



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD Y DE LA PRODUCCIÓN ANIMAL
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**PREDICCIÓN DEL VALOR GENÓMICO ASOCIADO CON EL CONTEO
CELULAR SOMÁTICO EN GANADO HOLSTEIN DE MÉXICO**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:
GONZALO CERON RIVERA

TUTOR:
FELIPE DE JESÚS RUIZ LOPEZ -FESC

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTORAL:
CARLOS GUSTAVO VÁSQUEZ PELÁEZ - FMVYZ
MIGUEL ENRIQUE ARECHAULETA VELASCO - FMVYZ

México, D.F. Abril

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A mis padres Eva Guadalupe Rivera López y Gonzalo Ceron Ruíz, por sentar las bases de lo que ahora soy.

A mi hermana Fabiola por ser un ejemplo de lucha.

A Alejandra López por todo el amor, paciencia, comprensión, ternura y por todo el apoyo que siempre me ha brindado.

A mis amigos.

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincera gratitud al Dr. Felipe de Jesus Ruíz López, por el invaluable apoyo recibido durante la realización de mis estudios

A la Facultad De Estudios Superiores Cuautitlán de la UNAM, por haberme permitido consumir mis estudios de Posgrado.

Al Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias (CENID-Fisiología-INIFAP) y la Asociación Holstein de México, por permitirme utilizar la información que sirvió de base para realizar estos estudios y por todo el apoyo recibido durante mi estancia.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por haberme otorgado una beca para realizar mis estudios de Posgrado

Mi más sincera gratitud al Dr. Felipe de Jesus Ruíz López, por sus todo el apoyo recibido durante la realización de mis estudios

Al Dr. Oscar Gonzalez Recio, por su amistad, paciencia, enseñanzas y quien represento un pilar para concluir esta tesis

A la Dra. Jennie Pryce. Al Department of Primary Industries Australia, AgriBio, por su apoyo recibido durante mi estancia.

Al Dr. Carlos Vásquez por siempre darme ánimos a realizar mis ideas más extrovertidas.

A todos los que contribuyeron en mi formación o en esta investigación, gracias.

PREDICCIÓN DEL VALOR GENÓMICO PARA LA CARACTERÍSTICA DE CONTEO CELULAR SOMÁTICO EN GANADO HOLSTEIN DE MÉXICO

Resumen

El conteo celular somático (CCS) es una característica cuantificable correlacionada positivamente con mastitis. Gracias a la secuenciación de ADN, los avances en bioinformática y las técnicas cada vez más sofisticadas para realizar análisis con genomas completos se han desarrollado métodos para predecir el mérito genético de los animales a través de la información contenida en el ADN.

El objetivo de este trabajo fue calcular los valores genómicos para la característica de conteo celular somático al integrar la información genómica disponible en los procesos de evaluación en animales Holstein mexicanos de registro.

Para el estudio se utilizó información genómica de 1,361 animales Holstein mexicanos de registro con diferentes densidades imputados a una base de 38,327 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) generando un solo grupo de estudio.

Para estimar los valores genómicos se utilizó el método del mejor predictor lineal insesgado genómico (G-BLUP) de tipo univariado. El valor de-regresado fue utilizado como variable de respuesta extraído de las evaluaciones genéticas convencionales.

Utilizando la información genómica se obtuvo una heredabilidad (h^2) de 0.13; el promedio de los valores genómicos fue de 2.21 con un mínimo de 1.85 y un máximo de 2.8 con una confiabilidad general de las habilidades de transmisión predichas genómicas (HTPG) del 70.61%.

Los resultados obtenidos muestran que la adición de información genómica a las evaluaciones genéticas de CCS, incrementa la confiabilidad de la predicción de los valores genéticos 32 puntos en promedio cuando es comparada con la metodología convencional.

Palabras Clave: Conteo celular somático, confiabilidad, valores genómicos, evaluación genómica.

Abstract

The somatic cell score (SCS) is a measurable characteristic correlated positively with mastitis. With DNA sequencing, advances in bioinformatics and increasingly sophisticated to complete genomes with technical analysis methods have been developed to predict the genetic merit of animals through the information contained in DNA.

The aim of this study was to calculate genomic breeding values for somatic cell count to integrate genomic information available in the assessment processes in animals Mexican Registered Holstein.

Genomic information for the study of 1,361 Mexican registration Holstein animals was used with different densities attributed to a database of 38,327 single nucleotide polymorphisms (SNP) generating a single study group.

To estimate genomic breeding values was used the method best linear unbiased predictor genomic (G-BLUP) was used a univariate model. The deregressed value was used as response variable extracted by conventional genetic evaluations.

Using the genomic information was obtained heritability (h^2) of 0.13, the average genomic breeding values was 2.21 with a minimum of 1.85 and a maximum of 2.8 with an overall reliability of genomic predicted transmitting abilities (G-PTA) of 70.61%.

The results show that the addition of genomic evaluations SCS genetic information increases the reliability of the prediction of breeding values averaged 32 points when compared with conventional methodology.

Keywords: somatic cell score, reliability, genomic values, genomic evaluation.

ÍNDICE

RESUMEN.....	ii
I INTRODUCCION GENERAL.....	1
II JUSTIFICACIÓN.....	10
III OBJETIVOS.....	11
IV ESTIMACIÓN DE VALORES GENÉTICOS PARA CONTEO CELULAR SOMÁTICO EN GANADO HOLSTEIN DE REGISTRO EN MÉXICO MEDIANTE UN MODELO DE REPETIBILIDAD.....	12
Cuadro 1.....	23
Cuadro 2.....	23
Figura 1.....	24
Figura 2.....	24
Figura 3.....	25
Figura 4.....	25
Figura 5.....	26
Figura 6.....	26
Figura 7.....	27
Figura 8.....	27

V PREDICCIÓN DEL VALOR GENÓMICO PARA LA CARACTERÍSTICA DE CONTEO CELULAR SOMÁTICO EN GANADO HOLSTEIN DE MÉXICO.....	31
Cuadro 1.....	43
Cuadro 2.....	43
Cuadro 3.....	44
Figura 1.....	45
Figura 2.....	46
VI DISCUSION GENERAL.....	52
VI CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES GENERALES.....	56
VII REFERENCIAS GENERALES	57

I. INTRODUCCIÓN GENERAL

El conteo de células somáticas (CCS) es una característica relevante en la industria lechera ya que puede ser utilizada como un indicador de la sanidad de la ubre en pruebas individuales, la prevalencia de mastitis en el hato, la calidad de la leche cruda y se relaciona en general con las condiciones de higiene en la producción de leche ^(1,2).

Para evaluar la calidad de la leche cruda la Norma Nacional Mexicana considera que una leche de buena calidad debe tener conteos menores de 400,000 cel/ml en tanque frío ⁽³⁾. Por otro lado la Federación Internacional de la Leche ⁽⁴⁾ establece como indicador de mastitis conteos superiores a 500,000 cel/ml.

La mastitis es la infección de la glándula mamaria, representa una de las enfermedades infecciosas más costosas para la producción láctea en México, se estima que la pérdida económica anual por mastitis clínica es de \$2,500,000.00 pesos, representado solo el 20 al 30% de la pérdida por esta enfermedad ⁽⁵⁾.

La mastitis es una característica correlacionada positivamente con el CCS en un rango de 0.50 a 0.85, con un promedio de 0.70 ^(6,7). Los CCS superiores a las 100,000 cel/ml están asociados a la disminución de la producción de leche ⁽⁸⁾. Entre los principales factores no asociados a un proceso infeccioso que afectan el CCS podemos encontrar el hato, los meses en producción y la época ⁽⁹⁾.

En general existen diferentes formas para disminuir los CCS altos siendo las principales las buenas prácticas de manejo dentro del hato, como por ejemplo: rutinas de ordeño higiénicas, mantenimiento correcto del equipo de ordeño, limpieza de corrales, terapias apropiadas de secado, etc. ⁽¹⁰⁾. De manera adicional se utilizan programas de selección para disminuir los CCS, siendo el progreso genético esperado para CCS lento debido a su baja heredabilidad que oscila entre 0.02 y 0.11 ⁽¹¹⁾.

I.1. Selección Genómica en Ganado Lechero.

Durante el siglo pasado, el mejoramiento genético del ganado lechero tuvo como base el registro genealógico y el control de producción. Anterior al año 2000 la metodología de BLUP (Best Linear Unbiased Predictor) fue utilizada para predecir el valor genético (VG) ⁽¹²⁾ que ha servido para la selección de animales.

Los programas convencionales de mejoramiento genético se basan en esquemas de prueba de progenie que para alcanzar confiabilidades altas necesitan contar con un número elevado de hijas con registros de producción o con varios registros de producción propios. Después de que el semental ha demostrado superioridad con relación a sus contemporáneos es seleccionado para ser usado de forma generalizada en la población ⁽¹³⁾. Este proceso ha demostrado ser muy eficaz; sin embargo, las limitaciones de los programas convencionales son también bien conocidas y principalmente se derivan de la

necesidad de registrar en forma continua fenotipos, lo que puede resultar difícil por logística y/o por los costos asociados a esta actividad ⁽¹⁴⁾.

El uso de los marcadores de ADN tiene la capacidad de aminorar estas limitaciones ya que el ADN se puede colectar del individuo sin importar su edad. Con ello se puede estimar su VG con una confiabilidad definida sin tener ningún tipo de información genealógica o de producción, siempre y cuando exista una población de referencia genotipada⁽¹⁵⁾.

El valor genético de un individuo está determinado por la constitución de las diferentes alternativas en cada par de genes (alelos) para la característica que se quieren seleccionar o mejorar. La mayoría de las características de importancia económica son afectadas por muchos genes y por ese motivo su estudio no puede ser limitado a medir el efecto de un solo gen o fracción de ADN ^(16,17).

Los marcadores de ADN se han utilizado en los últimos dos decenios en búsqueda de *loci* de características cuantitativas (QTL) dentro del genoma para predecir el mérito genético de los individuos ⁽¹⁸⁾. A pesar de esfuerzos considerables en la investigación y aplicación de los marcadores para detectar cambios en el genoma como el polimorfismo de longitud con fragmentos de restricción y la amplificación aleatoria de ADN polimórfico, solo por nombrar algunos, su impacto no fue tan alto como se esperaba inicialmente ⁽¹⁹⁾.

La escasa adopción de la selección asistida por marcadores se debió a las bajas densidades de los marcadores para encontrar un desequilibrio de ligamiento (LD) en toda la población con QTL, por lo que, los efectos de los marcadores tenían que ser estimados dentro de cada familia, resultando poco práctico, especialmente para familias pequeñas ⁽²⁰⁾.

Los rasgos de mayor importancia económica parecieran estar determinados por muchos QTL de pequeños efectos individuales difíciles de encontrar, por lo tanto, muchos estudios individuales de detección de QTL tuvieron poco poder estadístico. Lo anterior condujo a resultados inconsistentes, además de que muchos QTL tendrían que estar incorporados en la evaluación genética convencional para obtener un efecto significativo en la confiabilidad de los VG ⁽¹⁸⁾.

En el 2001 se presentó la metodología para estimar valores genéticos usando mapas densos de marcadores, distribuidos de forma aleatoria en todo el genoma pero incluyendo un número mayor en las partes cercanas a los QTL previamente conocidos, permitiendo determinar que partes se encontraban en LD, lo que permitió que los efectos de los marcadores fueran consistentes a través de las familias. Con este hallazgo se dio lugar a la selección genómica ⁽²¹⁾.

En contraste con la selección asistida por marcadores, la selección genómica no requiere una etapa de detección de QTL porque son incluidos todos los marcadores en conjunto en los análisis, ya sean significativos o no, haciendo a

la selección genómica más precisa y mucho más sencilla de implementar que la selección asistida por marcadores ⁽²²⁾.

La aplicación práctica de la selección genómica, no fue factible sino hasta hace pocos años debido a que no se contaba con los mapas genéticos necesarios para realizar las genotipaciones y éstas eran todavía relativamente caras. Los desarrollos en la tecnología del ADN y la secuenciación de genomas, han conducido a la posibilidad de detección de miles de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y una reducción importante en los costos de genotipado de SNP. Esta aplicación ha permitido la práctica de la selección genómica e iniciado numerosas investigaciones sobre la misma ⁽²³⁾.

Muchos estudios iniciales de investigación sobre la selección genómica se centraron en los métodos de predicción genómica ^(24,25), la evaluación de los efectos genéticos en la población, la estimación de las confiabilidades de las predicciones ⁽²¹⁾ y la comparación de las evaluaciones genéticas convencionales con los nuevos esquemas de evaluación a través de simulaciones ^(26,27).

Cuando el conocimiento de los genotipos estuvo disponible y ampliamente distribuido, las predicciones genómicas fueron validadas comprándolas con las predicciones de los valores genéticos basados en el desempeño de la progenie ⁽²⁸⁾. Estos resultados permitieron una rápida adopción de la selección genómica en el ganado lechero ⁽²⁹⁾.

Las predicciones del valor genético basadas solo en la información genotípica se conoce como valor genómico directo (VGD), ya que se calcula como la suma de todos los efectos de los marcadores previamente estimados en la población de referencia. Estas estimaciones permiten predecir los valores genómicos para nuevos individuos con la única fuente de información que su ADN⁽³⁰⁾.

El desarrollo de las ecuaciones para el cálculo de los VGD se fundamenta en una población de “referencia o base”. Esta población cuenta con el valor fenotípico (propio o de la progenie), con el valor genético convencional y los suficientes marcadores a lo largo del genoma que están en desequilibrio de ligamiento con los QTL relacionados con la característica de interés. La población de referencia se utiliza para preparar un modelo estadístico que calcula los efectos de cada SNP o combinaciones genómicas de los mismos sobre los fenotipos, aumentando la precisión de las predicciones genómicas ⁽²²⁾.

Con el fin de calcular los efectos de sustitución alélica de los SNP sobre las características de interés económico es necesario incluir al mayor número de animales posible en la población de referencia con el fin de calcular los efectos de todos los SNP disponibles, ya que se desconoce el número exacto de QTL que influyen sobre una característica específica ⁽²⁴⁾.

Al calcular el efecto de un SNP podría estar ligado a los efectos de otros SNP y que un SNP podría estar en LD con varios QTL. La exactitud de las

predicciones depende de diversos factores como: a) la densidad del marcador usado b) el tamaño de la población de referencia c) La metodología establecida para estimar los valores genéticos d) la heredabilidad de la característica e) relación de los animales en la población de referencia y en la población a evaluar (28,31) .

La metodología para estimar los valores genómicos fue descrita por primera vez en una evaluación oficial por VanRaden y Sullivan⁽²⁹⁾ para la población Holstein de los Estados Unidos de América y consistió en dos pasos: a) Estimar los valores genéticos con un modelo de repetibilidad b) De-regresar los valores genéticos, consistiendo en la extracción de la contribución de los padres al valor genético c) Estimar los valores genómicos con un modelo del mejor predictor lineal insesgado genómico (GBLUP), utilizando los valores genéticos de-regresados variable de respuesta obtenidos a partir de los valores del paso anterior.

El GBLUP es un modelo mixto que incluye la sustitución de la matriz de parentesco por la matriz de relaciones genómicas y que asume el supuesto de normalidad. Meuwissen *et. al.* ⁽²¹⁾ cuando realizaron la propuesta original, compararon cuatro diferentes métodos de estimación genómica contra el valor genético convencional: cuadrados mínimos, GBLUP, Bayes A y Bayes B, encontrando que el método de mínimos cuadrados fue el que más baja correlación tuvo con los valores genéticos estimados convencionalmente, los otros tres métodos no tuvieron diferencias estadísticas considerables. Aunque se ha reportado que en algunos caracteres parece haber desviaciones de la normalidad

de los efectos de los SNP, lo que podría sugerir que métodos que utilizan distribuciones más sofisticadas para los efectos de los marcadores como la regresión no lineal o Bayes A, B, C, Lasso obtendrían mejores resultados ⁽³²⁾, existen otros estudios donde la ganancia en la confiabilidad de los modelos bayesianos (Bayes Lasso, Bayes C) con respecto al GBLUB fue solo de 0.02 a 0.06, puntos dependiendo de la característica evaluada, siendo la eficiencia en el tiempo de cómputo del GBLUP mucho más alta que el utilizado por los otros modelos ⁽³³⁾.

Las metodologías hasta ahora mencionadas, tienden a estar limitadas a los individuos con información genotípica. Sin embargo es posible integrar la información fenotípica, de parentesco y genómica en un mismo modelo por medio de la metodología de un solo paso. Esta metodología tiene la capacidad de estimar valores genómicos para la población con genotipos y sin genotipos conocidos^(34,35,36).

Cuando se utiliza la aproximación de un solo paso, se ha reportado que la combinación de la matriz de relaciones de parentesco con la de relaciones genómicas necesita ser ajustada por que los marcadores y el pedigrí no están en la misma escala y esto puede repercutir en un incremento en el sesgo de predicción⁽³⁶⁾.

Cuando se realizan evaluaciones genómicas, sin importar la metodología utilizada, las ecuaciones deberán ser estimadas para cada población, porque las asociaciones entre SNP y genes no son iguales en poblaciones distintas. Además tendrán que ser re-estimadas periódicamente ⁽²⁹⁾.

Actualmente, el valor genético de cualquier animal recién nacido se calcula por medio de su índice de pedigrí el cual es la media de la habilidad de trasmisión predicha (HTP) de los padres y su confiabilidad está entre el 15% y el 30% dependiendo de la heredabilidad de la característica y de las confiabilidades de las evaluaciones de los padres ⁽³⁷⁾. Aplicando las ecuaciones para calcular su VGD, que puede estar disponible desde el nacimiento del animal, la confiabilidad puede aumentar en una media de 30 puntos respecto a la confiabilidad obtenida con el índice de pedigrí ⁽²⁸⁾.

El aumento en la confiabilidad en la predicción del mérito genético resulta de gran importancia en la reducción de costos por la preselección de animales jóvenes con características de difícil medición especialmente en toros y madres de sementales, aumentando el valor genético promedio de los toros que finalmente serán probados. Sin embargo, las pruebas de progenie y la recolección de datos productivos deberán mantenerse para poder re-estimar las ecuaciones de predicción periódicamente ⁽³⁸⁾.

II. JUSTIFICACIÓN

El CCS está correlacionado con la mastitis. Siendo ésta la enfermedad infecciosa de la ubre que más pérdidas económicas representa a la industria lechera se debe poner especial atención a su estudio y a las diferentes formas de disminuir el CCS. Pese a que la h^2 es baja la selección puede ser importante o viable para la industria ya que animales con habilidades genéticas para CCS bajos, tienden a tener progenie con incidencia de mastitis más baja. La genómica es una herramienta que permite incrementar la precisión de los componentes genéticos relacionados con la característica de CCS y con esto mejorar la respuesta a la selección para esta característica.

III. OBJETIVOS

General

- Predecir los valores genómicos para la característica de conteo celular somático en la leche, integrando la información genómica disponible a los procesos de evaluación de animales Holstein mexicanos de registro, incrementando la confiabilidad de las predicciones.

Específicos:

- Estimar los valores genéticos para CCS y sus confiabilidades.
- Estimar los valores genómicos para CCS y sus confiabilidades.
- Comparar los valores y confiabilidades genéticos con los genómicos.

IV. ESTIMACIÓN DE VALORES GENÉTICOS PARA CONTEO CELULAR SOMÁTICO EN GANADO HOLSTEIN DE MÉXICO DE REGISTRO MEDIANTE UN MODELO DE REPETIBILIDAD

Introducción

La Mastitis es la enfermedad más frecuente y costosa en el ganado lechero. Se estima que la pérdida económica anual por vaca en los hatos mexicanos es en promedio de \$1,700.00 a \$2,000.00 ⁽¹⁾.

El conteo celular somático (CCS) es una característica cuantitativa que se asocia con la condición inflamatoria y la salud de la glándula mamaria ⁽²⁾. En la actualidad, dentro de los programas de selección se buscan progenitores cuyo mérito genético estimado a partir de las evaluaciones genéticas tienda a bajar el CCS de sus crías.

La predicción de los valores genéticos (VG), permite la identificación de los animales superiores respecto a sus contemporáneos, con la finalidad de seleccionar padres y madres para producir la siguiente generación ⁽³⁾. Los VG son obtenidos con la metodología del mejor predictor lineal insesgado (BLUP) por ser un método eficiente en el uso de los recursos computacionales y entre sus múltiples ventajas puede estimar valores de cría con una varianza mínima, a partir de registros de producción e información genealógica ⁽⁴⁾. Los VG resultantes de las evaluaciones genéticas se expresan comúnmente como Habilidades de Transmisión Predichas HTP, equivalentes al 50% del VG ⁽⁵⁾.

Existen estudios que han mostrado que hijas de sementales con HTP bajos para CCS presentaron en promedio hasta 15% menos problemas de mastitis que aquellas de sementales con altos HTP. Estas diferencias muestran que se puede incrementar la resistencia a mastitis seleccionando individuos con bajos CCS ⁽⁶⁾.

El mejoramiento genético en características de heredabilidad baja, a través de la selección, tiende a ser lento. Los costos relacionados al mejoramiento genético para la transmisión de un bajo CCS se encuentran muy por debajo de los asociados al tratamiento de la mastitis clínica y a la pérdida de producción de leche por la mastitis subclínica ⁽⁷⁾.

Por lo anterior, el objetivo de este trabajo fue predecir las HTP para la característica de conteo celular somático en ganado Holstein en México.

Materiales y Métodos

Datos

La información utilizada para este trabajo fue proporcionada por la Asociación Holstein de México A.C. y corresponde a lactancias ocurridas en el periodo de los años 2000 a 2012 que incluyó información reproductiva, genealógica y de producción ajustada a 305 d además del promedio lineal de conteos de células somático por lactación (LCCS) en una escala de 1 a 9 ⁽⁸⁾.

Se utilizaron 665,996 lactaciones que contenían la identificación del animal, padre, madre, ható, fecha de nacimiento, fecha de parto, número de lactación, días en lactación y promedio de conteos de células somático por lactación.

El archivo inicial de pedigrí estaba conformado por 358,655 animales con información de identificación del animal, padre, madre y fecha de nacimiento. Con la finalidad de obtener mejores aproximaciones al valor genético, se eliminaron del análisis los animales que carecían de información para LCCS y/o que no tuvieran información de pedigrí.

Se definieron 10 grupos de padres desconocidos con base en el año de nacimiento y en grupos de 5 años, cinco para machos y cinco para hembras.

Los padres de los sementales que no contaron con información de pedigrí fueron considerados como desconocidos; se eliminaron errores en la información de pedigrí (p.ej. animales con fecha de nacimiento anterior a la de sus padres) y se asignó como desconocidos a los padres cuando no se logró corregir el error. Se pretendió que los animales contaran con al menos la información de dos generaciones para el archivo de pedigrí.

Para el análisis se utilizó el archivo de pedigrí (89,692 animales) y la información de 91,782 registros con LCCS pertenecientes a 61,248 animales.

Análisis estadístico

Como variable de respuesta se tomó el promedio de las mediciones lineales del conteo celular somático en miles de células/ml por lactación ajustado a 305 días con un máximo de 10 mediciones en una escala de 1 a 9 ⁽⁸⁾.

Siguiendo la metodología de Westell *et. al.* ⁽⁹⁾, se usaron todos los parentescos genéticos entre machos y hembras en la población para corregir parcialmente el efecto de selección a través del tiempo, con lo que se incrementó la exactitud en las predicciones de los valores genéticos.

Las estimaciones de los parámetros y las predicciones de los valores genéticos fueron calculadas utilizando el programa MTDFReml ⁽¹⁰⁾, empleando un modelo animal con la metodología del mejor predictor lineal insesgado (BLUP) propuesta por Henderson ⁽¹¹⁾. Para la estimación del valor genético del animal se utilizó el siguiente modelo:

$$Y = X\beta + Z_u + W_h + V_\gamma + \varepsilon$$

Donde Y es el vector de observaciones de CCS; β : vector de soluciones para efectos fijos (hato-año-estación y época de parto) relacionados a la matriz de incidencia X con 893 niveles para hatos año estación y 2 para época de parto; Z es la matriz incidencia de efectos animal; u es el vector de soluciones de los efectos del animal, con 89,661 niveles; W es la matriz de incidencia de efectos de ambiente permanente; h es el vector de soluciones de los efectos del ambiente permanente con 49,794 niveles; V es la matriz de incidencia de efectos de la

interacción semental-hato; γ es el vector de soluciones de los efectos de la interacción semental-hato, con 6,056 niveles; ε es el vector aleatorio de efectos residuales (error). Se consideraron como efectos aleatorios al animal, el ambiente permanente y la interacción semental hato.

Los componentes de varianza y los parámetros genéticos de heredabilidad (h^2) se estimaron utilizando este mismo modelo, mediante el método de Máxima Verosimilitud Restringida REML ⁽¹⁰⁾, según se implementa en el programa computacional MTDfReml ⁽¹⁰⁾.

Las habilidades de transmisión predichas (HTP), se estimaron siguiendo la metodología propuesta por Schutz ⁽³⁾ estandarizando los valores genéticos predichos a una misma base genética, expresando los valores de cría como desviaciones del promedio de valores genéticos de un grupo específico de animales. El grupo utilizado como base genética está conformado por las vacas nacidas durante el año 2005, por lo que la estimación de los HTP se realizó como:

$$HTP = VG + 2.20749$$

Donde los HTP es la suma de los valores genéticos más el promedio fenotípico de las vacas nacidas en 2005.

La confiabilidad de los valores genéticos (CONF) fue estimada en el modelo como:

$$CONF = \sqrt{r_{ti}}$$

Donde r_{ti} es la precisión de la evaluación y es estimada como:

$$r_{ti} = \left(1 - \frac{s_i^2}{\sigma_a^2}\right)$$

La σ_a^2 definida anteriormente, s_i^2 representa el error estándar de predicción al cuadrado asociado a cada BLUP.

Resultados

El promedio de kg de leche ajustada a 305 d para la población en estudio fue de 11,660, que representa una producción diaria ajustada de 38.2 kg de leche. El promedio lineal de células somáticas por lactación fue de 2.17 con una desviación estándar de 1.48. (0.1 a 9)

Valores genéticos predichos

La varianza fenotípica fue de 1.87 con una varianza genética de 0.22 y una medio ambiental de 1.21, siendo la heredabilidad estimada para LCCS de 0.12 Cuadro 1.

El promedio para las HTP estimadas a partir de los valores genéticos predichos fueron de 2.10 ± 0.35 con un mínimo de 0.87 y un máximo de 3.34 con confiabilidades promedio de $36.88 \pm 8.9\%$ con un mínimo de 2.89% y un máximo de 90.25% Cuadro 2.

La distribución de la HTP para LCCS para machos (Figura 1) y hembras (Figura 2) muestran que los HTP de los machos y los HTP para hembras se encuentran distribuidos cerca del mismo intervalo

La distribución de las HTP de machos se muestra en la Figura 1. Los valores de la derecha muestran un patrón favorable para el LCCS ya que se espera que el LCCS sea menor, mientras que los valores de la izquierda, fueron animales no favorables o con valores altos para LCCS; los valores fueron redondeados a la décima más cercana. Las HTP para LCCS se encontraron entre 0.85 a 3.25, el 90% de la población se encontró entre 1.48 a 2.59. La distribución de las HTP para las hembras se muestra en la Figura 2. Donde las HTP se encuentran entre 0.95 a 3.35 y alrededor del 90% se encontraron entre 1.48 a 2.59.

El promedio de la confiabilidad para los machos fue de 36%, dentro de la distribución se observó que una parte importante de la población ocupó un rango entre el 31 al 40% de confiabilidad, teniendo un máximo de 92.5%, se observa que las confiabilidades en los machos a partir del 50% de confiabilidad la gráfica desciende suavemente distribuyendo mejor a la población en los valores máximos (Figura 3).

El promedio de las confiabilidades para las hembras fue de 38.4%, en la Figura 4 se observa gráficamente la distribución de las confiabilidades en la población. La parte más representativa de la población se concentró entre el 31 y el 40% de confiabilidad, teniendo valores máximos de 72.5% y mínimos de 7.5%.

Los patrones de las HTP por año de nacimiento del 2000 al 2010 para todos los animales, se encuentran en la Figura 5, donde se observa un decremento de los

valores de las HTP por año de nacimiento. La Figura 6 describe el comportamiento de la confiabilidad de los valores de HTP y se puede observar una reducción de la confiabilidad de los animales nacidos a partir de 2006.

El patrón de comportamiento del promedio de las HTP por año de nacimiento para machos y hembras se muestra en la Figura 7. Las hembras presentan un patrón más estable que los machos, ya que éstos entre 2001 a 2006 presentan incrementos positivos, en los dos casos se aprecia que los promedios de las HTP disminuyen conforme se incrementa el año de nacimiento.

Las confiabilidades promedio por año de nacimiento para machos y hembras se observan en la Figura 8. A partir del 2006 hay un claro descenso, para los años 2000 a 2002 se observan confiabilidades promedio de 35% mientras que en el año 2005 en adelante hay descenso de las confiabilidades.

Discusión

Las varianzas estimadas y la heredabilidad fueron similares a las reportadas por Boettchea *et. al.* ⁽¹²⁾ en una población Holstein, posiblemente esta similitud se deba a que gran parte de la genética de los animales en México tiene ascendencia del país Estados Unidos de América (EUA).

La heredabilidad de 0.12 para LCCS fue moderada si se compara con los valores informados en otros estudios, ya que las estimaciones entre poblaciones dependen de varios factores relacionados con el conjunto de datos los cuales consideran: raza, día de prueba, tipo de modelo utilizado (animal, semental), factores de corrección dentro del modelo y otros. Por ejemplo, en la raza Suizo Pardo, mediante un modelo donde se incluía al día de la prueba, Dal Zotto *et. al.* ⁽¹³⁾ y Samoré *et. al.* ⁽¹⁴⁾ encontraron valores para h^2 de 0.06 y 0.07, respectivamente. En las vacas de primer parto Holstein italianas utilizando un modelo donde se incluyó el día de prueba con variable de respuesta el promedio por lactancia y una sola medición por el control lechero la heredabilidad para LCCS varió 0.06 a 0.18 ⁽¹⁵⁾. Con el promedio por lactancia de LCCS, estudios similares han reportado heredabilidades de 0.14 a 0.18 en vacas Holstein de primer parto ^(15, 16,17).

Las confiabilidades en general se pueden considerar bajas, Shook y Schutz ⁽¹⁸⁾ concluyeron que es necesario un gran número de hijas para elevar la confiabilidad de la evaluación de LCCS debido a su bajo valor de heredabilidad.

En el presente estudio, las confiabilidades promedio para los machos y hembras disminuyen en los últimos años debido a que para estos animales existe menos información disponible, en caso de las hembras la confiabilidad máxima es de 41% en las nacidas en el 2006, para los machos nacidos entre 2006 a 2007 se ve una disminución abrupta comparada con los años anteriores que desciende

suavemente. Esta confiabilidad general comenzara a elevarse cuando se incluya la información productiva de la progenie nacida partir de 2011.

La distribución de las HTP, en el caso de los machos se asemeja más a una distribución normal comparada con las de las hembras ya que cuentan con más información proveniente de la progenie.

Los resultados en los valores promedio de las HTP se encuentran dentro de los rangos reportados por Schutz ⁽³⁾, quien en su estudio con una población Holstein de EUA con 1,135,752 animales y un método de estimación similar, encontró valores similares de las HTP con un promedio de 3.2 y un rango de 2.8 a 3.6. Además observó que los machos tenían una distribución más normalizada que las hembras y menciona que no se puede diseñar un modelo de predicción para las HTP de las hembras con solo la información de los machos, ya que las vacas cuentan con información de sus propios registros y poca o nula descendencia, debido a esto evaluara a machos y hembras al mismo tiempo, permitiendo una mejor identificación de los machos en los extremos de la distribución.

Las HTP de la población han tenido un decremento a través de los años. Las HTP para las hembras muestran un decremento de aproximadamente 0.8 puntos anuales mientras que para los machos éstas han disminuido cerca de 0.6 puntos, lo que sugiere que ha habido mejoramiento durante los últimos años posiblemente debido a la selección de animales superiores como progenitores para esta

característica y a su inclusión en los esquemas de mejoramiento por parte de las empresas vendedoras de semen.

Los resultados en el patrón de los promedios para LCCS de la población mexicana concuerdan con lo reportado en las evaluaciones genéticas oficiales para LCCS en Nueva Zelanda donde se muestra que la ganancia genética para LCCS entre 1990 a 2010 con un patrón negativo ⁽¹⁹⁾.

Conclusión

La heredabilidad y los parámetros genéticos para LCCS se encontraron dentro de los rangos reportados en trabajos publicados en la Asociación Holstein de México.

Existe variabilidad genética aditiva vinculada con el CCS siendo posible la selección de animales. Las estimaciones promedio de las HTP son más bajas para machos y servirán como base de inicio en programas de mejoramiento, considerando la selección a través de machos superiores se tendrá un avance genético mayor comparado con la selección de hembras como progenitores.

La confiabilidad de las estimaciones en machos es mejor comparado con las hembras solo hasta 2002; la confiabilidad de las hembras es más estable a través del tiempo.

Cuadros

Cuadro 1. Valores predichos de las varianzas para LCCS.

Varianza	
Genética	0.22
Ambiental	1.21
Fenotípica	1.87
h^2	0.12

h^2 =Heredabilidad.

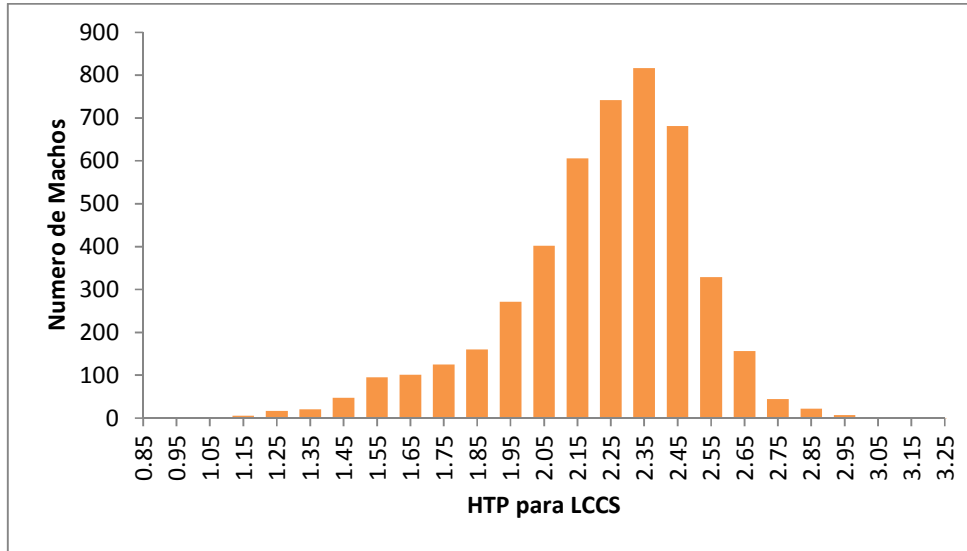
Cuadro 2. Estadísticas Descriptivas de los valores genéticos para LCCS.

Variable	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
VG	-0.11	0.35	-1.34	1.13
HTP	2.10	0.35	0.87	3.34
Confiabilidad	36.88	8.90	2.89	90.25
Precisión	6.02	0.77	1.70	9.50

VG=Valor Genético; HTP=Habilidad de Transmisión Predicha.

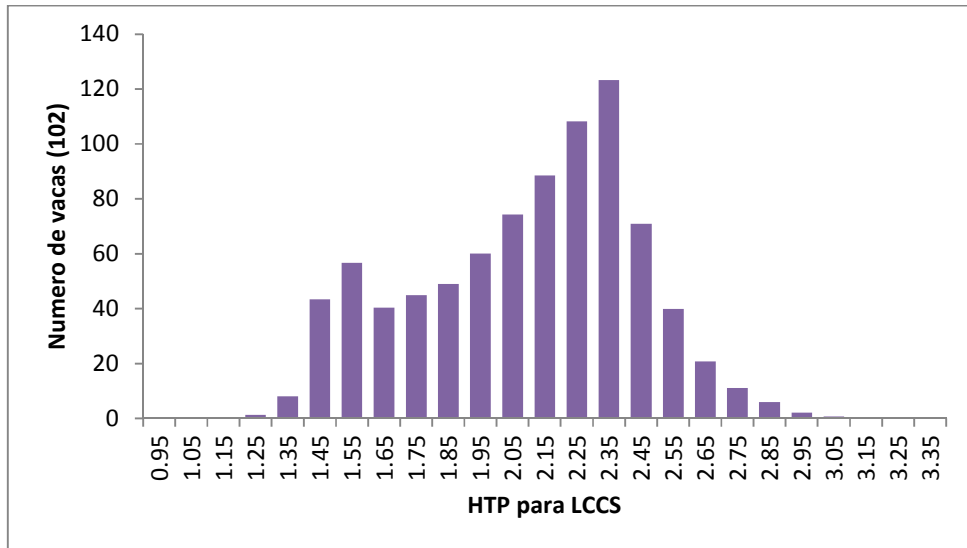
Figuras

Figura 1. Distribución de las Habilidades de Transmisión Predichas para LCCS de los machos Holstein de México



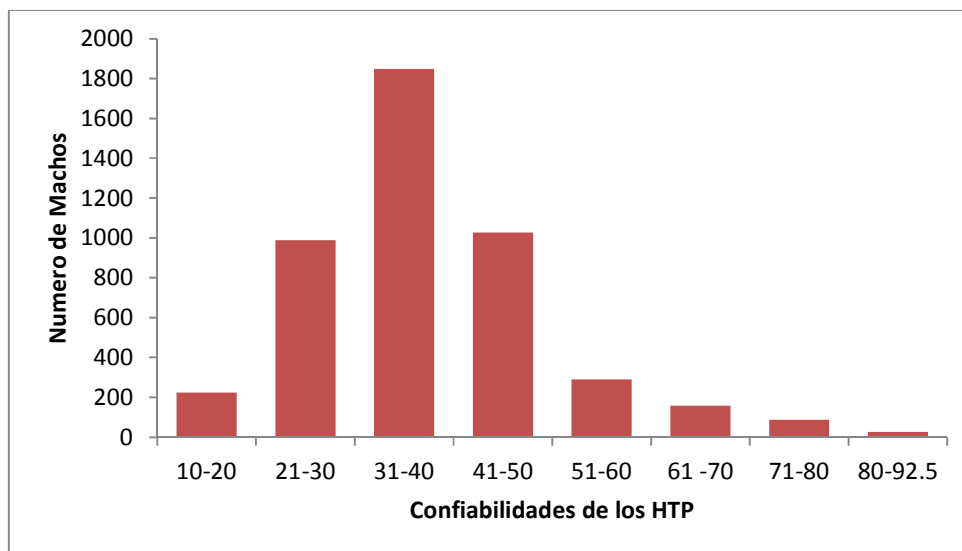
HTP=Habilidad de Transmisión Predicha; LCCS= Promedio Lineal de Conteo Celular Somático.

Figura 2. Distribución de las Habilidades de Transmisión Predicha para LCCS de las hembras Holstein de México



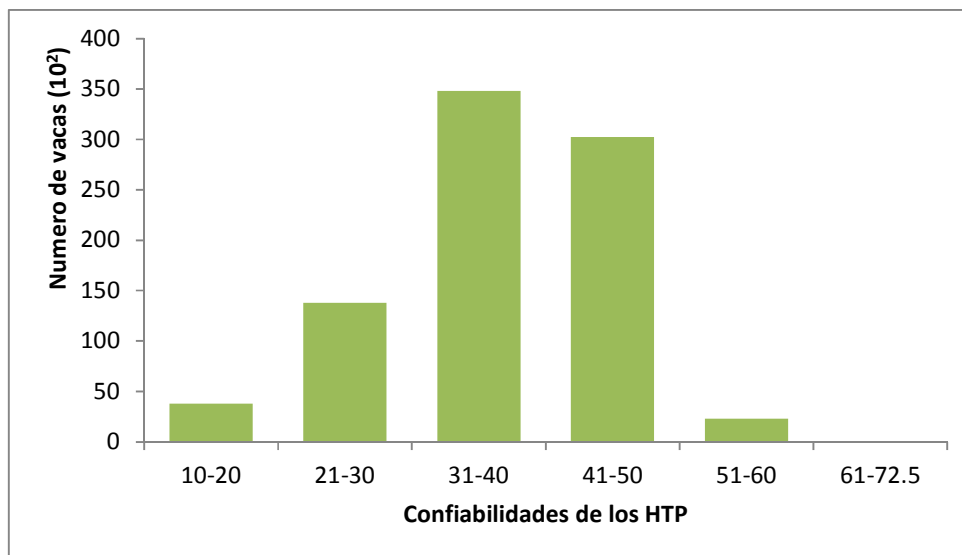
HTP=Habilidad de Transmisión Predicha; LCCS=Promedio Lineal de Conteo Celular Somático.

Figura 3. Distribución de las confiabilidades de las Habilidades de Transmisión Predichas para machos Holstein de México



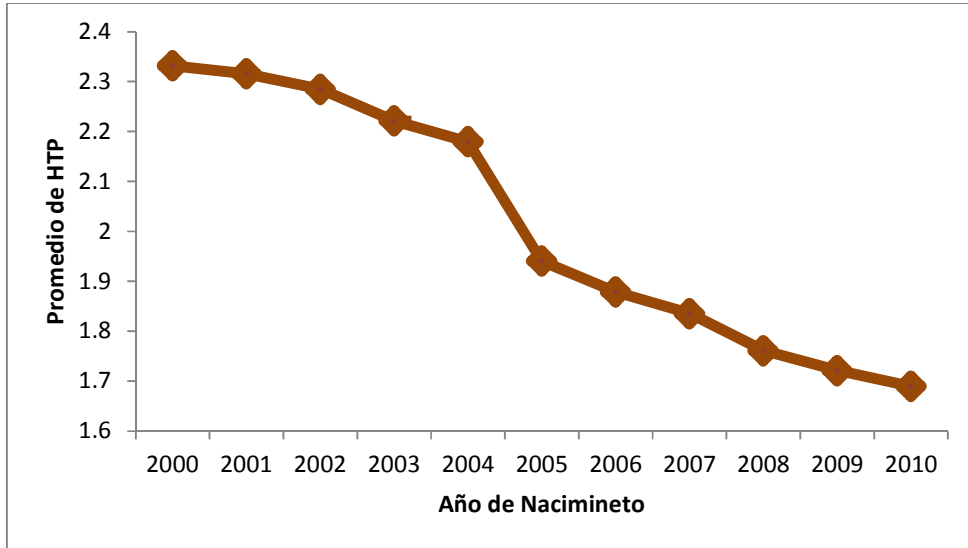
HTP=Habilidad de Transmisión Predicha.

Figura 4. Distribución de las confiabilidades de las Habilidades de Transmisión Predichas para hembras Holstein de México



HTP=Habilidad de Transmisión Predicha.

Figura 5. Promedio de las Habilidades de Transmisión Predicha por año de nacimiento de 2000 a 2010



HTP=Habilidad de Transmisión Predicha.

Figura 6. Promedio de las confiabilidades de las Habilidades de Transmisión Predicha por año de nacimiento para la población entre 2000 y 2010

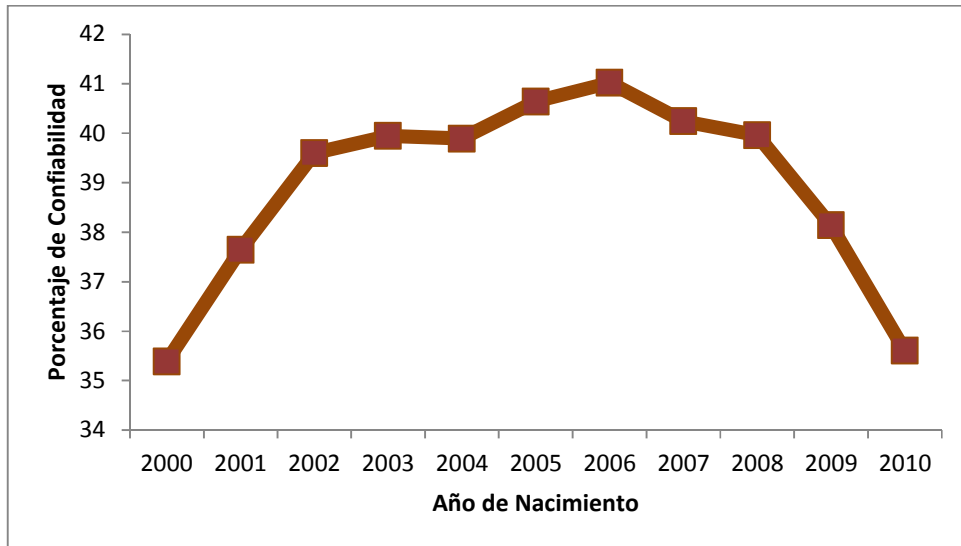
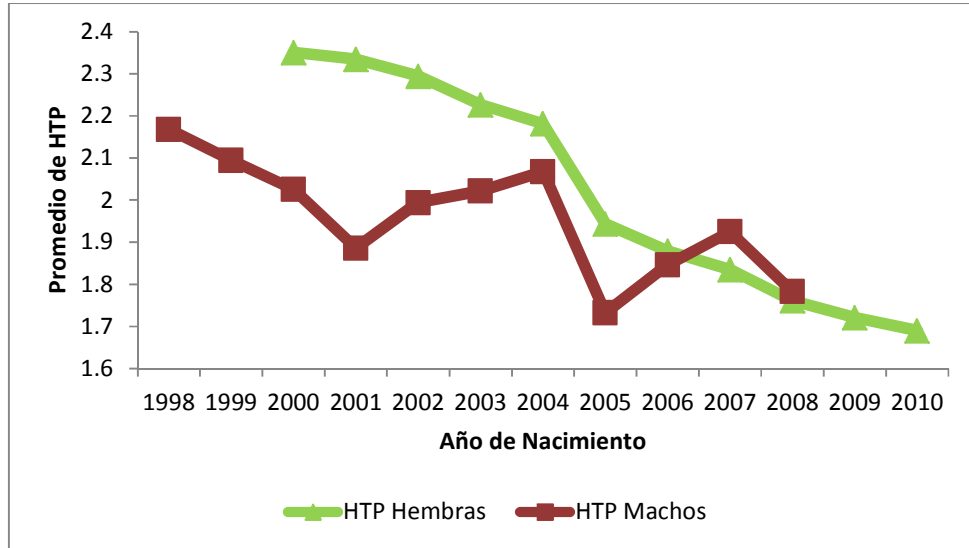
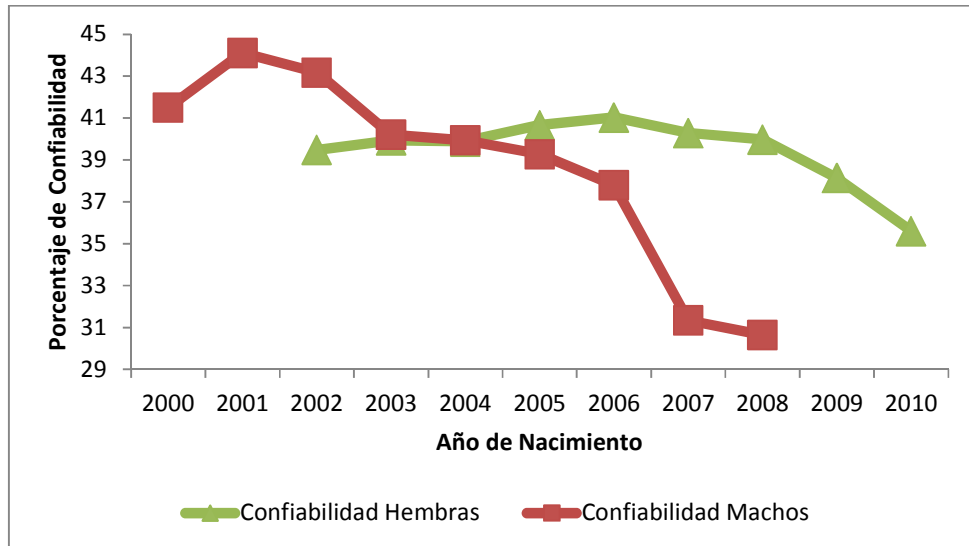


Figura 7. Promedio de las Habilidades de Transmisión Predicha por año de nacimiento por sexo entre 1998 y 2010



HTP=Habilidad de Transmisión Predicha

Figura 8. Promedio de las confiabilidades de las Habilidades de Transmisión Predicha por año de nacimiento por sexo entre 2000 y 2010



Referencias:

1. Wolter W, Castañeda H, Kloppert B, Zschock M. Mastitis Bovina. Prevención, diagnóstico y tratamiento. Mastitis Bovina. Editorial Universitaria. Universidad de Guadalajara, Jalisco. 2004; (16).
2. Heringstad B, Gianola D, Chang YM, Odegard J, Klemetsdal G. Genetic associations between clinical mastitis and somatic cell score in early first-lactation cows. J Dairy Sci. 2006; 89(6):2236-44.
3. Schutz MM, Genetic Evaluation of Somatic Cell Scores for United States Dairy Cattle. J Dairy Sci 1994; (77):2113-2129
4. Hofer A. Variance component estimation in animal breeding: a review. J. Anim. Breed. Genet. 1998; (115): 247-265.
5. Gasque GR, Enciclopedia Bovina. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. 1ra ed. Mexico, Distrito Federal 2008. 278-280. Disponible: http://www.fmvz.unam.mx/fmvz/e_bovina/Indice.pdf. Consultado 15 Dic, 2013.
6. Rupp R, Boichard D. Genetics of Resistance to Mastitis in Dairy Cattle. Vet. Res. 2003; (34):671–688.
7. Kadarmideen HN and Pryce JE. Genetic and economic relationships between somatic cell count and clinical mastitis and their use in selection for mastitis resistance in dairy cattle Animal Science. 2001; (73): 19-28
8. Reneau JK. Effective use of dairy herd improvement somatic cell counts in mastitis control. Journal of Dairy Science. 1986; (69):1708–1720

9. Westell RA Simultaneous evaluation of sires and cows for a large population. *J Dairy Sci.* 1984; (70):1006-1017
10. Boldman KG, Kriese LA, Van Vleck LD, Van Tassell CP, Kachman SD. A Manual for Use of MTDFREML, a Set of Programs to Obtain Estimates of Variances and Covariances. United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Clay Center, Lincoln, Nebraska, USA. 1995
11. Henderson CR, Application of linear models in animal breeding. University of Guelph, Canada, 1984. Disponible: <ftp://tech.obihiro.ac.jp/suzuki/Henderson.pdf>. Consultado 30 Nov , 2013
12. Boettcher PJ, Hansen LE, VanRaden PM, Ernst CA. Genetic Evaluation of Holstein Bulls for Somatic Cells in Milk of Daughters. *J. Dairy Sci.* 1992; (75):1127-1137
13. Dal Zotto, R., de Marchi, M., Dalvit, C., Cassandro, M., Gallo, L., Carnier, P., Bittante, G., 2007. Heritabilities and genetic correlations of body condition score and calving interval with yield, somatic cell score and linear type traits in Brown Swiss cattle. *J. Dairy Sci.* 90:5737-5743
14. Samoré, A.B., Romani, C., Rossoni, A., Frigo, E., Pedron, O., Bagnato, A., 2007. Genetic parameters for casein and urea content in the Italian Brown Swiss dairy cattle. *Ital. J. Anim. Sci.* 6 (Suppl.1):201-203
15. Samoré, A.B., Schneider, M.D.P., Canavesi, F., Bagnato, A., Groen, A.F., 2003. Relationship between somatic cell count and functional longevity assessed using survival analysis in Italian Holstein Friesian cows. *Livest. Prod. Sci.* 80:211-220

16. Rupp, R., Boichard, D., 1999. Genetic parameters for clinical mastitis, somatic cell score, production, udder type traits, and milking ease in first lactation Holsteins. *J. Dairy Sci.* 82:2198-2204
17. Carlén, E., Strandberg, E., Roth, A., 2004. Genetic parameters for clinical mastitis, somatic cell score, and production in the first three lactations of Swedish Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 87:3062-3070.
18. Shook GE, Schutz MM. Selection on Somatic Cell Score to Improve Resistance to Mastitis in the United States. *J Dairy Sci* 1994; (77):644-658
19. Blair H, Harris B, Amer P, Dodds K, Wood R. Beatson, Hayman D. New Zealand Animal Evaluation, 2012. Disponible: <http://www.nzael.co.nz/all-about-bw/breeding-values/somatic-cell-score>. Consultado. 12 Nov, 2013

V. PREDICCIÓN DEL VALOR GENÓMICO PARA LA CARACTERÍSTICA DE CONTEO CELULAR SOMÁTICO EN GANADO HOLSTEIN DE MÉXICO

Introducción

Durante la última década, la resistencia a mastitis ha cobrado gran importancia en los programas de mejoramiento genético de vacas lecheras tanto por la parte económica como por el bienestar animal ⁽¹⁾.

El conteo celular somático (CCS) es comúnmente utilizado como medida de forma indirecta, del grado de infección de la ubre (mastitis), ya que se encuentran íntimamente correlacionados. Se ha demostrado que la variación genética de CCS es suficiente para ser utilizada en programas de mejoramiento genético ⁽²⁾ aunque presenta un antagonismo con características de producción ⁽³⁾.

En los programas genéticos se seleccionan animales con base en sus Habilidades de Transmisión Predicha (HTP) y sus confiabilidades. Sin embargo las características de baja heredabilidad como CCS necesitan una gran cantidad de información proveniente de la progenie para elevar sus confiabilidades.

La selección basada en marcadores distribuidos a lo largo de todo el genoma, cuya identificación fue posibilitada gracias a la reciente secuenciación del genoma de ganado bovino ^(4,5) ha tenido consecuencias importantes en los programas de

mejoramiento genético en ganado lechero, ya que a partir de la información de cada uno de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) distribuidos a lo largo de todo el ADN, se puede predecir su mérito genético, lo que permite mejorar la predicción de los valores genéticos de características de baja heredabilidad como el CCS ⁽⁶⁾.

La selección genómica (SG) es el proceso en el que se adiciona la información aportada por los SNP de un individuo a la predicción de su valor genético lo que se ha denominado habilidades de predicción genómicas HTPG ⁽⁷⁾. Las HPTG se habrán de estimar para cada población ya que las asociaciones entre SNP y los valores genéticos predichos no son iguales entre poblaciones. Cabe resaltar que se deberán re-estimar periódicamente porque continuamente se mejora la estimación del efecto de los SNP al adicionar información genómica y fenotipos de nuevos animales a las bases de datos.

Uno de los efectos encontrados a la adición de información genómica en las evaluaciones genéticas es el incremento de la precisión en las estimaciones de las HTPG. Ese incremento de la precisión tiene como consecuencia un aumento en la respuesta esperada a la selección y la posibilidad de incorporar a los programas de mejoramiento características que con métodos convencionales se estiman con poca precisión por tener una baja heredabilidad, como es el caso del CCS ⁽⁸⁾.

Se han propuesto varias metodologías para el cálculo de HTPG. Meuwissen *et al.*⁽⁹⁾ compararon cuatro diferentes modelos: mínimos cuadrados, el mejor

predictor lineal insesgado genómico (GBLUP), Bayes A y Bayes B, encontrando que el método de mínimos cuadrados fue el que más baja relación tuvo con los valores genéticos y los otros tres métodos no tuvieron diferencias estadísticas importantes. Por otra parte Croiseau *et. al.*⁽¹⁰⁾ al comparar otros métodos, entre los que se incluyó al GBLUP, reportaron que la eficiencia en el tiempo de cómputo del GBLUP fue mucho más alta que el utilizado por los otros modelos.

El GBLUP considera que todos los SNP tienen un pequeño efecto y este efecto se encuentra distribuido de manera normal y con varianza constante por lo que es posible la modificación del modelo de ecuaciones mixtas convencional (el mejor predictor lineal insesgado, BLUP) sustituyendo la matriz de relaciones aditivas del pedigrí por la matriz de relaciones genómicas estimada a partir de los SNP (GBLUP)^(9,11).

El procedimiento para aplicar el GBLUP es relativamente sencillo, ya que se ajusta un modelo en el que las HTP corregidas por las contribuciones genéticas de sus padres (de-regresadas) son utilizadas como variable dependiente y se explica su variación utilizando la información contenida en los genotipos de los animales ⁽¹²⁾.

Dada la evolución de la tecnología con la identificación de los SNP es muy común contar con diferentes cantidades de información por individuo. En un principio la metodología de secuenciación de nueva generación (obtención de los SNP) aportó aproximadamente 3 mil SNP. Estos chips evolucionaron rápidamente hasta alcanzar más de 770 mil SNP por animal en un solo estudio, aunque no todos los

SNP de los chips de baja densidad se encuentran en los chips de mayores densidades. Por lo anterior no es raro que los animales disponibles para las evaluaciones genómicas tengan diferentes cantidades de información genómica (desde 3 mil hasta 770 mil SNP por animal).

Para poder utilizar la información de todos los animales es necesario ponerlos en la misma base, por lo que se desarrolló la metodología de imputación, es decir, la predicción de SNP presentes en chips de mayores densidades con base en la información aportada por un chip de menor densidad y las frecuencias encontradas de los diferentes SNP en la población ⁽¹³⁾ ⁽¹⁴⁾.

Actualmente existen diversos programas de imputación disponibles en el mercado, que utilizan diferentes algoritmos y pueden alcanzar precisiones hasta del 99%. La imputación permite entonces, incrementar el número de animales disponibles al reducir el costo del genotipado ya que se podrá genotipar a un mayor número de animales al mismo costo al utilizar chips de bajas densidades ⁽¹⁵⁾.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el cambio en la confiabilidad de la predicción de los valores genéticos para la característica de conteo celular somático, al integrar la información genómica disponible en los procesos de evaluación en animales Holstein mexicanos de registro.

Materiales y Métodos

La información utilizada en este trabajo fue proporcionada por la Asociación Holstein de México y el Instituto Nacional de Investigaciones Forestales Agrícolas y Pecuarias (INIFAP). Se contó con información de 1,635 animales genotipados nacidos en el periodo de 1990 a 2010.

Fenotipos

Se utilizaron como variable de respuesta o fenotipo 1,635 valores genéticos de-regresados para el promedio lineal de conteo celular somático (LCCS) ⁽¹⁶⁾, extraídos a partir de los resultados generados en la evaluación para LCCS descrita por Ceron *et. al.*, ⁽¹⁷⁾ donde utilizaron un modelo de repetibilidad.

Genotipos y Control de Calidad

Se contó con 1,635 animales genotipados a diferentes densidades, divididos en tres grupos. El primer grupo se conformó por 383 animales con 76,883 SNP, el segundo fue de 737 animales con 54,609 SNP y el tercer grupo de 515 animales con 8,762 SNP.

Se siguió el procedimiento de Pryce *et. al.*, ⁽¹²⁾ para el control de calidad de los datos, aplicado a todas las densidades de genotipado, que incluyó dos pasos:

a) La verificación del desempeño en el genotipado para cada SNP por parte del chip (Illumina Genetrain Score, IGS), considerando SNP con IGS >0.6 como de

alta calidad y la proporción de SNP con IGS >0.6 por individuo, considerando animales con buena detección de genotipos a aquellos que contaran con el 90% de los SNP con IGS superior a 0.6 ⁽¹²⁾. Para este efecto se utilizó el programa estadístico SAS ⁽¹⁸⁾ y en el Cuadro 1 se muestra el número de animales seleccionados que por cumplieron con esas características

b) La eliminación de los SNP que tuvieran una frecuencia del alelo menor (MAF), menor a 0.05, la presencia de marcadores monomorficos (MF), genotipos perdidos, sin localización dentro del mapa, SNP mitocondriales y SNP asociados al cromosoma Y ⁽¹⁹⁾. En el Cuadro 2 se muestran los resultados de los análisis de calidad de los genotipos. Realizado con el programa Plink ⁽²⁰⁾.

Los conjuntos resultantes por densidad de SNP consistieron en 367 animales con 61,158 SNP, 722 animales con 38,327 SNP y 272 animales con 6,745 SNP.

Imputación

Para poder utilizar la metodología GBLUP en ASReml, es necesario que todos los genotipos estén integrados por el mismo número de marcadores ⁽²¹⁾ por lo que se imputó toda la población a una base de 38,327 SNP por contar esta densidad con el mayor número de observaciones se utilizó el método estadístico de cadenas ocultas de Markov incluido en el programa Beagle ⁽¹⁵⁾.

El conjunto final de genotipos estuvo formado por 1,361 animales (39 machos y 1,322 hembras) Holstein Mexicanos de registro con más del 99% de marcadores imputados correctamente, cada uno con 38,327 SNP.

Predicciones genómicas

Se calcularon predicciones genómicas utilizando la metodología del Mejor Predictor Lineal Insesgado Genómico (G-BLUP) univariado ⁽²²⁾, empleando el programa ASReml ⁽²³⁾.

La estructura general del modelo fue:

$$y = 1\mu + Zg + e$$

Donde y es el vector de valores de-regresados de los animales con genotipos; μ es la media general; 1 es el vector de 1; Z es la matriz que relaciona los registros con los valores genéticos, g es un vector que contiene a los valores genómicos predichos (VG), considerando que $g \sim N(0, G\sigma_g^2)$, donde σ_g^2 es la varianza genómica aditiva y G se define como la matriz de relaciones genómicas basada en los marcadores; e son los efectos residuales aleatorios.

Habilidades de transmisión predicha genómicas (HTPG)

Las habilidades de transmisión predicha genómicas (HTPG), fueron calculadas estandarizando los VG a una misma base genética, expresando los valores genómicos como desviaciones del promedio de valores genéticos de un grupo específico de animales siguiendo la metodología de Olson ⁽⁷⁾. El grupo utilizado como base genética estuvo conformado por las hembras nacidas en el año 2005, por lo que la estimación de los HTPG se realizó como:

$$HTPG = VG + 2.20749$$

Donde VG es el valor genómico estimado mediante el GBLUP

Heredabilidad

La heredabilidad genómica fue calculada como ⁽²⁴⁾:

$$h^2 = \frac{V_g^2}{V_p^2}$$

Donde V_g^2 es la varianza genómica aditiva; V_p^2 es la varianza fenotípica estimada con la información genómica.

Confiabilidad

La confiabilidad de los valores genómicos (CONFG) fue estimada en el modelo como ⁽²⁵⁾:

$$\text{CONFG} = \sqrt{r_{ti}} = \sqrt{\left(1 - \frac{s_i^2}{\sigma_a^2}\right)}$$

Donde r_{ti} es la precisión de la evaluación, σ_a^2 es la varianza genética aditiva genómica y s_i^2 es el error estándar de predicción al cuadrado asociado a cada GBLUP.

Sesgo de predicción

El grado de sesgo de predicción se calculó como la diferencia promedio entre los HTP y los HTPG, por medio de una prueba de T de Student con una α de .005 ⁽²⁶⁾.

Resultados

La heredabilidad (h^2) estimada usando la matriz de relaciones genómicas fue de 0.13. Los valores estimados para las varianzas fueron: 0.52 para la varianza aditiva, 3.51 para la varianza ambiental y 4.03 para la varianza fenotípica.

El Cuadro 3 muestra el promedio, desviaciones estándar, mínimos y máximos de los valores genéticos y genómicos. Los promedios de las HTP genómicas en la población fueron de 2.21 ± 0.14 y las HTP promedio estimadas con el modelo de repetibilidad fueron de 1.92 ± 0.27 . La confiabilidad promedio de los valores genómicos fue de 70.61% mientras que para los valores genéticos fue de 38.47%.

El coeficiente de correlación entre las HTP y las HTPG fue de 0.73 con una significancia de $P < 0.01$. La prueba de comparación de medias por un estadístico t de student fue de 26.84.

Los patrones de comportamiento de las HTPG y de las HTP por año de nacimiento del 2000 al 2010 se encuentran en la Figura 1, donde se observa un decremento de los HTP y de los HTPG por año de nacimiento. Las HTP estimadas muestran que para los años 2002 a 2006 la diferencia es de aproximadamente de 0.2 puntos de HTP comparado con el HTP genómico, para el año 2009 a 2010 esta diferencia se incrementa en casi 0.5 puntos de HTP.

La distribución de las confiabilidades de las HTP y las HTPG se muestran en la Figura 2 donde se observa que el incremento promedio de las confiabilidades al incluir la información genómica hace que prácticamente las distribuciones se separen.

Discusión

La h^2 para LCCS fue baja y similar a la estimada mediante información parentesco reportada por Ceron *et. al.*⁽¹⁷⁾ de 0.12 para la población de vacas Holstein de México utilizando un modelo de repetibilidad. Las estimaciones de la h^2 concuerdan con otros estudios como lo reportado por Sullivan *et. al.*⁽²⁷⁾, quienes presentaron estimadores de h^2 de LCCS genómico de 27 países, oscilando los resultados entre 0.06 al 0.23 teniendo como promedio 0.15. Adicionalmente, el AIPL-ARS-USDA reporta una h^2 de LCCS genómico de 0.12 para las evaluaciones oficiales de Estados Unidos de América⁽²⁸⁾.

Una de las consideraciones para llevar a cabo la metodología de GBLUP es que debemos tener a toda la población genotipada sin importar si tienen valor fenotípico lo que resulta una limitante para evaluar a toda una población de animales donde solo algunos cuentan con genotipos⁽²⁹⁾.

En este trabajo se observó que la sustitución de la matriz de parentesco por la matriz genómica tiene un efecto importante sobre las confiabilidades ya que al

comparar el valor promedio de la confiabilidad de los HTP genéticos reportados para esta población (0.38)⁽¹⁷⁾ con el resultado de las confiabilidades de los valores genómicos (0.70), encontramos que la contribución por la inclusión de información genómica en la confiabilidad fue de 32 puntos, resultados similares a los reportados por VanRaden *et. al.*⁽²⁹⁾ quienes a partir de la información de 7,326 machos de raza Holstein encontraron un incremento en la confiabilidad de 33 puntos porcentuales cuando se adiciona información genómica a la evaluación.

Con el método convencional para obtener confiabilidades por arriba del 50% necesitamos una cantidad importante de información proveniente de la progenie y con la adición de genotipos podemos obtener confiabilidades moderadas con un número limitado de información de progenie o sin información de la misma⁽³¹⁾.

Este estudio demuestra que es posible incrementar la confiabilidad de las evaluaciones genéticas de características de baja heredabilidad, como el LCCS, en la población Holstein Mexicana bajo control de producción con lo que se puede mejorar la respuesta esperada a la selección sobre esta característica.

La estimación obtenida por la correlación entre los HTP Y las HTPG fue de 0.73, lo que si bien parece indicar que se están evaluando los mismos efectos, también demuestra que los animales a seleccionar serán diferentes si la selección se realiza con base en las HTPG en lugar de las HTP.

Las confiabilidades de las predicciones se incrementaron de manera importante al incluir la evaluación genómica, lo que se observa en la Figura 2 donde las confiabilidades de las HTP y las HTPG se encuentran distribuidas en partes diferentes de la Figura 2. Mientras para las HTP la mayor parte de las confiabilidades están entre 30 y 39 para las HTPG se encuentran entre 70 y 75.

Las HTP convencionales por año de nacimiento se encuentran por abajo de las HTPG con diferencias entre 0.5 y 2 puntos y se observa que ambas siguen el mismo patrón aunque las HTPG muestran que la disminución a partir del 2006 no es tan importante como se podría inferir de los resultados de las HTP. El incremento de la diferencia entre las HTP y las HTPG en animales más jóvenes probablemente se deba a que este tipo de animales cuenta con poca información de la progenie.

Conclusiones

Los resultados muestran que es posible incrementar la confiabilidad de las estimaciones del parámetro genético LCCS cuando se incluye la información genómica en aproximadamente 30 puntos comparado con la evaluación convencional. Se espera que con la adición continua de información genómica podamos mejorar la respuesta a la selección y tener ganancias genéticas mayores por el incremento esperado en las confiabilidades de las predicciones.

Cuadros

Cuadro 1. Número de animales eliminados por tener menos del 90% del valor del Illumina Genetrain Score con menos de 0.6.

Numero de SNP Inicial	Total de Animales Genotipados	Número de Animales Eliminados por <IGS	Número de Animales Dentro del Estudio
76,883	383	5	378
54,609	737	15	722
8,762	515	194	321

SNP= polimorfismo de un solo nucleótido; IGS= Illumina Genetrain Score.

Cuadro 2. Número de SNP eliminados por densidad de genotipado

Numero de SNP Inicial	SNPL	SNPM	SNPY	MAF	GENO	MF	Numero de SNP Final
76,883	99	13	78	81	4627	10827	61,158
54,609	20	13	19	116	3481	12633	38,327
8,762	548	0	1	6	669	793	6,745

SNPL=SNP no localizados dentro del mapa; SNPM= SNP mitocondriales; SNPY= SNP asociados al cromosoma Y; MAF= frecuencia del alelo menor al 0.05; GENO= genotipos perdidos >0.01; MF=monomórficos; SNP= polimorfismo de un solo nucleótido.

Cuadro 3. Estadísticas descriptivas para los valores genéticos y genómicos para conteo celular somático de 1361 animales.

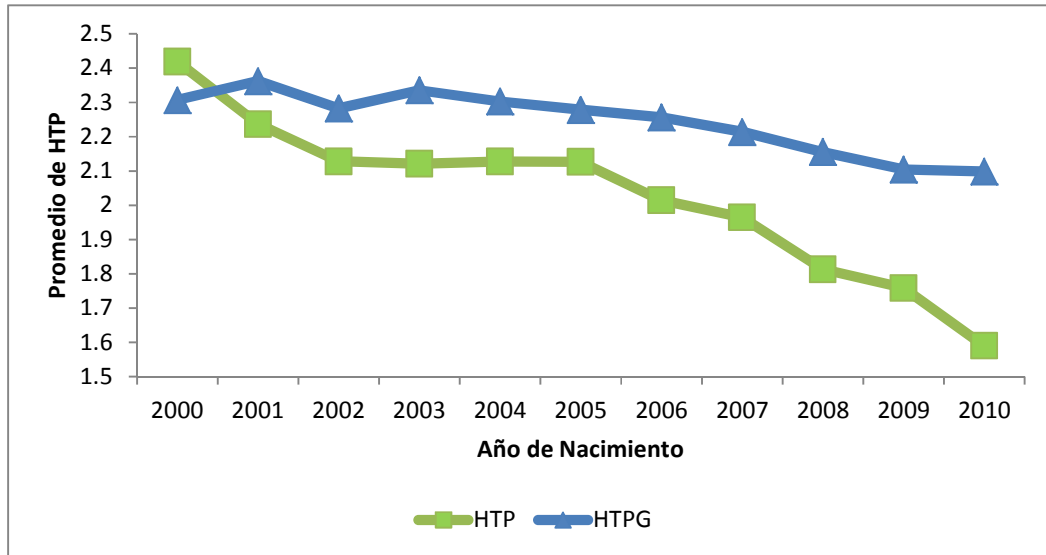
Estadístico	Media	D.E.	Mínimo	Máximo
VG	-0.28	0.27	-1.1	0.51
HTP	1.92	0.27	1.11	2.71
DLCCS	-0.34	0.91	-5.95	6.06
Conf	38.47	6.11	20.25	68.89
VG₁	-0.01	0.14	-0.37	0.59
HTP-G	2.21	0.14	1.85	2.8
Conf-G	70.61	1.95	62.76	83.42

VG=valores genéticos estimados utilizando BLUP; HTP= Habilidad de Trasmisión Predicha de los VG; DCCS= valores de-regresados a partir de los VG del promedio lineal de conteo celular somático; Conf=confiabilidad de los valores genéticos; VG₁= valores genómicos estimados utilizando BLUP genómico (GBLUP), HTPG= Habilidad de Trasmisión Predicha de los VG₁; ConfG= confiabilidad de los valores genómicos.

D.E.= Desviación estándar

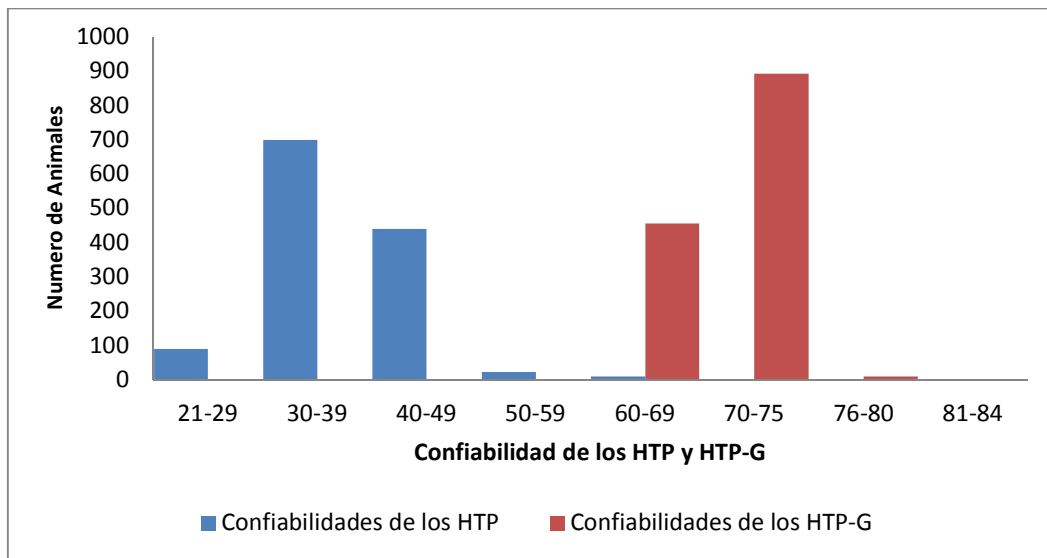
Figuras

Figura 1.- Promedio de las HTP y HTPG por año de nacimiento



HTP= Habilidad de Transmisión Predicha, valores estimados mediante la forma convencional; HTPG= Habilidad de Transmisión Predicha Genómica, valor estimado mediante la adición de la información genotípica.

Figura 2. Distribución de las confiabilidades de los HTP y HTPG en la población



HTP= Habilidad de Transmisión Predicha; HTPG= Habilidad de Transmisión Predicha Genómica

Referencias

1. Miglior F, Muir B L, Van Doormaal B J. Selection indices in Holstein cattle of various countries. *J. Dairy Sci.* 2005; (88):1255–1263.
2. Rupp R and Boichard D. Genetics of resistance to mastitis in dairy cattle. *Vet. Res.* 2003; (34):671–688. (doi:10.1051/vetres:2003020).
3. Rupp R, and Boichard D. Genetic parameters for clinical mastitis, somatic cell score, production, udder type traits, and milking ease in first lactation Holsteins. *J. Dairy Sci.* 1999; (82):2198–2204. (doi:10.3168/jds.S0022-0302(99)75465-2.)
4. Daetwyler HD, Schenkel FS, Sargolzaei M, Robinson JAB. A genome scan to detect quantitative trait loci for economically important traits in Holstein cattle using two methods and a dense single nucleotide polymorphism map. *J. Dairy Sci.* 2008; (91):3225–3236. (doi:10.3168/jds.2007-0333)
5. Hayes BJ, Bowman PJ, Chamberlain AJ, Goddard ME. Invited review: Genomic selection in dairy cattle: Progress and challenges. *J. Dairy Sci.* 2009;(92):433–443. (doi:10.3168/jds.2008-1646)
6. Goddard M. Genomic selection: Prediction of accuracy and maximization of long term response. *Genetics.* 2009; (2):245-57.
7. Olson KM, VanRaden PM, Tooker ME, Cooper TA. Differences among methods to validate genomic evaluations for dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 2011; (94) :5673–5682.
8. Luan T, Woolliams JA, Lien S, Kent M, Svendsen M, Meuwissen THE. The Accuracy of Genomic Selection in Norwegian Red Cattle Assessed by Cross-Validation. *Genetics.* 2009 (183);1119-1126

9. Meuwissen THE, Hayes BJ, Goddard ME. Prediction of Total Genetic Value Using Genome-Wide Dense Marker Maps. *Genetics*. 2001; (157):1819–1829.
10. Croiseau P, Guillaume F, Fritz S. Comparison of Genomic Selection Approaches in Brown Swiss within Intergenomics. *INTERBULL BULLETIN*. Cork, Ireland. 2012; (46):28 – 31.
11. VanRaden PM. Efficient methods to compute genomic predictions. *J. Dairy Sci*. 2008; (91):4414-4423.
12. Pryce JE, Arias J, Bowman PJ, Davis SR, Macdonald KA, Waghorn GC, Wales WJ, Williams YJ, Spelman RJ, Hayes BJ. Accuracy of genomic predictions of residual feed intake and 250-day body weight in growing heifers using 625,000 single nucleotide polymorphism markers. *J. Dairy Sci*. 2011; (95):2108–2119
13. Erbe M, Hayes BJ, Matukumalli LK, Goswami S, Bowman PJ, Reich CM, Mason BA, Goddard ME. Improving accuracy of genomic predictions within and between dairy cattle breeds with imputed high-density single nucleotide polymorphism panels. *J. Dairy Sci*. 2012; (95):4114–4129.
14. Boichard D, Chung H, Dasonneville R, David X, Eggen A, Fritz S, Gietzen KJ, Hayes BJ, Lawley CT, Sonstegard TS, Van Tassell CP, VanRaden PM, Viaud-Martinez KA, Wiggans GR. Design of a Bovine Low-Density SNP Array Optimized for Imputation. *PLOS ONE*. 2012; 7(3):e34130 Disponible: <http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0034130&representation=PDF> Consultado: 13 Ene, 2014.

15. Browning BL, Browning SR. A unified approach to genotype imputation and haplotype phase inference for large data sets of trios and unrelated individuals. *Am. J. Hum. Genet.* 2009; (84):210–223
16. Garrick DJ, Taylor JF, Fernando RL. Deregressing estimated breeding values and weighting information for genomic regression analyses. *Genetics Selection Evolution.* 2009, (41):55 Disponible en: <http://www.gsejournal.org/content/41/1/55>
17. Ceron RG, Ruiz LFJ, Vásquez PCG, Arechavaleta VME. Estimación De Valores Genéticos Para Conteo Celular Somático En Ganado Holstein De México De Registro Mediante Un Modelo De Repetibilidad. *Rev Mex Cienc Pecu.* [en preparación] 2014.
18. SAS. Institute, Inc. *SAS/STAT Users Guide*, version 9.2 ed. Cary, North Carolina, USA: SAS Institute Inc., 2008.
19. Wiggans GR, Sonstegard TS, VanRaden PM, Matukumalli LK, Schnabel RD, Taylor JF, Schenkel FS, Van Tassell CP. Selection of single-nucleotide polymorphisms and quality of genotypes used in genomic evaluation of dairy cattle in the United States and Canada. *J. Dairy Sci.* 2009 (92):3431–3436
20. Purcell S, Neale B, Brown TK, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PIW, Daly MJ, Sham PC. PLINK: a toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis. *American Journal of Human Genetics*, 2007; (81)
21. Bolormaa S, Pryce JE, Kemper K, Savin K, Hayes BJ, Barendse W, Zhang Y, Reich CN, Mason BA, Bunch RJ, Harrison BE, Reverter A, Herd RM, Tier B, Graser HU, Goddard ME. Accuracy of prediction of genomic breeding

- values for residual feed intake and carcass and meat quality traits in *Bos taurus*, *Bos indicus*, and composite beef cattle. J ANIM SCI. 2013; 91 (7) : 3088-3104
22. Gao H, Christensen OF, Madsen P, Nielsen US, Zhang Y, Lund MS, Su G. Comparison on genomic predictions using three GBLUP methods and two single-step blending methods in the Nordic Holstein population Genet Sel Evol. 2012;(6):44. (doi: 10.1186/1297-9686-44-8)
23. Gilmour AR, Gogel BJ, Cullis RR, Thompson R. ASReml User Guide Release 3.0 VSN International LTD, UK, 2009.
24. Hayes JB, Bowman JP, Chamberlain CA, Verbyla K, Goddard EM. Accuracy of genomic breeding values in multi-breed dairy cattle populations. Genetic Selection Evolution. 2009: 41-51.
25. Morales VP. El Contraste de Medias. 1ra ed. Madrid. España. 2008; 8-9
Disponible:
<http://www.upcomillas.es/personal/peter/estadisticabasica/ContrasteDeMedias.pdf>. Consultado 5 Feb, 2014.
26. Sullivan PG, Zumbach B, Durr JW, Jakobsen JH. International genomic evaluations for young bulls. Presented at Interbull Meeting, Stavanger, Norway, 2011; 26-28
27. AIPL. Description of National Genetic Evaluation Systems. Interbull-Form GENO USA, 2010. Disponible:
http://aipl.arsusda.gov/reference/Form_GE_SCS_1008.pdf Consultado: 15 Ene, 2014.

28. Duchemin SI, Colombani C, Legarra A, Baloché G, Larroque H, Astruc JM, Barillet F, Granié CR, Manfredi E. Genomic selection in the French Lacaune dairy sheep breed. *J. Dairy Sci.* 2012; (95):2723–2733
29. VanRaden, PM, Tooker ME, Cole JB. Can you believe those genomic evaluations for young bulls? USDA Animal Research Service. 2008. Disponible http://aipl.arsusda.gov/reference/genomic_comparison_yng_0901.htm. Consultado 15 Ene, 2014.
30. Hayes BJ, Bowman, PJ, Chamberlain AJ, Goddard ME. Invited review: Genomic selection in dairy cattle: progress and challenges. *J. Dairy Sci.* 2009; (92) 433–443.

VI. DISCUSIÓN GENERAL

La selección actual del ganado lechero está cambiando, los valores genéticos con confiabilidades altas pueden ser obtenidos a principios de la vida animal utilizando la selección genómica, sin necesidad de tener información fenotípica o proveniente de la familia. Por lo tanto, los programas genómicos tienen el potencial de superar las ganancias genéticas de los enfoques convencionales.

La selección de madres de sementales podrá cambiar radicalmente, ya que al nacimiento de una ternera se puede disponer de un índice genético con mayor o igual confiabilidad que el obtenido en la segunda lactación. La elección más precisa de madres de sementales permitirá además ampliar el rango de familias a considerar al no tener que replicar la elección de animales dentro de familia.

Por otro lado, los toros podrán alcanzar mayores confiabilidades con su primera camada de hijas porque a la información que aportan las hijas se añadirá a la información que aporta el genotipo del toro. El incremento de la confiabilidad permitirá incrementar el peso relativo de características como el LCCS en los índices de selección. ⁽²⁷⁾

Como mencionaron Pryce y Daetwyler ⁽³⁹⁾, una de las limitantes del uso de la genómica es su costo. Los resultados de este trabajo permiten concluir que los costos de la implementación de la información genómica en las evaluaciones nacionales será menor al previsto ya que la alta confiabilidad de la imputación

encontrada (>92%) para los animales genotipados a bajas densidades permitirá utilizar a la genómica de manera más generalizada, disminuyendo con esto los costos e incrementando la posibilidad de contar con un mayor número de genotipos disponibles y la posibilidad de incrementar la precisión de las evaluaciones genómicas ^(40, 41).

Los resultados de la imputación realizada para este trabajo fueron similares a los obtenidos en una población Holstein de Francia por Dassonneville *et. al*, ⁽⁴²⁾ quienes en su trabajo de imputación utilizando una metodología similar a la presentada en este trabajo con 3,071 animales como referencia y 966 animales como validación obtuvieron confiabilidades del 93% en la imputación. Concluyeron que los chips de baja densidad son una herramienta alternativa que reduce los costos de genotipado permitiendo la determinación del genotipo de más animales y que pueden ser utilizados para la preselección de los animales jóvenes y como opción interesante para la selección genómica a gran escala de las hembras.

Por otro lado, la información aquí reportada sugiere un progreso genético significativo en el mejoramiento de LCCS en el ganado Holstein de México, ya que el patrón de comportamiento genético promedio por año de nacimiento de los HTPG y HTP para LCCS muestran una disminución a través de los años. Esta mejora implica que se han disminuido los casos de mastitis en el ganado lechero por su correlación con LCCS ⁽⁴³⁾ y en consecuencia se ha contribuido al incremento de la producción de leche.

Este patrón puede deberse a que gran parte de los ganaderos seleccionan con base en Kg de leche, característica que presenta una correlación negativa con LCCS ⁽⁴⁴⁾ y con base en índices de selección de características múltiples como el TPI que incorpora características de producción, salud, tipo y longevidad que permiten identificar animales superiores que posean la mejor combinación de características con pesos específicos.

Las técnicas biotecnológicas como la inseminación artificial y la transferencia de embriones en conjunto con la información genómica podrían incrementar el avance genético hasta en un 60% ya que se pone a disposición de los ganaderos gametos de animales de alto valor genético y permite una mejor distribución y dispersión de éstos dentro de las poblaciones ⁽⁴⁴⁾. König *et. al.* ⁽⁴⁶⁾ adicionalmente, hacen prever una reducción de costos de selección de aproximadamente 22.4% cuando es comparado con la prueba de progenie convencional ya que acorta el intervalo generacional y el tiempo de retorno de inversión por el incremento en la confiabilidad debida a la progenie.

En este trabajo se observó que las confiabilidades de las predicciones de los valores genéticos de LCCS se incrementaron en promedio 32 puntos para llegar al 70% cuando se adicionó la información genómica al LCCS. Lo anterior no obstante los animales genotipados fueron mayoritariamente hembras.

La inclusión de genotipos de hembras, planteó un problema al inicio del trabajo, ya que se esperaba que para ver un beneficio palpable por la inclusión de la

información genómica ésta debería provenir de animales con confiabilidades de evaluación altas (sementales). Los resultados de este trabajo prueban lo propuesto por McHugh *et. al.* ⁽⁴⁷⁾ quienes mediante estudios de simulación propusieron que la inclusión de información genómica de animales con precisiones bajas de evaluación (hembras) sería de utilidad porque al incrementar la precisión de la evaluación de éstas se incrementaría la tasa de ganancia genética, en comparación con un programa convencional de selección BLUP, con el beneficio colateral de una disminución del intervalo generacional de machos.

Otro beneficio adicional de los resultados de este trabajo utilizando hembras emana de la mejora en el proceso de selección de las madres de sementales, quienes podrán ser elegidas de poblaciones más diversas sin disminuir el diferencial de selección o la precisión de los animales seleccionados, pero en las que se podrá disminuir la consanguinidad esperada de la utilización de sus hijos como lo reportado por Pryce *et. al.*, ⁽⁴⁸⁾ y Mc Hugh *et. al.*, ⁽⁴⁷⁾.

Finalmente, es importante mencionar que se ha reportado que utilizando información genómica, la respuesta a la selección se podría duplicar por año y que se podría obtener una reducción del costo de selección del 92% cuando se comparara la selección genómica con el esquema convencional de selección ⁽²⁵⁾.

VII. CONCLUSIONES GENERALES

La adición de la información genómica a las evaluaciones genéticas aumenta las confiabilidades de las predicciones de los HTP para LCCS, pudiendo incorporar la información tanto de machos como de hembras.

Es recomendable genotipar hembras para reforzar los programas de selección orientados a mejorar la salud de la glándula mamaria a través del CCS.

La industria del ganado lechero debe optimizar el uso de esta nueva información para maximizar la ganancia genética y la competitividad internacional ya que el mejoramiento genético es permanente y se dispersará a toda la población.

VIII. REFERENCIAS GENERALES

1. Dohoo IR, Meek AH. Somatic Cell Counts in Bovine Milk. *Can. Vet. J.* 1982; (23): 119-132
2. Heeschen WH. Somatic Cells in Milk Aspects of Quality, Hygiene, and Mastitis Control. *Int. Dairy Fed.* 1983; (18):9.
3. Organismo Nacional de Normalización del Cofocalec. Proyecto de Norma Mexicana. PROY-NMX-F-700-COFOCALEC-2012 SISTEMA Producto Leche–Alimento–Lácteo–Leche Cruda de Vaca – Especificaciones Fisicoquímicas, Sanitarias y Métodos de Prueba. 2012. Disponible en <http://www.canilec.org.mx/Circulares%202012/93del12/PROY-NMX-F-700-COFOCALEC-2012%20110212.pdf> Consultado 24 Mar. 2014.
4. Berning LM, Shook GE. Interlaboratory Collaborative Study on the Kjeldahl Reference Determination in Cows According to ISO 8968. *Dairy Sustainability Bulletin.* 2002; (75):1810–1818.
5. Romero AT. Situación actual de la mastitis en México. *Dpto. Producción Animal, FMVZ-UNAM. México D. F.* 2004; 122-134
6. Luttinen A, Juga J, Genetic relationship between milk yield, somatic cell count, mastitis, milkability and leakage in Finnish dairy cattle, *Interbull, Bulletin.* 1997; (15): 78–83.
7. Pösö J, Mäntysaari AE, Relationship between clinical mastitis, somatic cell score, and production for first three lactations of Finnish Ayrshire, *J. Dairy Sci.* 1996; (79): 1284–1291.

8. Reichmuth J, Zeidler H, Toile A, Heeschen W. The Influence of Subclinical Mastitis on Milk Production in Cows. *Tierarztl. Wschr.* 1970; 83 (2):26-30.
9. Raubertas RF, Shook GE. Relationship Between Lactation Measures of Somatic Cell Concentration and Milk Yields. *J Dairy Sci.* 2002; (65):419-425.
10. Barnouin J, Chassagne M, Bazin S, Boichard D, Management Practices from Questionnaire Surveys in Herds with Very Low Somatic Cell Score Through a National Mastitis Program in France, *Journal of Dairy Science*, 2004; 87 (11): 3989-3999
11. Haas Y, Ouweltjes W, Napel J, Windig JJ, Jong G. Alternative Somatic Cell Count Traits as Mastitis Indicators for Genetic Selection. *J. Dairy Sci.* 2008; (91):2501–2511 doi:10.3168/jds.2007-0459
12. Ober U, Erbe M, Long N, Porcu E, Schlather M, Simianer H. Predicting Genetic Values: A Kernel-Based Best Linear Unbiased Prediction With Genomic Data, *Genetics.* 2011; (188): 695-708.
13. Robinson JAB, Chesnais JP. Application of the animal model on a national basis to the evaluation of Canadian livestock. *Animal Model Workshop. J Dairy Sci.* 1989; 71 (2): 70-78.
14. Valencia PM, Obtención del Valor Genético Predicho en Animales Incluyendo el Efecto del Medio Ambiente Permanente. *Acta Universitaria Guanajuato.* 2003; (003): 47-56.
15. Goddard ME y Hayes BJ. Genomic selection. *J. Anim. Breed. Genet.* 2007; (124): 323–330.
16. Van Vleck, D., Pollak, J. and Oltenacu, B., (1987). *Genetics for the animal sciences.* W.H. Freeman and Company, USA, p 230.

17. Georges M, Nielsen D, Mackinnon M, Mishra A, Okimoto R, Pasquino AT, Sargeant LS, Sorensen A, Steele MR, Zhao X, Womack JE, Hoeschele I. Mapping Quantitative Trait Loci Controlling Milk Production in Dairy Cattle by Exploiting Progeny Testing. *J. Dairy Sci.* 1995; (139): 907-920
18. Lande R y Thompson R. Efficiency of Marker-Assisted Selection in the Improvement of Quantitative Traits. *Genetics Society of America.* 1989; (124):743-756.
19. Dekkers JCM, Commercial Application of Marker and Gene-Assisted Selection in Livestock: Strategies and Lessons. *J. Anim. Sci.* 2004; (82): 313-328
20. Huiying L, Zhang Q, Zhang Y. Relative efficiency of marker assisted selection when marker and QTL are incompletely linked. *Chin. Sci. Bull.* 2001; (46): 2058-2063
21. Meuwissen THE, Hayes BJ, Goddard ME. Prediction of Total Genetic Value Using Genome-Wide Dense Marker Maps. *Genetics.* 2001; (157):1819–1829
22. Goddard ME, Genomic Selection: Prediction of Accuracy and Maximisation of Long Term Response. *J. Anim. Sci.* 2009; (136):245-257
23. Gianola D, Fernando RL, Stella A. Genomic-Assisted Prediction of Genetic Value with Semiparametric Procedures. *Genetics.* 2006; (173):1761-1776
24. Calus MPL, Meuwissen THE, Roos APW, Veerkamp RF. Accuracy of Genomic Selection Using Different Methods to Define Haplotypes. *J. Dairy Sci.* 2008; (178):553-561

25. Schaeffer LR. Strategies for Applying Genome-Wide Selection in Dairy Cattle. *J. Anim. Breed.* 2006; (123):218-223
26. Dekkers JCM, Prediction of Response to Marker-Assisted and Genomic Selection Using Selection Index Theory. *J. Anim. Breed.* 2007; (124):331-341.
27. VanRaden PM, VanTassell CP, Wiggans GR, Sonstegard TS, Schnabel RD, Taylor JF, Schenkel FS, Invited Review: Reliability of Genomic Predictions for North American Holstein Bulls. *J. Dairy Sci.* 2009; (74):2737-2746.
28. Hayes BJ, Bowman PJ, Chamberlain AC, Goddard ME. Genomic Selection in Dairy Cattle: Progress and Challenges. *J. Dairy Sci.* 2009;(92):433-443
29. VanRaden PM, Sullivan GP. International genomic evaluation methods for dairy cattle. *Genetic Selection Evolution.* 2010; 42:7 Disponible <http://www.gsejournal.org/content/pdf/1297-9686-42-7.pdf> Consultado 08 Jul, 2013.
30. Dekkers JCM. Animal genomics and genomic selection. Adapting Animal Production to Changes for a Growing Human Population. 2010 Presented at the International Conference, Lleida. Disponible: <http://www.ans.iastate.edu/section/Ensminger/Spain/Proceedings.pdf> Consultado: 1, Mar. 2014.
31. Calus MPL. Genomic breeding value prediction: methods and procedures. *Animal.* 2009; 1-8
32. Legarra A, Granié RC, Croiseauz P, Guillaumex F, Fritz S, Ducrocqz V. Aptitude of Bayesian Lasso for genomic selection. ANR project AMASGEN.

2010. Disponible
<http://www.kongressband.de/wcgalp2010/assets/pdf/0118.pdf> Consultado
29 Ene. 2014.
33. Croiseau P, Guillaume F, Fritz S. Comparison of Genomic Selection Approaches in Brown Swiss within Intergenomics. INTERBULL BULLETIN. Cork, Ireland. 2012; (46):28 – 31.
34. Misztal I, Legarra A, Aguilar I. Computing procedures for genetic evaluation including phenotypic, full pedigree and genomic information. J. Dairy Sci. 2009; (92):4648–4655.
35. Legarra A, Aguilar I, Misztal I. A relationship matrix including full pedigree and genomic information. J Dairy Sci 2009; (92):4656-4663
36. Christensen OF, Lund MS. Genomic predictions when some are not genotyped. Genet Sel Evol. 2010 (42):2.
37. Ochoa PG. Mejoramiento Genético del Ganado Bovino Productor de Leche. Ciencia Veterinaria. 1991;(5): 77-78 Disponible:
<http://www.fmvz.unam.mx/fmvz/cienciavet/revistas/CvVol5/CVv5c4.pdf>
Consultado: 28 May, 2013.
38. Meuwissen THE, Goddard ME. The Use of Marker Haplotypes in Animal Breeding Schemes. Genet. Sel. Evol. 1996; (28):161-176.
39. Pryce JE, Daetwyler HD. Designing dairy cattle breeding schemes under genomic selection: a review of international research. Animal Production Science. 2012; (52): 107–114.

40. Browning BL, Browning SR. A unified approach to genotype imputation and haplotype phase inference for large data sets of trios and unrelated individuals. *Am. J. Hum. Genet.* 2009; (84):210–223
41. Daetwyler HD, Wiggans GR, Hayes BJ, Woolliams JA, Goddard ME. Imputation of missing genotypes from sparse to high density using long-range phasing. *Genetics.* 2011; (189): 317-327.
42. Dasonneville R, Fritz S, Ducrocq V, Boichard D. Short communication: Imputation performances of 3 low-density marker panels in beef and dairy cattle. *J Dairy Sci.* 2012; 95(7):4136-40.
43. Dechow CD, Rogers GW, Cooper JB, Phelps MI, Mosholder AL. Milk, fat, protein, somatic cell score, and days open among Holstein, Brown Swiss, and their crosses. *Journal of Dairy Science,* 2007; (90): 3542–3549.
44. Al-Seaf A, Keown JF, Van Vleck LD. Genetic Parameters for Yield Traits of Cows Treated or Not Treated with Bovine Somatotropin. *J. Dairy Sci.* 2007; (90):501–506
45. Sitzenstock F, Ytournal F, Sharifi AR, Caverio D, Täubert H, Preisinger R, Simianer H. Efficiency of genomic selection in an established commercial layer breeding program. *Genetics Selection Evolution* 2013, (45):29
46. König S, Simianer H, Willam A. Economic evaluation of genomic breeding programs. *J. Dairy Sci.* 2008 (92):382–391.
47. Mc Hugh N, Meuwissen THE, Cromie AR, Sonesson AK. Use of female information in dairy cattle breeding programs. *J. Dairy Sci.* 2011; (94): 4109-4118.

48. Pryce JE, Hayes BJ, Goddard ME. Genotyping dairy females can improve the reliability of genomic selection for young bulls and heifers and provide farmers with new management tools. 2012. Disponible: http://www.icar.org/cork_2012/Manuscripts/Published/Pryce%202.pdf
Consultado: 01 Feb. 2014.