

GENETICA Y RESISTENCIA FRENTE A LAS ENFERMEDADES

E. Marco

Introducción

La selección natural ha incrementado continuamente la resistencia de los animales a las enfermedades, pues solo los más resistentes son los que sobreviven. Pero esta evolución no se presenta aislada, los patógenos también sufren una selección natural para mantener la especie y seguir adaptándose a los cambios que experimenta el hospedador. En producción animal, esta evolución natural se ve alterada por el efecto que sobre ella ejerce el hombre con sus cambios de manejo, avances en instalaciones, nutrición, tratamientos, vacunas y selección genética. En producción porcina la genética no ha parado de evolucionar desde que el cerdo se empezó a utilizar como animal doméstico, pero en los últimos 25-30 años esta evolución se ha visto acelerada por la aplicación de las últimas técnicas en genética y selección animal (BLUP).

Cambios en la productividad de la cerda en los últimos 30 años

	1970	1975	1980	1985	1990	1995	1999
Partos/año	1.9	2.0	2.18	2.25	2.23	2.25	2.25
NV/parto	10.3	10.4	10.3	10.4	10.7	10.8	11.0
Dest./año	16.3	17.5	19.8	20.9	21.1	21.6	22.0
Tasa eliminación		33.9	35.9	38.1	40.0	42.6	42.0
P2 (mm) 100kg		22	19	14.5	13.0	11.5	11.0
IC (in feeding herd)	3.8	3.4	2.9	2.8	2.7	2.58	2.61

Cole (Nutrition of Sows and Boars), 2000

Todas estas intervenciones han alterado el equilibrio natural y han convertido la interacción entre genética y enfermedad en algo extremadamente complejo.

A veterinarios y productores nos gustaría ver que la evolución genética consigue cada vez animales más resistentes a los patógenos. Sin embargo, las etiologías de los distintos procesos patológicos son muy distintas, al igual que los mecanismos que el hospedador usa para defenderse de ellos, lo que hace difícil enfocar la selección.

Cuando hablamos de animales que soportan mejor la enfermedad deberíamos hablar de dos tipos: resistentes y tolerantes. Un animal resistente es aquel que modificaría el curso de la infección, mientras que un animal tolerante sufre la infección, pero clínicamente la sobrelleva mejor, los primeros permitirían reducir prevalencias de enfermedad, mientras que los segundos no. Sin embargo, cuando hablamos de animales genéticamente resistentes a enfermedad estamos incluyendo ambos tipos.

Para conseguir animales genéticamente más resistentes lo primero que se necesita es identificar aquellos fenotipos de resistencia heredables, tenerlos bien definidos, medidos y con una buena correlación con la enfermedad. Si nuestra selección se focaliza sólo sobre un patógeno concreto es posible que consigamos animales más resistentes a una enfermedad específica. Sin embargo conseguir animales menos susceptibles a la enfermedad, requeriría medir marcadores relacionados con la inmunidad humoral y celular e incorporar estos fenotipos en los índices de selección, lo que es bastante más complejo.

Resistencia específica vs. inespecífica

Una decisión crucial que debe hacerse antes de iniciar la selección genética para conseguir animales más resistentes, es si esta resistencia queremos que sea frente a una enfermedad en concreto o lo que queremos es conseguir un animal con una respuesta inmune más potente. Cuando una granja posee un problema específico diferencias en la inmunidad adquirida pueden marcar las desigualdades. Sin embargo, cuando buscamos una población más resistente quizás la inmunidad innata sea la importante. En realidad no es tan simple, ya que en la realidad hay interacción entre ambos tipos de inmunidad. Así, por ejemplo, los genes involucrados en el movimiento de las células del sistema defensivo podrían influenciar ambos tipos de respuesta. Es posible que la manipulación de genes responsables frente a una enfermedad concreta pueda también tener un efecto frente a otros procesos patológicos.

Resistencia específica

Los primeros trabajos que se conocen en porcino que intentan buscar una mayor resistencia a las enfermedades se remontan a los años 40 cuando investigadores alemanes desarrollaron una línea de cerdos que después de algunas generaciones consiguieron que fuera completamente resistente tanto a la forma aguda como crónica de mal rojo (*Erysipelotrix rhusiopathiae*) (Hutt, 1958), El mismo grupo de investigación detectó evidencias de resistencia genética frente a otros procesos patológicos: peste clásica, disentería y Rinitis atrófica. Pero será en los años 70 cuando se trabaje más intensamente este campo. De hecho es entonces cuando se llega a estimar la

heredabilidad genética de padecer rinitis atrófica ($h^2=0,12$) (Kennedy and Moxley, 1980). Otros estudios en la misma época estimaron la heredabilidad de la respuesta inmunitaria a la vacunación frente a rinitis atrófica y frente a otras enfermedades como la Enfermedad de Aujeszky (Meeker, et al. 1987), en este caso también hablamos de heredabilidades bajas ($h^2=0,12 - 0,19$). Sin embargo es importante comentar que el mismo grupo constató que aquellos animales que desarrollaban unas tasas más elevadas de anticuerpos eran también aquellos que evidenciaban unas tasas de crecimiento menores.

En esta misma década, también se llega a relacionar la genética con procesos patológicos que en principio no se consideraban de origen infeccioso como son la úlceras gástricas, llegando a establecer para ellas una h^2 del 0,52 (Berruecos y Robinson, 1972), que si puede considerarse alta, al igual que las heredabilidades de muchas características cárnicas.

La susceptibilidad genética a padecer diarrea colibacilar durante la fase de lactación ya había sido descrita por Hutt en 1958, sin embargo no será hasta 1986 cuando Edfors-Lilja *et al.* demuestran que los lechones que poseen receptores para la fimbria F4 de *E. coli* (K88) poseen un crecimiento pre-destete reducido comparado con los que no poseen este receptor. Una situación muy similar es la que sucede para la enfermedad de los Edemas. Hoy sabemos que este cuadro clínico es debido a una colonización por *E.coli* F18 y que los animales que no poseen receptores para esa fimbria (F18) no son susceptibles de padecer la enfermedad de los edemas (Bertschinger, *et al.* 1993). La expresión o no de los receptores a estos dos tipos de fimbrias y por lo tanto la resistencia o susceptibilidad a estos patógenos está controlada por genes simples. El que controla la expresión del receptor frente a F4 está localizado en el cromosoma 13, mientras que el que controla la expresión del receptor frente F18 está localizado en una región del cromosoma 6. Hoy grandes avances en técnicas genéticas han permitido desarrollar marcadores específicos para los genes implicados como es el caso del gen que controla la expresión del F18: PIC-marqTM-DR2, estos marcadores permiten detectar animales portadores del gen y por lo tanto eliminarlo de una población genética. Se estima que el efecto sólo de utilizar una línea macho resistente en una población susceptible en un 90% a la infección por *E.coli* F18⁺, supondría una reducción del porcentaje de bajas debidas a esta causa del 29%.

Estudios llevado a cabo en Estados Unidos (Vincent, A.L., *et al.* 2006) han logrado detectar diferencias de susceptibilidad al virus PRRS en dos líneas genéticas comerciales: una LW y otra descendiente de Duroc y Pietrain. Lechones de ambas líneas se infectaron experimentalmente a las 6 semana de edad con la cepa VR-2385 de PRRS y se necropsiaron a los 10 o 21 días post-infección. Los animales descendientes de Duroc y Pietrain tuvieron un cuadro clínico mucho más severo y esta diferencia se vio reflejada en las necropsias realizadas a los 10 días post-infección. A los 21 días las lesiones ya habían curado y tan sólo las diferencias en lesiones microscópicas fueron significativas ($p < 0,04$). Sin embargo, a los 21 días post infección la línea de base Lw fue la que presentaba un título vírico en suero más elevado ($p < 0,08$). A partir de estos trabajos parece que pudiera haber una susceptibilidad genética a la enfermedad.

La aparición estos últimos años de cuadros clínicos complejos como el PMWS donde la etiología todavía está poco clara. Ha puesto en evidencia la relación entre genética y enfermedad. Observaciones de productores y veterinarios coinciden en apuntar diferencias de sensibilidad al síndrome entre distintas líneas genéticas. Ha habido numerosas observaciones sobre las líneas, pero pocos trabajos científicos. El uso de líneas con base Large White de origen del Reino Unido ha sido señalado como un factor de riesgo del PMWS (De Jong MF., 2003). Otros estudios han encontrado una mayor sensibilidad a la enfermedad en líneas Landrace (Opriessing *et al.* 2004). La realidad es que el cuadro clínico afecta a todo tipo de líneas genéticas, pero a nivel de campo se observan diferencias claras que deben ser investigadas: Parecería que los cruces de Pietrain serían menos sensibles al síndrome (López-Soria, S., Segalés, J., *et al.* 2004).

Hoy se están llevando investigaciones con el fin de descubrir genes y marcadores genéticos de resistencia frente a patógenos específicos como *H. parasuis*, *Salmonella* o PRRS.

Resistencia inespecífica

Diferentes estudios han calculado la heredabilidad de la respuesta humoral a distintos complejos proteicos, sin embargo y a pesar de conseguir heredabilidades que podríamos calificar de elevadas 0,4-0,5 la relación de esta respuesta elevada con una mayor resistencia no específica a las enfermedades no ha sido probada. Mallard, *et al.* (1993) compararon dos líneas genéticas, una con una elevada respuesta inmunitaria y otra con una baja respuesta. Los animales con una elevada respuesta inmune crecieron más rápido llegando al peso de sacrificio unos 10 días antes, indicando que la línea era más sana y en consecuencia más resistente a enfermedades. En otra experiencia el mismo grupo infectó los animales con *Mycoplasma hyorhinis*, tras la infección la línea que había mostrado una respuesta inmune elevada desarrolló títulos más elevados y menor incidencia de peritonitis, pericarditis y pleuritis, pero mayor incidencia de artritis.

Otros autores han seguido esta misma línea de investigación, pero sin que por el momento se haya llegado a conseguir avances que puedan llevarse al terreno práctico. La razón es que las correlaciones entre los distintos caracteres estudiados y su expresión fenotípica es, en general, baja.

Investigación en resistencia genética a las enfermedades

La investigación en esta campo necesita de la detección de fenotipos que indiquen resistencia a procesos concretos. Para muchas enfermedades endémicas, posiblemente los datos de campo son suficientes, si hay evidencias de que han sufrido la infección. Sin embargo para enfermedades epidémicas, al ser esporádicas, la detección de fenotipos resistentes es más difícil.

Una vez identificada la variación genética, hoy las técnicas genómicas permiten el estudio de miles de genes simultáneamente, con lo que posiblemente descubrir nuevos genes involucrados en la respuesta defensiva a un patógeno, resultará más fácil. Sin

embargo, todavía estamos empezando y posiblemente se necesitará bastante tiempo antes de que este campo llegue a estar bien controlado.

Qué están aplicando los programas genéticos?

Tradicionalmente los programas genéticos se han llevado a cabo sobre líneas puras y en ambientes particulares donde se intentaba minimizar el efecto de factores externos y entre ellos la enfermedad. Estos sistemas asumían que el potencial genético predicho iba a expresarse también en condiciones de campo. No obstante, esto no siempre es así, como se ha visto en los puntos anteriores. Una diferencia puntual en el ambiente, como puede ser la enfermedad, puede no afectar a todos los genotipos de igual manera e incluso podría afectar de un modo diverso a individuos de una misma progenie.

Estas relaciones entre genética y ambiente son muy importantes para cualquier programa genético ya que el producto deberá trabajar bajo condiciones ambientales diversas y hacerlo correctamente para conseguir un programa genético exitoso.

Hoy en los programas genéticos avanzados se incorpora información de los cruces comerciales en condiciones comerciales, con la finalidad de seleccionar genotipos que posean mejores resultados a nivel de campo. De un modo indirecto y porque en condiciones de campo la enfermedad está presente, (por lo menos la endémica) con este tipo de programas estaremos seleccionando, no tan sólo los genotipos más productivos, sino también los más resistentes.

Sumario

Muchas veces el potencial genético de una línea queda mermado por el efecto negativo que sobre ella ejerce la enfermedad. La lucha contra la enfermedad debe incorporar también la genética como uno de los campos a trabajar. Posiblemente la evolución en el enfoque de algunos programas genéticos puede cambiar a medio plazo algunos de los problemas que hoy consideramos limitantes. El gran avance de la genética estaría en la detección de genes relacionados con distintos procesos patológicos y posterior selección mediante el uso de marcadores. Sin embargo, aunque ésta, es una posibilidad real, se avanza lentamente.

Bibliografía

Berruecos JM y Robinson OW (1972). Inheritance of gastric ulcers in swine. J.Anim. Sci. 1972.35 20-23

Bertschinger, et al. (1993). Inheritance of resistance to oedema disease in the pig: Experiments with *E.coli* strain expressing fimbriae 107. Vet. Microbiology 35:79-89.

Close, W.H. and Cole D.J.A. (2000). Nutrition of Sows and Boars, Nottingham University press. p. 1, 296, 302.

De Jong MF, Elbers A y Wellenberg GJ. (2003) Factors associated with PMWS and PDNS: a case-control study. Proceedings of 4th International Symposium on Emerging and Re-emerging Pig Diseases, Roma 2003, p.215

Edfors-Lilja et al., (1986). Performance of pigs with or without the intestinal receptor for *E.coli* K88. Anim. Prod. 42:381-387.

Hutt, F.B., (1958). Genetic Resistance to Disease in Domestic Animals. Ithaca, N.Y.: Comstock Publish Assoc.

Kennedy, B.W.; and Moxley, J.E. (1980) Genetic factors influencing atrophic rhinitis in the pig. Anim Prod 30: 277-283.

López-Soria, S. Segalés, J., et al. (2004). Genetic influence on the expression of PCV disease. The Veterinary Record, October 16, 2004. 155-16, p. 504

Mallard, B.A.; et al. (1993). Use of estimated breeding values in a selection index to breed Yorkshire pigs for high and low immune and innate resistance factors. Workshop Report, Vet Immunol Immunopathol 38: 392-393.

Meeker,D.L., et al. (1987a). Genetic control of immune response to pseudorabies and atrophic rhinitis vaccines. I.Heterosis, general combining ability and relationship to growth and backfat. J. Anim Sci 64: 407-413. (1987b) Genetic control of immune response to pseudorabies and atrophic rhinitis vaccines. II. Comparison of additive direct and maternal effects. J. Anim Sci 64: 414-419.

Opriessnig, T. et al. (2004). Evaluation of differences in host susceptibility to pcv2-associated diseases. Proceedings of the 18th IPVS Congress, Hamburg, Germany. Vol.1, p.96

Perez, M. et al. (2005). Use of commercial data in breeding value estimation. PIC USA, Frankling, KY.

Vincent, A.L., et al. (2006). An investigation of susceptibility to porcine reproductive and respiratory syndrome virus between two genetically diverse commercial lines of pigs. . Anim. Sci. 2006. 84:49-57