gobiernan caracteres económicamente relevantes. Es posible que los caracteres de interés económico no estén gobernados por este tipo de genes.

**Genes que no pueden ser capturados fácilmente por selección:** Supongamos que tenemos un gen de efecto mayor, una desviación típica fenotípica (dos gazapos y medio en el caso del número de destetados), de forma que el 25% de los animales son homocigotos para ese gen (AA), el 50% son heterocigotos (Aa) y el 25% son homocigotos recesivos (aa). Haciendo una selección muy suave, quedándonos sólo al 50% de los mejores animales, seleccionaríamos a la mayor parte de los AA y a casi ninguno de los aa (Figura 1), y fácilmente se puede demostrar que en la generación siguiente el porcentaje de AA habría pasado del 25 al 44%, con lo que en pocas generaciones de selección habríamos aumentado dramáticamente la frecuencia del gen o habríamos fijado el gen en la población. Puede argüirse que esta desviación es excesivamente grande y que nosotros decidiríamos hacer la transgénesis con genes que mostraran desviaciones menores. Lamentablemente el conjunto de las dificultades de la transgénesis es tan grande que sólo compensaría con efectos de este tamaño (ver Blasco, 2007, para los detalles). En cualquier caso, aunque el efecto fuera menor el fenómeno que se produciría sería el mismo; seleccionando a los mejores individuos acabaríamos por fijar el gen mayor, aunque tardaríamos más generaciones.



**Figura 1.** Distribución fenotípica de un carácter controlado por un gen de gran efecto.

**Genes que no pueden ser fácilmente capturados por introgresión:** Si un gen mayor se encuentra en una población pero no en otra, puede fácilmente introducirse por introgresión. Se cruza la población con el gen de interés G con la población objetivo O y se retrocruzan los hijos GxO con la población O de nuevo, seleccionando aquéllos que presentan o parecen presentar el gen. Tras unas pocas generaciones, la frecuencia del gen G es elevada en una población que ya vuelve a ser prácticamente O. Esta selección puede estar asistida por marcadores genéticos para incrementar algo su eficacia (en torno a un 10%, según los casos).

### 2. Transfiriendo el gen

Los primeros animales transgénicos fueron producidos por microinyección. Hace 25 años se suponía que esta técnica, extremadamente ineficaz, mejoraría su eficacia, pero las predicciones no se han cumplido y, por ejemplo, hoy en día todavía hacen falta 36,500 embriones de vacuno para obtener 18 animales transgénicos. Los lentivirus son una promesa en este campo, pero están todavía poco probados.

Además de la ineficacia del proceso, los principales problemas de la transgénesis son:

**Los genes se sitúan al azar:** Dos animales transgénicos son diferentes, dependiendo de dónde se hayan emplazado los genes transferidos. Los genes pueden expresarse en tejidos inapropiados o puede ocurrir que genes vecinos modifiquen su expresión.



**Los genes no siempre se expresan:** Puede ocurrir que se expresen en una especie, pero no en otra, como ha sucedido frecuentemente con genes mayores descubiertos en del ratón y transferidos a otras especies.

**Los genes no siempre se transmiten a la descendencia:** A veces se expresan en los animales transgénicos pero no en sus descendientes, o se transmiten sólo durante unas generaciones.

### 3. Evaluando al transgénico

El número necesario de animales transgénicos que habría que probar se calcula de forma similar al caso de la clonación (Apéndice II), y de nuevo se demuestra que hace falta un centenar de animales transgénicos evaluados para tener ciertas garantías sobre su producción. Los animales transgénicos, como en el caso de la clonación, tienen que probarse para el carácter que es gobernado por el gen, pero también para los otros caracteres de interés económico. Tienen también que evaluarse para caracteres de robustez, prolificidad y resistencia a enfermedades, puesto que frecuentemente los animales transgénicos son estériles y sensibles a enfermedades. Hay también que asegurarse de que no producen productos intermedios de propiedades alérgicas o cancerígenas, como dijimos antes. Finalmente hay que prever cualquier desastre ecológico que pudiera producirse por el hecho de que llegaran a la naturaleza animales que pudieran perturbar equilibrios ecológicos, aunque esto es poco probable en el caso de los conejos de granja.

### 4. Difundiendo los transgénicos

De forma similar a la introgresión, el animal con el gen de interés G se cruza con la población objetivo O y se retrocruzan los hijos GxO con la población O de nuevo, seleccionando aquéllos que presentan o parecen presentar el gen. De nuevo se presentan problemas de consanguinidad y de retraso genético debido al número de retrocruces que se deben realizar. El problema es que entre el proceso de creación y de evaluación del conejo transgénico ya se ha empleado un número considerable de generaciones, con lo que al añadirse las generaciones necesarias para la introgresión la distancia genética del transgénico respecto a la de los animales del núcleo que han continuado siendo seleccionados es considerable.

## OTRAS TÉCNICAS MOLECULARES

El progresivo abaratamiento de los marcadores moleculares ha hecho atractiva la posibilidad de usarlos como un apoyo a la selección tradicional. Los marcadores son zonas del genoma cuya posición se conoce con exactitud. A veces los individuos de una población que tienen alguna variante de estos marcadores presentan también una producción superior de algún determinado carácter. La idea de la selección asistida por marcadores (MAS) consiste en determinar en una población seleccionada cuáles de ellos están asociados a caracteres productivos, y utilizar esta información junto a la información fenotípica para seleccionar. Hay una cantidad notable de artículos científicos en



los que se realizan simulaciones con ordenador para determinar las ventajas que se obtendrían si se usaran estos marcadores como ayuda a la selección. Lo que no hay es un solo experimento, ni en conejos ni otra especie, en el que una población haya sido seleccionada por métodos clásicos y otra asistida por marcadores, para comparar el éxito de la propuesta. De todas formas, los trabajos teóricos tampoco conducen a grandes expectativas; en general la selección asistida por marcadores espera producir una eficacia en torno a un 10% superior a la selección clásica, dependiendo del valor de los parámetros utilizados en la simulación.

En la actualidad se ha puesto de moda el uso de microarrays moleculares que permiten identificar un gran número de pequeños cambios en el genotipo, los SNPs, que serían como la expresión mínima de un marcador. Como se pueden secuenciar varios miles de ellos en cada individuo con facilidad y a un precio razonable, la idea sería asociar fenotipos a conjuntos de SNPs que definirían un genotipo concreto. El problema es que estas asociaciones no distinguen entre el valor genético que se transmite a la descendencia y el debido a interacciones entre genes del individuo, que se deshacen en cada generación. Para caracteres como el tamaño de camada, esto sería un problema, puesto que está determinado en parte por estas interacciones. Además, si la heredabilidad del carácter es muy baja, las asociaciones entre SNPs y fenotipos son muy imprecisas y poco útiles. Finalmente, dada la enorme cantidad de combinaciones de SNPs posibles, hay que establecer estas relaciones con un gran número de animales, lo que las hace prácticamente inviables en el caso del conejo por motivos económicos.

Hay una frase que, en otro contexto, pronunció el Dr. Samuel Johnson, autor del primer diccionario en lengua inglesa, y que podría aplicarse a las sucesivas expectativas que ha venido generando la genética molecular. Refiriéndose a un jugador, decía de él que

“Su conversación habitualmente te desafiaba y anunciaba más de lo que realmente iba a producir, de forma que te alimentaba con una continua renovación de esperanzas seguidas inevitablemente de una constante sucesión de decepciones.”

J. Boswell (Vida del Dr. Johnson).

## REFERENCIAS

Blasco, A. 2007. The role of genetic engineering in livestock production. *Livest. Sci.* (En prensa).

## APENDICE I

Si consideramos al valor fenotípico como compuesto sólo por el valor genético y el ambiente, el clon producirá por término medio tanto como su valor genético, incluyendo el valor aditivo y las interacciones dominante y epistática. La repetibilidad del tamaño de camada está en torno a 0.15, y la heredabilidad en torno a 0.05. Tomando una heredabilidad en sentido amplio intermedia, llamando P al valor fenotípico, G al genético, y m a la media



$$G - m = h^2 (P - m) + e$$

Para  $P=20$ ,  $m=9$ ,  $h^2=0.10$ ,  $\text{var}(P) = 9$ , tenemos

$$\hat{G} = m + h^2 (P - m) = 10.1$$

$$\text{var}(G) = h^4 \text{var}(P) + \text{var}(e)$$

$$\text{var}(e) = \text{var}(G) - h^4 \text{var}(P) = h^2 \text{var}(P) - h^4 \text{var}(P) = h^2 \text{var}(P) (1-h^2) = 0.81$$

$$\text{s.d.}(e) = 0.9$$

$$\text{approx.I.C.}(95\%) = \pm 2 \cdot \text{s.d.}(e) = \pm 1.8$$

Esto es, el valor esperado medio de un clon sería de 10.1 destetados, con un intervalo de confianza al 95% que iría de 8.3 a 11.9.

### APENDICE II

Tomando la media  $P_n$  de  $n$  animales idénticos, correlacionados sólo por causas genéticas,

$$\hat{G} = m + b (P_n - m), \text{ donde}$$

$$b = \text{var}(G) / \text{var}(P_n) = \text{var}(G) / [\text{var}(P)(1/n)(1+(n-1)h^2)] = (nh^2) / (1+(n-1)h^2)$$

$$\text{var}(e) = \text{var}(G) - b^2 \text{var}(P_n) = \text{var}(G) (1 - b)$$

$$\text{approx.IC}(95\%) = \pm 2 \text{ var}(e)$$

Para  $n=10$ ,

$$\hat{G} = 9 + 0.52 (P_{10} - m)$$

$$\text{approx.IC}(95\%) = 1.31$$

Para  $n=100$ ,

$$\hat{G} = 9 + 0.91 (P_{100} - m)$$

$$\text{approx.IC}(95\%) = 0.57$$