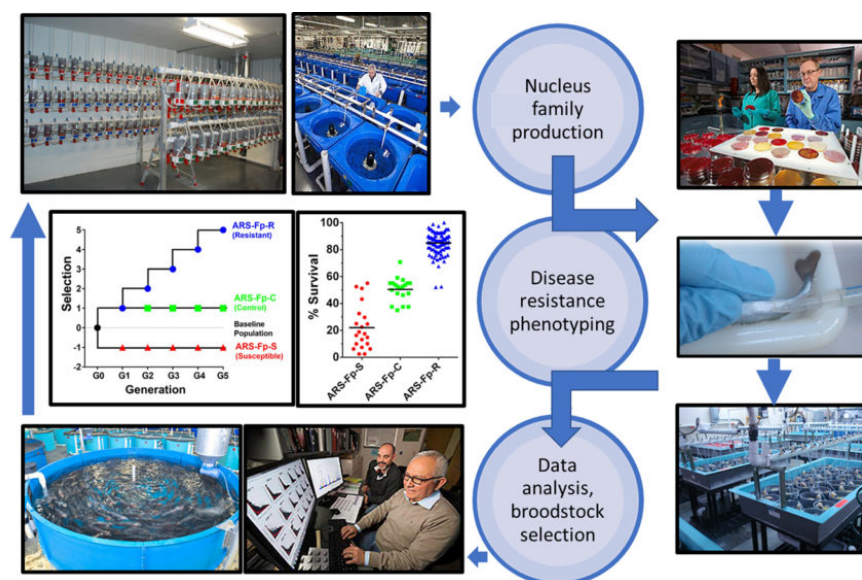


# Mejora genética de la resistencia a enfermedades a través de la cría selectiva

Monday, 25 March 2019

By Timothy D. Leeds, Ph.D. and Gregory D. Wiens, Ph.D.

## Conceptos, consideraciones y limitaciones



Cría selectiva para la resistencia a las enfermedades: arriba a la izquierda: familias del núcleo – familias con pedigrí y con desempeño dentro de la población que son elegibles para ser seleccionadas y utilizadas como reproductores para producir familias de próxima generación (20 a 100 por línea genética) – se producen y crían hasta el momento del desafío como familias separadas para mantener pedigrís. A la derecha: una muestra de cada familia de núcleo se transporta a una instalación de cuarentena separada para el fenotipado de resistencia a enfermedades. El cultivo bacteriano se prepara, se inyecta en cada pez y la mortalidad se controla para cada familia durante 21 días. Abajo a la

izquierda: los genetistas cuantitativos analizan los datos de supervivencia de múltiples generaciones a partir de los desafíos de la enfermedad y la información de pedigrí para estimar los valores de reproducción basados en la familia. Los valores de reproducción y la información de pedigrí se utilizan para seleccionar a las familias más resistentes como reproductores de reemplazo y desarrollar un plan de apareamiento. Las decisiones de selección y apareamiento se toman para maximizar la mejora genética al tiempo que limitan la tasa de endogamia a aproximadamente el 1 por ciento por generación. Izquierda centro: Esquema que muestra la selección divergente (izquierda) y el gráfico de los datos de supervivencia (derecha) de familias de líneas susceptibles, de control y resistentes de quinta generación que muestran una diferencia de 63 puntos porcentuales en la supervivencia media entre la línea susceptible y resistente, con supervivencia intermedia en la línea de control.

La cría selectiva es la selección intencional y el apareamiento de los padres con rasgos deseables. Los programas de reproducción selectiva con objetivos de reproducción bien definidos han sido responsables de mejoras dramáticas en el rendimiento de la producción ganadera terrestre. Por ejemplo, desde aproximadamente 1960, el peso promedio de los pollos de engorde de 56 días se ha cuadruplicado, con un 85-90 por ciento de la mejora debido a la mejora genética, y el rendimiento de la leche Holstein se ha duplicado.

La mejora genética de las especies acuáticas cultivadas aún está en su infancia, pero existe un fuerte consenso sobre el potencial para mejorar sustancialmente el rendimiento de importantes rasgos relacionados con la producción, como el crecimiento, la composición corporal y la eficiencia de los alimentos.

## La resistencia a las enfermedades, un rasgo complicado

El mejoramiento genético de los rasgos de resistencia a enfermedades en las poblaciones animales es más complicado en comparación con los rasgos de producción tradicionales, como el crecimiento, debido a las siguientes razones.

Primero, actualmente no existe un método fácil o conveniente para medir la resistencia del hospedero; los animales deben estar expuestos al patógeno y desarrollar una enfermedad para medir con precisión el fenotipo de resistencia (o tolerancia). Sin embargo, la necesidad de mantener animales libres de patógenos específicos en la población del núcleo generalmente impide la selección de reproductores que sobrevivieron y se recuperaron de un desafío de la enfermedad. Por lo tanto, al igual que otros rasgos medidos letalmente o rasgos limitados por el sexo, la resistencia a la enfermedad generalmente no se puede medir directamente en los candidatos para la reproducción.

Segundo, existe una tremenda variación entre los diferentes microorganismos bacterianos, virales y parasitarios y las enfermedades que causan, e incluso una variación considerable entre los aislados de patógenos de la misma especie.

En tercer lugar, un modelo de desafío de laboratorio estandarizado, de alto rendimiento y repetible que imita un desafío de enfermedad natural es importante para medir con precisión el fenotipo de resistencia a la enfermedad en todas las familias de núcleos; El desarrollo de este modelo no siempre es trivial o posible en entornos de laboratorio.

En cuarto lugar, actualmente hay una comprensión limitada de las compensaciones al seleccionar la resistencia a la enfermedad. Específicamente, ¿cómo afecta la selección para la resistencia a enfermedades específicas otros rasgos relacionados con la producción o la resistencia a otros patógenos?

Finalmente, mientras que existe una larga historia de reproducción selectiva para la resistencia a enfermedades en plantas, solo hay ejemplos limitados en especies terrestres y, por lo tanto, incertidumbre con respecto al potencial para una aplicación exitosa.

## Ventajas de los salmónidos

Las especies de salmónidos tienen ventajas en comparación con otras especies terrestres con respecto a la reproducción selectiva para la resistencia a enfermedades, incluido el desove artificial, que facilita los apareamientos específicos entre machos y hembras individuales. El desarrollo de embriones sincronizados con la temperatura permite que cientos de familias sean fertilizadas durante un período de seis semanas, pero eclosionan dentro de un período de cinco días.

Los tamaños grandes de familias de hermanos completos (miles de individuos) permiten realizar pruebas de hermanos a gran escala a partir de las cuales se pueden estimar los valores genéticos específicos de la familia y se pueden seleccionar hermanos sin patógenos para los reproductores de reemplazo en función de sus méritos genéticos familiares. La alta fecundidad de las especies de salmónidos también permite una rápida amplificación y diseminación de las genéticas verdaderamente de élite. Finalmente, generalmente parece que hay suficiente variación genética para la resistencia a un patógeno específico dentro de las poblaciones de salmónidos comercialmente relevantes.

## Un enfoque a largo plazo

La cría selectiva es un enfoque a largo plazo, independientemente del rasgo, para realizar mejoras en la productividad. En general, se hacen mejoras de pequeñas a moderadas en cada generación, pero, lo que es más importante, estas ganancias de pequeñas a moderadas son acumulativas y permanentes en la población. Para los científicos o criadores que están interesados en desarrollar un programa de reproducción selectiva para la resistencia a enfermedades, existen ocho consideraciones clave:

1. ¿Es una enfermedad de alta prioridad para la cual las estrategias de control actuales son inadecuadas, no son rentables o no son sostenibles?
2. ¿Se ha aislado el patógeno causante de la enfermedad y puede propagarse artificialmente?
3. ¿Existe un modelo de desafío de enfermedades repetible y de alto rendimiento? Si no, ¿se puede desarrollar uno?
4. ¿Se mantienen los pedigrís para la población, ya sea a través de la crianza individual de familias como pequeños alevines o mediante el genotipado para reconstruir los pedigrís? Independientemente del método, algunos medios para etiquetar o marcar los reproductores de reemplazo según la familia de origen son esenciales.
5. ¿Existe una variación genética suficiente para la resistencia a la enfermedad en la población objetivo? ¿Cuánta mejora genética se espera de cada generación y a qué costo para la consanguinidad?
6. ¿La resistencia mejorada medida en el laboratorio se traducirá en una resistencia mejorada en la granja donde los peces están naturalmente expuestos al patógeno?
7. ¿Hay diversidad genética del patógeno en el sitio (s) de la granja? ¿Cómo impactará esta diversidad de patógenos la resistencia en la granja?
8. ¿La selección de resistencia a un patógeno específico resultará en una respuesta correlacionada, ya sea favorable o desfavorable, con otros rasgos de producción económicamente importantes?

## Investigación de truchas en la NCCCWA

El USDA, ARS, Centro Nacional para Acuicultura de Agua Dulce y Templada (NCCCWA; Leetown, WV, EE. UU.) abrió sus puertas en 2001, y en ese momento los científicos de NCCCWA comenzaron a desarrollar una población de recursos de truchas arco iris con pedigrí completo y a identificar enfermedades de alta prioridad para la acuicultura de trucha arco iris en el país.

La enfermedad bacteriana de agua fría (BCWD), o síndrome de alevines de trucha arco iris, fue identificada como una enfermedad de alta prioridad que afecta a la acuicultura doméstica de trucha arco iris, y las opciones actuales de control de la enfermedad se limitan al manejo de las condiciones de cultivo y al tratamiento con antibióticos. Afortunadamente,

los colegas de la industria y académicos habían aislado, cultivado e identificado previamente la bacteria gram-negativa de pigmento amarillo *Flavobacterium psychrophilum* como el agente causante de BCWD, probaron varios modelos de prueba de laboratorio basados en inyección e inmersión, y proporcionaron evidencia de que la resistencia a este patógeno puede ser hereditaria en poblaciones de truchas arco iris.

Los científicos de NCCCWA obtuvieron un solo aislado de *F. psychrophilum* de un brote de campo, produjeron un gran banco de reservas crioconservadas para el desafío reproducible y comenzaron a refinar el modelo de desafío de laboratorio basado en la inyección (intraperitoneal) y desarrollaron la infraestructura para hacer pruebas de resistencia a la enfermedad de alto rendimiento. Por lo tanto, en 2005, con todas las “piezas” en su lugar, se probó la resistencia a BCWD en 71 grandes familias full-sib de la recientemente desarrollada población en un solo gran desafío de laboratorio, y la mejora de la resistencia a BCWD se convirtió en el objetivo de reproducción para esta población .

A partir de este momento, la población se cerró; es decir, no se introdujo germoplasma externo en la población. Durante cinco generaciones (10 años), la resistencia a BCWD siguió siendo el único objetivo de reproducción, pero la cantidad de presión de selección ejercida sobre la población se limitó a limitar la cantidad de acumulación de endogamia a no más de ~ 1 por ciento por generación.

Aunque no es práctico para un programa de mejoramiento de la industria, el control de referencia (apareado aleatoriamente) y las líneas susceptibles también se desarrollaron junto con la línea resistente para cuantificar empíricamente la cantidad de respuesta de selección y para abordar cuestiones fundamentales relacionadas con la biología de la resistencia del huésped.

Cinco generaciones de selección produjeron una considerable divergencia fenotípica (es decir, una diferencia de supervivencia de > 60 puntos porcentuales entre las líneas resistentes y susceptibles) y las líneas genéticas expresan de manera estable los fenotipos respectivos durante el crecimiento y después del transporte. Los ensayos en granjas identificaron que – incluso después de solo tres generaciones de selección – la línea resistente exhibió una ventaja de supervivencia significativa en comparación con las líneas susceptibles o las poblaciones de criaderos producidos en raceways adyacentes o en serie. Un ensayo en el que las tres líneas genéticas se combinaron en una sola unidad de crianza, y la línea fue determinada por el análisis de ADN, demostró que la línea resistente tenía una menor mortalidad relacionada con BCWD y menor carga de patógenos después de la exposición natural.

Estos estudios validaron la utilidad del modelo de desafío basado en inyección para la evaluación fenotípica y sugieren que la mejora del rendimiento puede ocurrir después de relativamente pocas generaciones de reproducción. Presumiblemente, los beneficios de la selección se producen tanto a través de la concentración de alelos de resistencia como de la eliminación de peces que exhiben inmunodeficiencia general. Un hallazgo sorprendente fue una modesta correlación genética positiva con resistencia mejorada contra la enfermedad de la columna vertebral, causada por *Flavobacterium columnare*. Por lo tanto, la protección cruzada se puede lograr contra patógenos relacionados genéticamente.

No hemos identificado efectos negativos de la reproducción selectiva en los rasgos de crecimiento o producción en los ensayos de crecimiento hasta ~ 600 g o ~ 2,5 kg de tamaño objetivo. Sin embargo, una limitación inherente de la línea es la susceptibilidad al virus hematopoyético infeccioso, como lo demuestran tanto el desafío de laboratorio como las epizootias en dos ensayos de crecimiento. Por lo tanto, antes de comenzar los esfuerzos de reproducción, se recomienda evaluar la susceptibilidad a otros patógenos importantes, ya que esta susceptibilidad tiene una adopción limitada de la línea en lugares donde el IHNV es endémico.

## Perspectivas

Más de 10 años de investigación sobre cría selectiva han generado datos que indican que la crianza selectiva puede crear una considerable divergencia fenotípica en las líneas de trucha arco iris cuando se dirige a un patógeno específico. Y el criador de hoy tiene a su disposición herramientas y tecnologías genómicas de rápida evolución y cada vez más asequibles, y la selección genómica tiene el potencial de acelerar notablemente el mejoramiento genético en comparación con la cría selectiva tradicional basada en la familia.

Los beneficios en granja se han demostrado y una mejor supervivencia es un rasgo estable que se manifiesta en tan poco como 0.2 gramos y tiene una duración de por vida. La especificidad de la resistencia a enfermedades genéticas aún está por determinarse y no se sabe si las cepas de *F. psychrophilum* evolucionarán en la granja para evitar el progreso de la reproducción.

Se están realizando investigaciones para determinar los mecanismos genéticos de la resistencia a la enfermedad, así como el impacto de la reproducción selectiva en la respuesta inmune a otros patógenos y vacunas de uso común. Estos esfuerzos serán importantes para desarrollar objetivos de reproducción más específicos y efectivos, y para informar mejor el desarrollo de vacunas.

Nuestro mensaje para llevar a casa es que la reproducción selectiva es una herramienta importante y efectiva, pero no necesariamente una bala de plata, que puede complementar las buenas estrategias de bioseguridad, manejo y vacunación para mantener poblaciones saludables y productivas.

Siga al *Advocate* en Twitter [@GAA\\_Advocate](https://twitter.com/GAA_Advocate) ([https://twitter.com/GAA\\_Advocate](https://twitter.com/GAA_Advocate))

## Authors

---



**TIMOTHY D. LEEDS, PH.D.**

Research Geneticist  
National Center for Cool and Cold Water Aquaculture  
Agricultural Research Service, USDA  
11861 Leetown Rd.  
Kearneysville, WV 25430  
[tim.leeds@ars.usda.gov](mailto:tim.leeds@ars.usda.gov) (<mailto:tim.leeds@ars.usda.gov>).



**GREGORY D. WIENS, PH.D.**

Molecular Biologist (Immunology)  
National Center for Cool and Cold Water Aquaculture  
Agricultural Research Service, USDA  
11861 Leetown Rd.  
Kearneysville, WV 25430  
[USAgreg.wiens@ars.usda.gov](mailto:USAgreg.wiens@ars.usda.gov) (<mailto:USAgreg.wiens@ars.usda.gov>).

Copyright © 2016–2019  
Global Aquaculture Alliance