

# Más allá de la genética:

## Explorando la epigenética del vacuno lechero

No sólo la genética influye en el aspecto y las características productivas de los animales que seleccionamos. Sabemos que el entorno y el cuidado que pongamos en nuestros animales tiene un impacto decisivo tanto en su salud como en su rendimiento futuro. Factores como la alimentación, el estado sanitario o el estrés pueden tener consecuencias en el rendimiento de los animales.

Hoy sabemos que, en realidad, hay una parte del ambiente que afecta a la genética sin cambiar la secuencia del ADN. A esto se le llama epigenética, que son marcas en el genoma que pueden venir determinadas tanto por genética como por el ambiente en el que se crían los animales. La epigenética también está relacionada con el envejecimiento y la propensión a sufrir enfermedades.

En los últimos años, los avances en las técnicas de secuenciación y en los protocolos de laboratorio nos han permitido ir más allá de la genética. Hoy

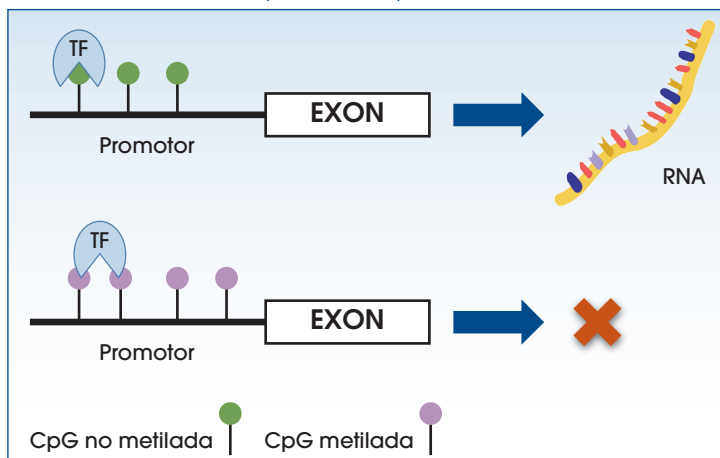
podemos estudiar las llamadas **marcas epigenéticas** en distintas poblaciones animales, cuantificar el efecto que diversos factores tienen sobre ellas y empezar a entender por qué aparecen. La propia palabra epigenética nos da una pista sobre su función: el prefijo griego epi- significa "en" o "sobre". Así, la epigenética hace referencia a todos los elementos que actúan sobre la genética, regulando los genes y su expresión de distintas formas.

Estas marcas funcionan como interruptores que regulan la actividad de los genes: pueden encenderse o apagarse de manera natural en respuesta a distintas condiciones del entorno, buscando siempre un equilibrio beneficioso para el individuo. Por ejemplo, durante un episodio de estrés térmico, el organismo puede activar o desactivar ciertos genes que le ayudan a afrontar una ola de calor. De esta forma, los genes y el ambiente "dialogan" para que el cuerpo reaccione del mejor modo posible ante los cambios externos (Figura1). Al actuar sobre los genes, estas marcas de metilación pueden enmascarar el valor genético de un individuo, provocando que las predicciones genéticas a veces no se correspondan con el fenotipo observado, y afectando también al valor genético estimado de sus familiares, sobre todo padre y madre.

La selección genómica, y su aplicación rutinaria mediante los chips de genotipado, ha sido uno de los mayores impulsores del aumento de productividad en el ganado vacuno. Desde 2009, el valor genético de la raza Frisona ha crecido un 192 %, lo que ha permitido duplicar la eficiencia por kilogramo de peso vivo. La era genómica ha traído consigo nuevas herramientas, como la secuenciación completa del genoma y los arrays de genotipado, que han mejorado notablemente la precisión de los modelos de selección. Gracias a ellas, ahora es posible estimar el mérito genético de los animales jóvenes antes de que tengan descendencia, reduciendo los tiempos de decisión, ya que no es necesario esperar a las pruebas de progenie.

Por todo ello, incorporar la información epigenética en los programas de selección animal podría

**Figura 1.** Modo de actuación de las marcas de metilación en regiones promotoras. Si el promotor aparece metilado, como en el caso de la imagen de abajo, actúa como un impedimento estéril para los factores de transcripción (TF). A pesar de que el potencial genético esté ahí, no podrá verse porque la expresión génica quedará bloqueada.



**Adrián López Catalina<sup>1,2</sup>, Óscar González Recio<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> INIA-CSIC; <sup>2</sup> The Roslin Institute, University of Edinburgh

Resumen de la tesis "Revelando el impacto de los efectos intergeneracionales maternos sobre el metiloma de terneras Holstein recién nacidas mediante secuenciación de lectura larga" con la que López-Catalina obtuvo la calificación de excelente cum laude. CONAFE y FEFRIC colaboraron en la búsqueda de la granja y el genotipado a través del proyecto RUMIGEN.

ayudarnos a superar algunas limitaciones de los modelos actuales y ofrecer una visión más completa del potencial productivo y sanitario de cada individuo. Las marcas epigenéticas también podrían aumentar la precisión de los valores genéticos.

El primer objetivo que nos planteamos fue encontrar marcadores de metilación asociados a fenotipos de interés, de forma similar a lo que se hace con los SNPs, pero a nivel epigenético. En concreto, quisimos analizar cómo el estrés metabólico del entorno intrauterino durante la lactación materna puede afectar al desarrollo de las terneras. En el caso de vacas multiparas, una parte de la gestación coincide con el pico de lactación. Como se aprecia en la gráfica (Figura 2), la energía que el animal obtiene a través de la alimentación es inferior a la que necesita para producir leche. Para compensar ese desequilibrio, la vaca moviliza sus reservas energéticas corporales para mantener el balance necesario, lo que provoca una pérdida de peso. La vaca no puede consumir suficiente energía, y este déficit energético no puede compensarse de forma total. Esto genera una competencia por los recursos entre el tejido mamario y el uterino, donde se está desarrollando el feto. Como resultado, el embrión puede verse sometido a un estrés metabólico durante su desarrollo. En cambio, este fenómeno no ocurre en el caso de las vacas primerizas, que al no estar en lactación pueden dirigir toda la energía disponible al útero, evitando que el feto experimente ese tipo de estrés.

Este efecto se pudo cuantificar por primera vez en 2012 en un estudio realizado en la población Frisona Española (Gonzalez-Recio *et al*, 2012). Las terneras gestadas por vacas en lactación tenían menor producción vitalicia que las hijas de vacas primerizas. La diferencia se hacía aún más evidente en las terneras gestadas por vacas en segunda o tercera lactación, donde la producción podía ser hasta 100 kilogramos menos de leche. Era lógico entonces plantear la hipótesis de que algún factor epigenético podría estar modulando estos resultados. Sin embargo, la tecnología disponible hace una década no permitía estudiar la epigenética de forma rutinaria, por lo que la hipótesis quedó pendiente de comprobar.

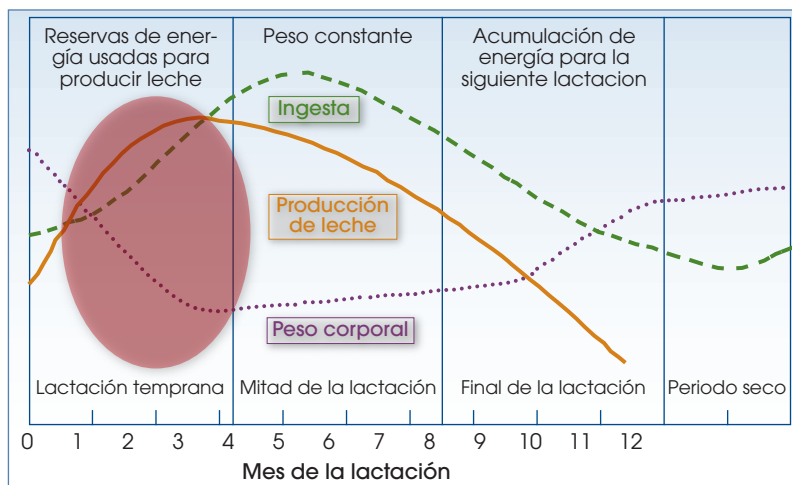
Gracias a las nuevas tecnologías, y en el marco del proyecto europeo RUMIGEN se ha desarrollado un chip de metilación, similar a los usados para genotipado, que nos proporciona información sobre las marcas epigenéticas. Esto nos ha permitido identificar 50.277 posiciones diferencialmente metiladas (DMCs, por sus siglas en inglés) que distinguían claramente las terneras gestadas por vacas primerizas de las gestadas por vacas multiparas (Figura 3).

Estas diferencias estaban asociadas a procesos fundamentales del desarrollo embrionario (por ejemplo, la formación de la cresta neural, la morfogénesis de estructuras anatómicas y el desarrollo de vasos sanguíneos). Estos resultados enlazan con los hallazgos del estudio de 2012, confirmando que existen diferencias epigenéticas claras entre los dos grupos y apoyando la hipótesis de que el estrés metabólico materno puede dejar huellas en el ADN del feto.

El siguiente paso fue comprobar si estas marcas epigenéticas se mantienen a lo largo de la vida del animal. Al contrario que la información genómica - fija y constante a lo largo de la vida del animal-, la

**Figura 2.** Cambios en la ingesta, producción de leche y peso de una vaca durante su ciclo de lactación. En rojo, el punto donde la energía requerida por la lactación es mayor que la ingerida.

Adaptado de Rajendran, D., Gowda, N.K.S., Rao, S.B.N., Babu, P.E., Manimaran, A., Kumaresan, A. (2022). *Nutritional Strategies to Improve Reproductive Efficiency in Cattle and Buffaloes*. [https://doi.org/10.1007/978-981-19-0116-4\\_4](https://doi.org/10.1007/978-981-19-0116-4_4)



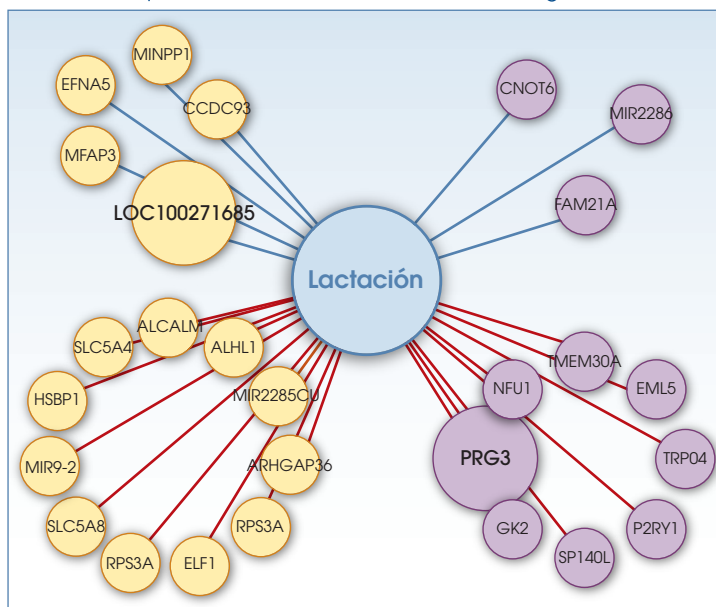
metilación es un proceso dinámico y muy dependiente del entorno. Este chip se utilizó para analizar a 25 terneras en distintas etapas de su desarrollo: al nacimiento, a los seis meses, al año, al año y medio y después de su primer parto. Gracias a este seguimiento, pudimos observar cómo el patrón de metilación cambia a lo largo de la vida del animal (Figura 4). Esta metilación afecta a genes relacionados con la respuesta inmunitaria, la resistencia a mastitis, o la síntesis de grasa en leche.

### ¿Qué ventajas supone para los ganaderos?

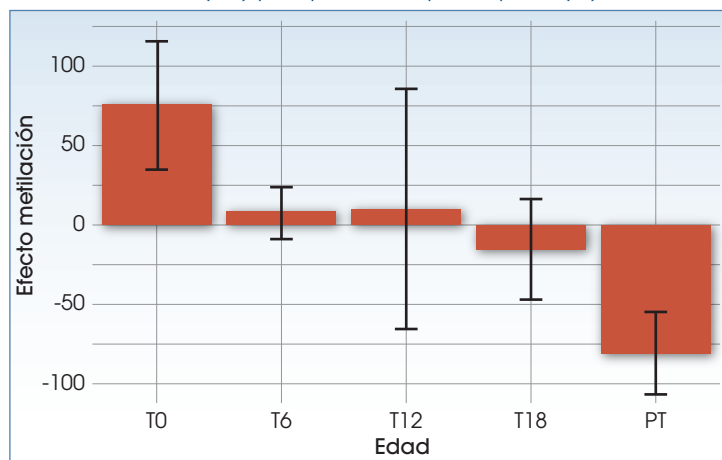
La información epigenética nos permite:

- Tener estimas más fiables de la heredabilidad de los caracteres.
- Mayor precisión en los valores genéticos.

**Figura 3.** Red que visualiza cómo la lactación materna afecta a la metilación de las hijas. En rojo se visualiza la conexión con los genes que pierden metilación debido a la lactación materna. En azul, los que aparecen más metilados por este efecto. Tomando como ejemplo el gen PRG3, aparece en morado porque está más metilado en las terneras gestadas por vacas en lactación y conectado por una línea roja porque la lactación materna hace que incremente la metilación en esa región.



**Figura 4.** Análisis de componentes principales del perfil de metilación de terneras que fueron monitorizadas en diferentes puntos de su vida. Las barras representan el perfil de metilación en el momento del nacimiento (T0), a los 6 meses de vida (T6), al año (T12), a los 18 meses (T18) y después de su primer parto (PT).



- Evaluar qué factores ambientales afectan a la epigenética, y su efecto sobre el fenotipo y la productividad de nuestros animales.
- Conocer la edad epigenética de los animales, y diferenciarla de la edad cronológica.

### ¿Cómo podemos integrar estos datos en los programas de mejora?

Gracias al desarrollo del EpiChip, ahora podemos obtener información sobre el estado de metilación de más de 40.000 posiciones CpG distribuidas por todo el genoma bovino, de forma no invasiva y a un coste asequible.

De forma resumida, las evaluaciones genéticas y genómicas se basan en modelos estadísticos, como el BLUP. En nuestro proyecto, hemos aplicado métodos complejos que permiten separar el componente epigenético del genético, y nos permite estimar correctamente y de manera independiente la contribución de cada componente al fenotipo.

La implementación de la información epigenética en el programa de mejora está aún en una fase de investigación y desarrollo, pero en el futuro debe considerar los siguientes aspectos:

- En primer lugar es necesario epigenotipar una población de referencia lo suficientemente grande, tal como se hizo para implementar la selección genómica.

- Los modelos estadísticos de las unidades de evaluación genética deben adaptarse a esta nueva fuente de información, tanto para la estimación de componentes de varianzas (heredabilidades y correlaciones genéticas) como para la estimación de valores genéticos descontando la epigenética.
- Se debe desarrollar un carácter que indique el estado epigenético del animal, y que pueda recogerse esa información de manera rutinaria. Pongamos, por ejemplo, que la información epigenética tomada en base a una muestra de sangre a los 18 meses es un indicador de la edad epigenética del animal ligada a su longevidad y susceptibilidad a enfermedades posteriores. Este carácter entraría como un carácter adicional en las valoraciones genéticas, y podría ser parte incluso de los índices de selección.

### Conclusiones

- Los factores ambientales pueden generar marcas epigenéticas en el genoma
- Estas marcas pueden afectar a la expresión de los genes, y por tanto al fenotipo de los animales
- La epigenética puede enmascarar el verdadero potencial genético de los animales.
- Hemos desarrollado un chip de epigenética que nos permite estudiar estas marcas, que factores las generan y que efecto tienen sobre el fenotipo de las vacas.
- En el futuro podremos incorporar la información epigenética en los programas de mejora para tener vacas más productivas, sanas y mejor bienestar.

### Referencias

- Investigating the genomic background of calving-related traits in Canadian Jersey cattle.* Aponte, Pedro F.C. et al. *Journal of Dairy Science*, Volume 107, Issue 12, 11195 - 11213.
- Trans-Generational Effect of Maternal Lactation during Pregnancy: A Holstein Cow Model.* González-Recio, Óscar et al. *Plos One*, Volume 7, Issue 12.
- Stress-induced epigenetic effects driven by maternal lactation in dairy cattle: a comethylation network approach.* López-Catalina, Adrián, et al. *Epigenetics*. Volume 19, Issue 1.
- A Recursive Model Approach to Include Epigenetic Effects in Genetic Evaluations Using Simulated DNA Methylation Effects.* López-Catalina, Adrián, et al. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. Volume 142, Issue 5, 550-559.



El Proyecto RUMIGEN es una iniciativa europea de investigación que utiliza la genómica y la epigenética para mejorar la genética de los rumiantes, centrándose en el desarrollo de programas de cría más sostenibles en la raza Frisona y otras raza de vacuno lechero.

Está financiado por la Unión Europea a través del programa Horizonte 2020 con una contribución de 6.998.851 €, cuenta con 18 socios de varios países europeos, entre ellos España a través del Consejo Superior de Investigaciones Científicas-Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (CSIC-INIA).

TOWARDS IMPROVEMENT OF RUMINANT BREEDING THROUGH GENOMIC AND EPIGENOMIC APPROACHES

El proyecto, que comenzó en junio de 2021 y finalizará en mayo de 2026, busca profundizar en la mejora de razas bovinas lecheras, investigando cómo el entorno puede influir en la expresión genética de los animales para hacerlos más saludables y resilientes.

Entre sus objetivos están:

- **Mejora genética:** Desarrollar esquemas de selección genómica sostenible teniendo en cuenta los efectos ambientales presentes y futuros.

- **Incorporación de nuevas características:** Añadir rasgos genómicos relevantes, como el impacto del estrés térmico en los intercambios de ganado entre la producción y la reproducción.

- **Estudio de la epigenética:** Investigar cómo la epigenética, que se refiere a cambios en la expresión génica no causados por alteraciones en la secuencia de ADN, afecta a las características de los animales.

- **Adaptación ambiental:** Analizar cómo la respuesta genética de los animales se ve afectada por diferentes condiciones ambientales y sistemas de manejo.