

N.º 201
201



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina Veterinaria
y Zootecnia

APLICACION DE UN METODO REPRODUCTIVO Y UN SIS-
TEMA GENETICO PARA RATONES ENDOGAMICOS EN EL
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMEDICAS, UNAM

T E S I S
Que para obtener el Titulo de
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
p r e s e n t a
SERGIO RAMIREZ SILVA



Asesor: MVZ CIRO LOMELI Y FLORES

México, D. F.

1992

TESIS CON
FOLIA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

INDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCION.....	4
MATERIAL Y METODO	
Animales.....	11
Alojamiento.....	11
Manejo Reproductivo Poligámico Intensivo.....	11
- Esquema de Sistema reproductivo Poligámico Intensivo.....	12
Sistema Genético.....	13
- Esquema del Sistema Consanguíneo en línea única.....	13
Organización de las colonias de crianza.....	14
- Esquema de la Organización de las colonias de crianza.....	14
-Colonia de Fundación.....	14
-Colonia de Expansión.....	15
-Colonia de Producción.....	16
Identificación y Registro.....	17
- Figura 4: Código de identificación de los animales.....	18
- Figura 5: Tarjetas de jaula.....	18
- Figura 6: Esquema del proceso llevado para la identificación y registro de los animales.....	19
- Figura 7: Hoja de datos para el Registro del Análisis del Rendimiento reproductivo.....	21
- Figura 8: Hoja de datos del Resumen del Rendimiento reproductivo.....	22
Método Reproductivo (IER).....	23
Análisis Estadístico.....	23
RESULTADOS Y DISCUSION	
Colonia de Fundación.....	25
Colonia de Expansión.....	26
Colonia de Producción.....	26
a) % de Fertilidad.....	28
- Cuadro 1: Número de hembras apareadas y hembras gestantes.....	31
- Cuadro 2: % de Fertilidad.....	32
- Gráfica 1: % de Fertilidad.....	33
b) Número de partos promedio/hembra en 25 semanas y vida reproductiva.....	34
- Cuadro 3: Número de partos/hembra en 25 semanas.....	36
- Gráfica 2: Número de partos/hembra en 25 semanas.....	37
c) Estros Post-Parto.....	38
- Cuadro 4: % de Estros post-parto fértiles.....	40
- Gráfica 3: % de Estros post-parto fértiles.....	41
d) Crias Nacidas por parto.....	42
- Cuadro 5: Crias nacidas y crias nacidas/parto.....	44
- Gráfica 4: Número de crias nacidas/parto.....	45
g) Crias destetadas por hembra.....	46
- Cuadro 6: Crias destetadas y Crias destetadas por hembra.....	47
- Gráfica 5: Número de crias destetadas por hembra.....	48

h) Índice de Eficiencia reproductiva (IER) y % de Mortalidad.....	49
- Cuadro 7: % de Mortalidad.....	51
- Gráfica 6: % de Mortalidad.....	52
- Cuadro 8: Índice de Eficiencia reproductiva.....	53
- Gráfica 7: Índice de Eficiencia reproductiva.....	54
- Cuadro 9: Resumen de los cuadros 2-8.....	55
- Cuadro 14: Análisis estadístico del IER y % de Mortalidad: Efectos Globales.....	56
- Cuadro 15: Análisis estadístico del IER y % de Mortalidad: Efectos Sencillos (cepa y ciclo).....	57
- Cuadro 16: Análisis estadístico del IER: Interacción cepa-ciclo.....	58
-Condiciones ambientales y efecto sobre el método....	59
CONCLUSIONES.....	60
APENDICE:	
- Cuadro 10: Número de partos.....	61
- Cuadro 11: Vida reproductiva.....	62
- Cuadro 12: Número de Estros Post-parto fértiles....	63
- Cuadro 13: Total de crías muertas.....	64
BIBLIOGRAFIA.....	65

RESUMEN

El Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, (UNAM), cuenta con un Bioterio de ratones que requiere satisfacer la alta demanda de la comunidad científica. En este trabajo se aplicó el método reproductivo poligámico intensivo y el sistema genético en línea simple en la colonia de Producción a fin de evaluar la capacidad de este manejo reproductivo para incrementar el número de animales disponibles para la investigación, sin afectar sus características genéticas. Este manejo reproductivo se aplicó a dos cepas endogámicas BALB/cAnN y C57BL/6J y a dos líneas endogámicas congénicas resistentes: C.3H-H-2^k y C.B6-H-2^b. Los parámetros que se utilizaron para la evaluación del método fueron: % de Fertilidad, Número de partos por hembra en 25 semanas, Número de Estros Post-Parto, Crias nacidas por parto, Crias destetadas por hembra, Índice de Eficiencia Reproductiva y % de Mortalidad. De todos ellos sólo El IER y el % de mortalidad se sometieron a un análisis de varianzas, ya que se considera son los parámetros más críticos para la evaluación del método.

Los resultados obtenidos mostraron que el método empleado permite incrementar el número de animales siendo más eficiente en la cepa BALB/cAnN y menos en la cepa C57BL/6J. Además, pudo observarse que el IER tiende a incrementarse a lo largo de los 5 ciclos reproductivos, siendo más relevante esta tendencia a partir del segundo ciclo reproductivo. El método mostró ser sumamente sensible a los cambios nutricionales a los que pudiesen someterse los animales, ya que consistentemente en todas las cepas el IER y el % de mortalidad se vieron afectados por un deterioro nutricional ocurrido en el cuarto ciclo de estudio.

Se concluye que el método reproductivo poligámico intensivo es adecuado para incrementar el número de ratones bajo las condiciones nutricionales y ambientales al que se encuentran estos animales en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM.

INTRODUCCION

El ratón de laboratorio que desciende del ratón doméstico común (Mus musculus) ha sido empleado desde la antigüedad por el hombre, en algunos casos para comprender su propia naturaleza a través del conocimiento de ellos, o bien, con fines prácticos para su beneficio inmediato (19, 23, 24, 31).

Con el nacimiento de las ciencias biomédicas en el siglo XVII se comenzó a dar énfasis al empleo de estos animales como sujetos de experimentación y es hasta el siglo XIX que su uso se extendió más ampliamente con investigadores como L. Pasteur, E. Behring, T. Smith, D. Bruce, Ronald, Ross, Ivan P. Pavlov entre otros. Durante éste periodo, la biología abandona los límites de una ciencia puramente descriptiva y entra al campo de la experimentación científica, creándose un hábitat nuevo y diferente para los ratones: el laboratorio. Es entonces cuando el hombre descubre la enorme utilidad de estos animales como sujetos de experimentación, por su fácil adaptación a dicho medio ambiente. (14, 15, 23, 24).

Paralelamente a los avances de la investigación científica surgió la necesidad de seleccionar a los animales de acuerdo al propósito de la investigación, lo cual conformó la identidad del ratón de laboratorio como un individuo seleccionado por características específicas, criado y mantenido en cautiverio. Durante este proceso los animales se fueron modifican

do o condicionando, quedando sometido el criterio de selección al sistema o evento por estudiarse.

Durante el transcurso de la crianza de estos animales en cautiverio se han alterado algunas de sus características, debido a influencias del medio ambiente así como al efecto de la selección y métodos de crianza (11, 14, 21,)

El incremento de la actividad científica, ha demandado la absoluta necesidad de disponer de material biológico idóneo, lo cual ha conducido al desarrollo de múltiples cepas de ratón (14,20) con una constitución genética, un status nutricional y de salud conocidos (14, 20, 34). Al respecto Clarence Cook Little en 1907 comenzó a investigar la herencia del color del pelo en ratones y es en 1911 cuando inicia el proceso de consanguinidad en ratones portadores de los genes Dilute (d), Brown, (b) y Non agouti (a) (ancestros de la actual cepa DBA). Asimismo Cook descubrió que cruzando en forma consanguínea a los animales lograba eliminar la gran diversidad genética de estos animales de laboratorio facilitándose notablemente su trabajo formando líneas o cepas de ratones con características definidas (9, 11, 25).

En el transcurso de los siguientes 10 a 15 años, Cook y otros investigadores como Leonel C. Strong, E. C. MacDowell iniciaron el desarrollo de las cepas endogámicas más comúnmente empleadas en la investigación científica biomédica.

Actualmente existe un enorme arsenal biológico con más de 1,250 cepas de ratones de por lo menos seis tipos genéticos como se muestra en la tabla 1.

TABLA 1
DIFERENTE NUMERO DE ESTIRPES, CEPAS Y VARIANTES GENETICAS
DE RATONES DISPONIBLES PARA LA INVESTIGACION CIENTIFICA
BIOMEDICA

Estirpes exogámicas (variación en el grado endogamia)	120 (más de 20 colonias/estirpe)
Cepas endogámicas	250
Cepas congénicas y endogámicas segregantes en:	
loci aloantigénicos	300
otros loci	300
Cepas endogámicas recombinantes	300 (25 establecidas)
Cepas con rearrreglos numéricos y estructurales en los cromosomas	120

Todos los números son valores aproximados basados en los informes de Festing (12).

En todas estas estirpes, los ratones se someten a un proceso de consanguinidad, es decir al apareamiento de individuos interrelacionados ancestralmente, que se cuantifica en términos de la probabilidad de que dos genes en cualquier locus sean idénticos por descendencia, es decir que sean la copia de uno de los genes portados por uno de los ancestros, índice que se denomina coeficiente de endogamia (F) (9,13). Así el coeficiente de endogamia expresa el grado de parentesco entre los progenitores y fue definido por primera vez por Wright en 1922 como la correlación entre gametos que se unen (9, 34).

Según lo acordado en el año de 1952 por el Comité of Standardized Genetic Nomenclature for Inbred Strains of Mice, se requiere que una cepa de ratón tenga un mínimo de 98.6% de coeficiente de endogamia para que pueda ser designada como cepa singénica, es decir, que en 20 generaciones de cruza entre hermanos carnales, el 98.6% de los genes que originalmente eran heterocigotos, ahora sean homocigotos (9, 12, 16, 23, 24, 25).

Son varias las características comunes a todas las cepas endogámicas de ratón, entre las que destacan principalmente la homocigosis y la isogenicidad. Una consecuencia indeseable de la consanguinidad es la depresión endogámica, es decir la reducción del valor fenotípico medio, mostrado por caracteres asociados con la capacidad reproductiva o con la eficiencia fisiológica como por ejemplo la eficiencia reproductiva, la velocidad de crecimiento etc.(11). Este fenómeno se debe a que la mayoría de los genes deletereos son recesivos y solo ejercen su efecto sobre el fenotipo en la condición homocigótica (9). La fuerza que puede oponer resistencia a esta tendencia es la selección (23). Aún cuando el incremento sustancial de la homocigosis ocurre durante las primeras generaciones del proceso de consanguinidad, la selección debe aplicarse en todas las generaciones debido a la aparición de mutaciones deletereas o indeseables (13).

La principal característica a seleccionar para poder perpetuar y propagar una estirpe endogámica es la capacidad reproductiva, para lo cual es indispensable evaluar continuamente los resultados del proceso reproductivo. Esto que parecería algo simple, resulta complejo y laborioso porque generalmente se trata de varias poblaciones cada una con cientos o miles de individuos. Además es indispensable conocer la eficiencia reproductiva de las cepas que se están desarrollando y/o mantenerlas para programar la producción y así satisfacer la demanda de animales destinada a la experimentación científica, establecer programas para la adquisición de insumos tales como alimento, equipo, etc.; definir las necesidades de espacios; distribuir las funciones y asignar responsabilidades al personal técnico y académico, etc.

En el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, existen varias cepas genéticamente definidas pertenecientes a diversos tipos genéticos (Tabla 2), y para satisfacer la demanda de animales de la comunidad científica de ésta Institución se requiere de la perpetuación y propagación de éstos animales a través de métodos y sistemas reproductivos y genéticos que les confieran las características fenotípicas y genotípicas que los hacen sujetos útiles de experimentación científica.

TABLA 2
RATONES USADOS EN EXPERIMENTACION CIENTIFICA EN EL IIB-UNAM

CEPA	TIPO GENETICO
BALB/cAnN BALB/cbyJ C57BL/6J C56BL/10J C3HeB/FeJ DBA/2J CBA/2J A/J	Singénico
B10.D2 H-2 ^d C.B6 H-2 ^b C.C3 H-2 ^k	Endogámicos Congénicos Resistentes
B10.A (2R)SgSnJ B10.D2 (R103)Eg B10.D2 (R107)Eg	Endogámicos Congénicos Recombinantes
nu/nu B6C3pJAM4 Híbridos F1 Híbridos F2 Retrocruzas CD1 C57BL/6 Y DOM	Mutantes Transgénicos (varias combinaciones) (varias combinaciones) (varias combinaciones) Exogámica Con Rearreglo Cromosómico

La hipótesis que se plantea en este trabajo es la suposición de que a través de la selección de las características reproductivas (IER), se puedan mantener líneas endogámicas.

Para ello se ha planteado como objetivo, analizar un método reproductivo que, acorde con las características biológicas de la especie, optimice su rendimiento y un sistema genético

que permita desarrollar y/o mantener a través del tiempo una constitución genética definida en grandes poblaciones de animales, para posteriormente evaluar las bondades de su aplicación en dos cepas endogámicas y dos líneas endogámicas congénicas resistentes durante cinco ciclos de producción.

MATERIAL Y METODO

Material:

1.- Animales: Se utilizó un total de 1,278 ratones (852 hembras y 426 machos) los cuales quedaron integrados entre las siguientes cepas:

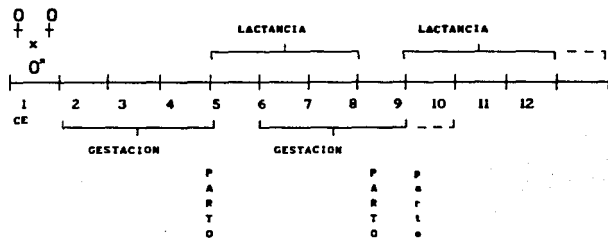
- a) Dos cepas singénicas endogámicas { BALB/cAnN
C57BL/6J (B6)
- b) Dos líneas endogámicas congénicas resistentes { BALB/c.C57BL/6J-H-2^b (C.B6)
BALB/c.C3H-H-2^k (C.C3H)

2.- Alojamiento: Los animales se alojaron en jaulas de polí-carbonato, con un área de piso de 375 cm² (8), con tapa tipo Cambridge de acero inoxidable y filtro de poliéster rígido tipo Kraft; el alimento se les proporcionó *ad libitum*, el agua potable se filtró por ósmosis reversible y acidificó a un pH de 2.5 (19,29,36). Las jaulas se alojaron en cuartos convencionales, con un sistema de ventilación de extracción forzada del aire, control de temperatura entre 18 y 26°C (27,33) y con control automático de los ciclos de luz y oscuridad; 12 y 12 horas, respectivamente (8,19).

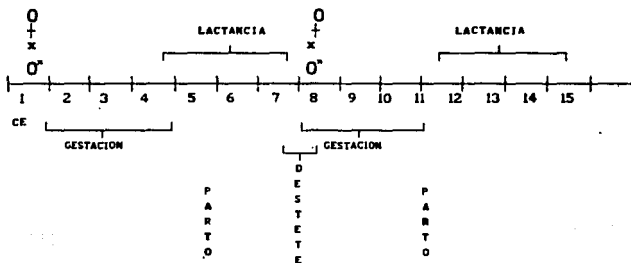
Método:

1.- Manejo Reproductivo Poligámico Intensivo: se refiere al apareo de un macho con dos hembras cuando alcanzan su madurez sexual (8-11 semanas según la cepa) los que permanecerán juntos durante toda su vida reproductiva (25 semanas) (6,19) aprovechando así el fenómeno del estro postparto en el que se espera que cuando menos el 50% de los estros sean fértiles. Las crías nacidas se retiraron a los 21 días de edad (11,19).

La figura 1, muestra el esquema general del sistema poligámico intensivo y el sistema monogámico no intensivo.



(a)



(b)

Figura 1: a) Sistema Poligámico Intensivo
b) Sistema Monogámico no Intensivo

2.- Sistema genético: Se propuso un sistema consanguíneo estrecho en línea única que conduzca a la endogamia, (figura 2) apareando individuos interrelacionados ancestralmente, (hermanos carnales). Todos los individuos de cualquier generación provinieron de una sola pareja de no más de 5 generaciones para reducir la variación normal y lograr la isogenicidad de los individuos de la misma cepa (11).

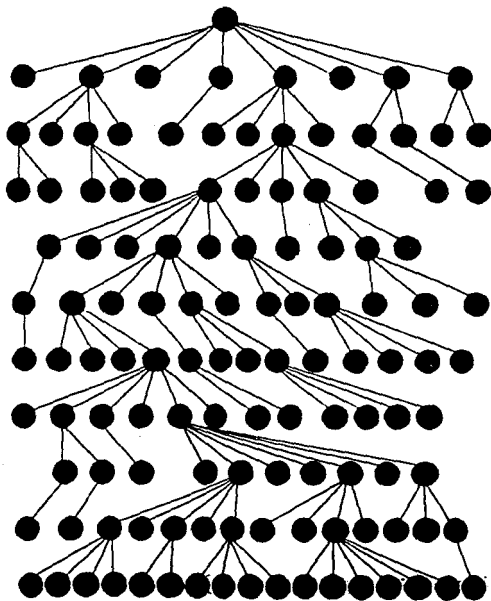


Figura 2: Sistema Consanguíneo en línea única.

3.- Organización de las colonias de Crianza: El sistema que se empleó para la crianza y mantenimiento de cepas endogámicas se realizó de acuerdo al esquema que se ilustra en la figura 3.

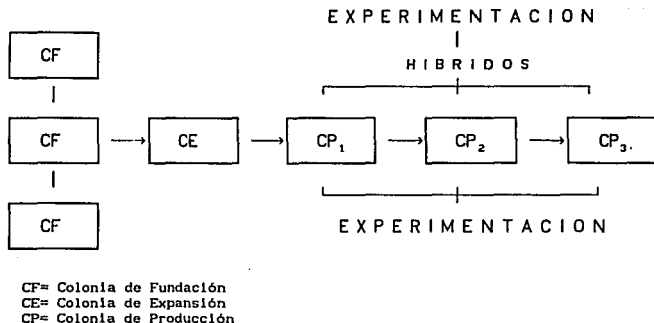


Figura 3: Organización general de las colonias de crianza.

1) La colonia de Fundación.

La colonia de fundación se define como el núcleo de animales con características fenotípicas definidas, que perpetúan a las siguientes generaciones de individuos con características similares, y con una constitución genética definida (24,25).

Esta colonia tuvo como finalidad la de proveer animales con las características adecuadas para la perpetuación de la cepa, establecer y mantener la colonia de expansión y proveer

a los animales para la fundación de otras colonias en otros lugares (10, 11, 12, 13, 16, 19, 20, 23).

Esta colonia se estableció a partir de el método monogámico intensivo, es decir un macho y una hembra se colocaron en una sola jaula y permanecieron juntos durante toda su vida reproductiva (6, 10, 11, 12, 14, 19). En general las cruzas se iniciaron cuando los animales alcanzaron su madurez sexual, que en términos generales tuvo un rango de variación de 8 a 10 semanas en el macho y 7 a 8 semanas en la hembra (6, 12, 16, 19, 20, 21). El periodo de gestación se asume que es de 21 días, con una lactancia de 21 días y un ciclo estral de 4 a 5 días (17, 23, 24).

II) Establecimiento de la colonia de expansión.

Esta colonia se formó a partir de los animales que se seleccionaron de la colonia de fundación y fue la que se encargó de proveer los animales, en cantidad suficiente y con el menor costo posible, para el establecimiento de la colonia de producción. Para la formación de ésta colonia se empleó el método poligámico intensivo, es decir la cruce de 2 hembras y un macho lo que permanecieron juntos durante toda su vida reproductiva. Las crías se alimentaron por las hembras en estado de lactación y se retiraron de la colonia al ser destetadas a los 21 días de edad. (17, 23, 24).

Para el control genético de esta colonia los individuos provenientes de la colonia de fundación y destinados a establecer la colonia de expansión, se cruzaron al azar, siempre

y cuando pertenecieran a la misma generación. (23, 24, 25).

La selección de los animales de la colonia fundadora para el establecimiento de la colonia de expansión en general sigue los siguientes lineamientos:

- Desde el punto de vista genético, la selección es al azar.
- Se seleccionan individuos cuyos progenitores hayan tenido índices de eficiencia reproductivos más altos.
- Se seleccionan individuos que no manifestaron signos clínicos de enfermedad y con mejor estado nutricional (11, 12, 13, 14, 16, 19, 22, 23, 25).

III) Establecimiento de la colonia de producción.

Esta colonia se formó a partir de animales procedentes de la colonia de expansión y su finalidad fue la de satisfacer la demanda de animales requerida para este estudio y otros fines de investigación.

El procedimiento que se ha empleado para el establecimiento de esta colonia es el conocido como "tráfico en un sólo sentido", propuesto por el Dr. Lane Peter y se basa en identificar a los animales de la colonia con colores verde, amarillo y rojo para la primera, segunda y tercera generación respectivamente. El máximo de generaciones en producción será de tres y los individuos se cruzan al azar siempre y cuando pertenezcan a la misma generación (23, 24, 25).

En este sistema propuesto por Lane, las hembras se aparean consecutivamente cada 4 semanas. En el presente trabajo el apareo consecutivo se realizó a partir del diseño de un calen

dario de numeración progresiva, en el cual los ciclos de producción se enumeraron progresivamente. Cada ciclo se dividió a su vez en 6 grupos (a-f) cada uno con un periodo de vida reproductiva de 25 semanas aproximadamente.

Con este sistema, se puede observar que mientras un grupo de hembras, por ejemplo las del grupo "a" del ciclo I, son separadas, un segundo grupo "a" del ciclo II inician su etapa reproductiva en la misma fecha en que fueron separadas las del grupo "a" del ciclo I. Así el número de animales se incrementa y se logra satisfacer la demanda de animales a partir de este flujo continuo de producción.

En este trabajo se empleo el método poligámico intensivo en la colonia de producción por no más de tres generaciones a fin de evitar la deriva génica.

4.- Identificación y Registro: Para la identificación de los animales se realizaron perforaciones en el pabellón auricular de acuerdo a un código preestablecido que se ilustra en la figura 4 (23, 24, 25)

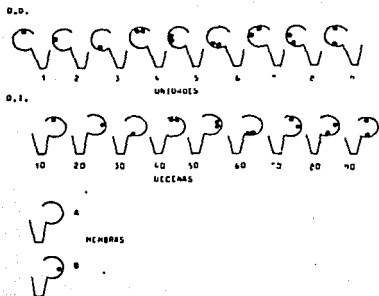


Figura 4: Código de Identificación mediante perforación del pabellón auricular. O.D. (oreja derecha); O.I. (oreja izquierda).

El registro de los datos obtenidos de cada animal en determinada etapa de la producción se realizó en tarjetas de jaula cuyo prototipo se ilustra en la figura 5.

♂ _____ CPA _____ CRZ _____
 ♀ _____ G.F. _____ F.A. _____

CPM.	F.N.	No.	†	F.	F.D.	♂	♀	P.P.	OBS.
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									

Figura 5: Tarjeta de Jaula

La información que se recopiló de éste estudio, se registró y analizó siguiendo el esquema propuesto en la figura 6.

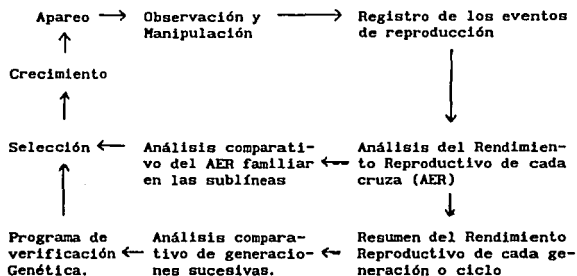


Figura 6

Para llevar a cabo este esquema, se desarrollaron sistemas de captación y análisis de los siguientes datos: Identificación del macho y de la hembra, Cepa, Generación filial, Número de cruces a la fecha del apareo, Número de hembras apareadas y gestantes, Número de partos, Número de estros post-parto, Crías nacidas y destetadas y vida reproductiva. Los parámetros que se utilizaron para la valoración del método fueron: % de Fertilidad, No. de partos por hembra en 25 semanas, No. de crías nacidas por parto, No. de crías destetadas por hembra, % de Estros post-partum fértiles (EPPF), Índice de Eficiencia Reproductiva, (IER) y % de Mortalidad desde el nacimiento al destete. Esta sistematización de la información

procedentes de las tarjetas de jaula en los registros de producción llamados Análisis de la Eficiencia reproductiva (Figura 7) y Resumen del rendimiento reproductivo (RRR: Figura 8) facilitó considerablemente el manejo de la información obtenida.

RESUMEN DEL RENDIMIENTO REPRODUCTIVO

CEPA _____

COLOMBIA _____

Fecha	Pd	AP	VR	P/H/25	CRN	CRD	% M	CR/P	CD/H/25	% EPPF

- Pd = Periodo
- AP = Hembras Apareadas
- VR = Vida Reproductiva
- X M = Porcentaje de Mortalidad
- CR/P = Crías por Parto
- CD/H/25 = Crías destetadas por hembra en 25 semanas
- P/H/25 = Partos por hembra en 25 semanas
- CRN = Crías nacidas
- CRD = Crías destetadas
- X EPPF = Porcentaje de Estros Post-Parto Fértiles

Figura 8: Hoja de datos para el Resumen del Rendimiento Reproductivo (RRR)

5.- Método Reproductivo: El método reproductivo fue el Índice de Eficiencia Reproductiva (IER), que se define como el número de animales destetados por semana por hembra y se calcula de la siguiente manera:

$$\text{IER} = \frac{\text{Número de animales destetados}}{\text{Vida reproductiva (días)}} \times 7$$

El efecto del método reproductivo adicionado al efecto genético se realizará a través de la selección/generación, de los animales con un IER más alto.

La vida reproductiva indica el período económicamente útil de la hembra, la cual permanece con el macho durante 25 semanas aproximadamente. Este parámetro se obtiene de restar la fecha del primer apareo de la fecha del último destete.

6.- Análisis Estadístico: Los resultados de IER y % de Mortalidad se analizaron de acuerdo con el modelo que se presenta a continuación:

$$Y_{1j} = \mu + C_1 + CI_j + (CCI)_{1j} + e_{(1j)}$$

donde:

Y_{1j} es la variable de respuesta IER y el % de mortalidad transformado ($\arccos \sqrt{p}$).

μ es la media general

C_1 es el efecto de la 1-ésima cepa ($i = \text{BALB/cAnN, C57BL/6J, C.B6 y C.C3}$)

CI_j es el efecto del j-ésimo ciclo ($j= 1, 2, 3, 4$ y 5 ciclos).

$(CCI)_{t,j}$ es el efecto de la interacción entre cepa y ciclo

e_{ik} es el error aleatorio NID que será evaluado por el método de cuadrados mínimos (35).

Los otros parámetros evaluados (% de fertilidad, No. de crías por parto, No. de crías destetadas/hembra y % de EPPF) se trataron por medio del sistema de estadística convencional: medias de tendencia central y medidas de dispersión (35).

RESULTADOS Y DISCUSION

La organización de las colonias de crianza, según el esquema propuesto por Peter Lane (23, 24, 25), consistente en el establecimiento de una Colonia Fundadora, una Colonia de Expansión y una Colonia de Producción, se aplicó por igual a los cuatro grupos de ratones estudiados: dos cepas endogámicas (BALB/cAnN y B6) y dos líneas endogámicas congénicas resistentes (C.B6-H-2^b y C.C3H-H-2^k).

Colonia de Fundación.

El sistema genético fue el de consanguinidad estrecha en línea única a través del apareo entre hermanos carnales y sólo excepcionalmente entre padres e hijos, de tal manera que todos los individuos de cualquier generación provinieron de ancestros comunes en no más de 5 generaciones además de que todos los individuos de la cepa descendieron de una sola pareja en la generación filial 1 para así lograr la isogenicidad y evitar la deriva génica.

En la colonia de fundación, la obtención de ratones se realizó empleando el método monogámico intensivo, es decir el apareamiento de un macho y una hembra los que quedaron juntos durante toda su vida reproductiva. De esta manera no sólo se logró la perpetuación de ésta colonia de una manera eficiente sino que también se logró conservar su alta calidad genotípica

(7), que es la característica más importante a conservar en esta colonia para así poder ofrecer cepas y líneas genéticamente definidas.

Colonia de Expansión

La colonia de expansión se formó a partir de individuos provenientes de la colonia de fundación los cuales se cruzaron entre sí siempre y cuando pertenecieran a la misma generación filial y no fueran hermanos carnales, para así enmascarar cualquier mutación no detectada y lograr la mayor homogeneidad fenotípica.

En la colonia de expansión a diferencia de la colonia de fundación, el método reproductivo empleado fue el poligámico intensivo en trío, es decir el apareamiento de un macho con dos hembras los que también permanecieron juntos durante toda su vida reproductiva (en una sola generación). Con el manejo poligámico se logró la multiplicación de la colonia de fundación de manera que se obtuvo la suficiente cantidad de animales necesaria para abastecer la demanda de animales requerida para fines de experimentación así como para la formación de la colonia de producción.

Colonia de Producción

La colonia de producción se estableció a partir de individuos provenientes de la colonia de expansión los cuales se cruzaron al azar, siempre y cuando pertenecieran a la misma ge-

neración filial y por un máximo de hasta 3 generaciones, según la demanda de animales para la experimentación.

El método evaluado en la colonia de producción fue el poligámico intensivo ya que el objetivo primordial era el lograr incrementar el número de animales necesarios para abastecer la gran demanda que la comunidad científica del Instituto de Investigaciones Biomédicas exige. Debido a que el mayor número de datos recolectados fueron los de la colonia de producción, se decidió aplicar el sistema de registro y evaluación en ellos para su análisis.

De los registros recuperados durante el presente estudio se muestran los que corresponden al número de hembras apareadas y gestantes (Cuadro 1), número de crías nacidas (Cuadro 5), número de crías destetadas (Cuadro 6), número de partos (Cuadro 10, Apéndice 1), vida reproductiva (Cuadro 11, Apéndice 1), Número de Estros Post-Partum fértiles (Cuadro 12, Apéndice 1) y número de crías muertas (Cuadro 13, Apéndice 1). Los parámetros que se estudiaron para la evaluación del método fueron: % de Fertilidad (Cuadro 2), Número de partos por hembra en 25 semanas (Cuadro 3), % de Estros Post-Parto Fértiles (Cuadro 4), Número de crías nacidas por parto (Cuadro 5), Número de crías destetadas por hembra productiva (Cuadro 6), % de Mortalidad (Cuadro 7) e Índice de Eficiencia Reproductiva (IER) (Cuadro 8).

Con respecto al número de hembras apareadas se puede observar que los valores no mantienen ninguna relación con el ciclo

que le antecede o con el ciclo inmediato posterior. Esto puede deberse a que el programa de producción se elaboró de acuerdo a la cantidad de animales experimentales demandados por la comunidad científica del Instituto y no en función del manejo del método reproductivo empleado. Cabe señalar, que los parámetros utilizados para la evaluación del manejo poligámico intensivo, permiten estandarizar la información de manera que sean independientes del número de animales con que se inició el estudio. Esto permite que los resultados y las conclusiones que se derivan de cada una de las cepas y líneas durante los cinco ciclos no se vean afectados por diferencias en el número de hembras con las que se inicia el trabajo.

a) **X de Fertilidad** (Hembras productivas)

Una comparación entre el total de hembras apareadas y gestantes (Cuadro 1) y el promedio del % de fertilidad durante los cinco ciclos reproductivos (Cuadro 9) muestra que para la línea C.B6- H-2^b de las 125 hembras apareadas sólo 96 quedaron gestantes lo cual representa un 78.73% de fertilidad durante los cinco ciclos analizados. Para la línea C.C3H-H-2^k de las 129 hembras apareadas sólo 117 quedaron gestantes rindiendo un 89.77% de fertilidad. Para las dos cepas endogámicas los porcentajes de fertilidad promedio fueron para BALB/cAnN de 93.08% (355 hembras apareadas con 332 gestantes) y para C57BL/6J de 83.73% (243 hembras apareadas y 203 gestantes). Trabajos realizados en los laboratorios Jackson sobre rendimientos reproductivos, reportan para BALB/cJ un 55.2% de fertilidad de un total

de 480 cruzas y para C57BL/6J un 75 % de fertilidad, de un total de 240 cruzas (22). Estos datos que se encuentran por debajo de los obtenidos en este trabajo, y que provienen de uno de los centros de mayor control de los manejos reproductivos, sugieren que el método empleado en este estudio es bastante adecuado al menos en su capacidad de incrementar el número de hembras gestantes respecto a otros métodos empleados. Un punto interesante a discutir es la tendencia en general que se observa del incremento en el % de fertilidad durante los tres primeros ciclos reproductivos y la disminución que se genera en los mismos en los dos últimos ciclos. Cabe mencionar que durante el cuarto ciclo reproductivo, los animales tuvieron un cambio brusco en la calidad nutricional del alimento de ahí que el decremento que se observa a partir del cuarto ciclo pueda deberse a esa nueva condición nutricional y no al manejo reproductivo empleado.

Otros estudios reportan un porcentaje de fertilidad entre 80-90% como parámetro normal para cepas endogámicas en cada ciclo reproductivo (1, 6, 11, 14, 23). En ambas cepas endogámicas congénicas resistentes (C.C3H-H-2^k y C.B6-H-2^b) se presentaron irregularidades en cuanto a que el porcentaje de fertilidad tuvo un rango muy amplio de valores que van de un 70 a un 100% en C.C3H-H-2^k y 65 a 88% en C.B6-H-2^b. Para las cepas endogámicas, se obtuvo en BALB/cAnN un porcentaje de fertilidad siempre mayor al 85% llegando en el segundo ciclo al 100% de fertilidad, mientras que en C57BL/6J se observa una fuerte caída en el último ciclo reproductivo (53%) y un valor máximo de 97% en el tercer ciclo. En general los resultados derivados de este

estudio caen dentro del rango de lo reportado. Además es importante señalar que la cepa BALB/cAnN es la que presentó mayor homogeneidad en el porcentaje de fertilidad a lo largo de los cinco ciclos a pesar de los cambios en las condiciones nutricionales y la que posiblemente responda mejor al manejo reproductivo.

CUADRO 1

NUMERO DE HEMBRAS APAREADAS Y HEMBRAS GESTANTES OBTENIDOS
CON EL MANEJO POLIGAMICO INTENSIVO EN LA COLONIA DE
PRODUCCION, DURANTE 5 CICLOS REPRODUCTIVOS

C E P A S

		ENDOGAMICAS				ENDOGAMICAS CONGENICAS RESISTENTE			
		BALB/canN		C57BL/6J		C.C3H-H-2 ^k		C.B6-H-2 ^j	
		H.AP	H.GE	H.AP	H.GE	H.AP	H.GE	H.AP	H.GE
c i c l o s	I	44	38	70	58	23	21	40	31
	II	64	64	46	43	34	33	32	21
	III	94	89	36	35	26	26	18	16
	IV	72	67	48	44	24	21	15	13
	V	81	74	43	23	22	16	20	15
total		355	332	243	203	129	117	125	96

H.AP (hembras apareadas)
H.GE (hembras gestantes)

CUADRO 2

EVALUACION DEL MANEJO REPRODUCTIVO POLIGAMICO INTENSIVO
EN LA COLONIA DE PRODUCCION:
% DE FERTILIDAD

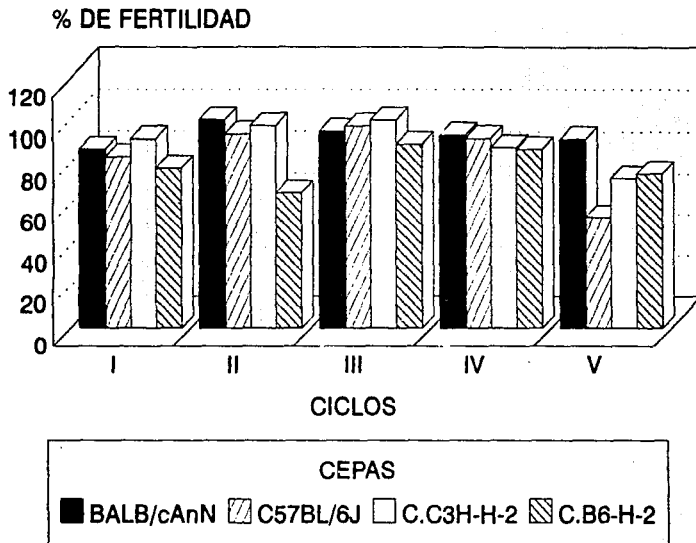
C E P A S

		ENDOGAMICAS		ENDOGAMICAS CONGENICAS RESISTENTES	
		BALB/cAnW	C57BL/6J	C. C3H-H-2 ^k	C. B6-M-2 ^b
c i c l o s	I	86.36 ^a	82.85	91.30	77.50
	II	100.00	93.47	97.33	65.62
	III	94.68	97.22	100.00	88.88
	IV	93.05	91.66	87.50	86.66
	V	91.35	53.48	72.72	75.00

^a Cada valor representa el % de Fertilidad obtenido.

$$\% \text{ de Fertilidad} = \frac{\text{No. de hembras gestantes}}{\text{No. de hembras apareadas}} \times 100$$

EVALUACIÓN DEL MANEJO REPRODUCTIVO POLIGÁMICO INTENSIVO EN LA COLONIA DE PRODUCCIÓN: % DE FERTILIDAD



b) No de partos promedio/hembra en 25 semanas y Vida reproductiva

El empleo del método poligámico intensivo utilizado en este estudio, permite asumir que del total de hembras apareadas, al menos en el 50% de ellas se obtendrían cruza post-parto fértiles, con lo cual el intervalo entre partos es de aproximadamente 3 semanas. Este intervalo puede prolongarse hasta por 5 semanas, de acuerdo a las observaciones realizadas por varios autores (30,32). Así pues, al reducir el intervalo entre partos, la hembra tendrá más posibilidades de presentar un mayor número de partos en un periodo de vida reproductiva menor, en comparación con una hembra que requiere de 10 a 12 meses para presentar 6 a 8 partos la cual a su vez corre la desventaja de que después del quinto parto el número de crías será menor y la crianza se vuelve muy irregular (1, 6, 12, 14, 16, 19, 20, 21, 23).

La vida reproductiva que comprende un periodo de crianza de 25 semanas aproximadamente (175 días) se discutirá paralelamente con la decisión del empleo del método intensivo.

Se decidió emplear el método intensivo a diferencia del no intensivo, ya que ofrece la ventaja de poder obtener una cantidad masiva de animales (1, 14, 17, 26), al aprovechar el fenómeno de estro post-partum. Respecto al número de partos promedio/hembra en 25 semanas que se obtuvieron en éste estudio (Cuadro 9) se encontraron valores de 4.84 ± 0.3 para la cepa BALB/cAnN, 4.74 ± 0.38 para C57BL/6J, 4.1 ± 0.6 para C.B6-H-2^b y 4.28 ± 0.52 para C.C3H-H-2^k. Reportes de otros estudios han sugerido que utilizando el método intensivo es posible llegar a

tener hasta 7 partos durante 25 semanas de prueba (aproximación que surge considerando que el 100% de las cruzas post-partum sean fértiles) en tanto que con el método discontinuo o no intensivo (en el que el macho y la hembra son separados después de cada ciclo reproductivo) la eficiencia de partos máximo para el mismo periodo y también con un % de EPPF del 100% es tan sólo de 4 partos (23, 24, 25). Por otro lado los laboratorios Jackson reportan un promedio de 4.7 partos por hembra en C57BL/6J y 4.6% en BALB/cJ para un periodo de vida reproductiva mayor a las 25 semanas (22), mientras que otros autores (12,14, 16, 18, 19, 25) han encontrado que en un lapso de 10-12 meses (40 a 50 semanas aproximadamente) de vida reproductiva la hembra podrá tener entre 6 y 8 camadas. Tomando en consideración ésta información y comparándola con los valores de partos por hembra en 25 semanas obtenidos en éste estudio (Cuadro 3) podemos decir que el manejo reproductivo seguido, funcionó bastante bien en cada uno de los ciclos reproductivos, ya que se obtuvieron mayores índices de partos por hembras estandarizando los valores a 25 semanas. Otro punto a discutir lo constituye el hecho de que no se observaron diferencias significativas en cuanto a la capacidad de las diferentes cepas utilizadas de responder mejor al número de partos producidos, ya que todas se encuentran con valores muy similares (Cuadro 3 y 9).

Otro hecho que se observa es que durante el primer ciclo reproductivo, en todas las cepas, el número de partos producidos por cada hembra fue menor y comenzó a incrementarse a partir del segundo ciclo reproductivo a partir del cual los valores fueron muy similares. Además no se muestra un efecto impor

tante en los partos producidos por el cambio en la calidad nutricional ocurrido durante el cuarto ciclo como ocurrió en el % de fertilidad.

CUADRO 3

EVALUACION DEL MANEJO REPRODUCTIVO POLIGAMICO INTENSIVO
EN LA COLONIA DE PRODUCCION:
NUMERO DE PARTOS POR HEMBRA EN 25 SEMANAS (P/H/25)

C E P A S

		ENDOGENICAS		ENDOGENICAS CONGENICAS RESISTENTES	
		BALB/cAnN	C57BL/6J	C.3H-H-2 ^k	C. B6-H-2 ^b
c i c L o s	I	3.8±0.2 ^a	3.7±0.5	3.2±0.3	3.1±0.4
	II	5.1±0.5	4.9±0.2	4.3±0.7	4.1±0.5
	III	5.3±0.2	4.7±0.1	4.6±0.7	4.7±0.4
	IV	4.9±0.3	5.2±0.6	3.8±0.7	4.8±0.7
	V	5.1±0.3	5.2±0.5	4.6±0.6	4.7±0.6

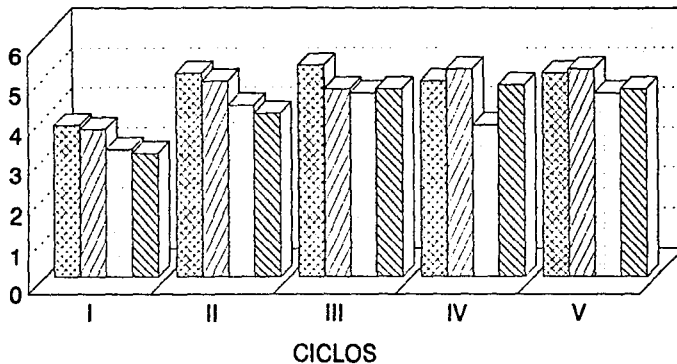
^aCada valor representa el promedio del número de partos por hembra estandarizado a 25 semanas ± la desviación estándar

$$\text{Partos/hembra/25 sem.} = \frac{\text{No. promedio de partos/hembra}}{\text{Promedio de Vida reproductiva}} \times 175$$

EVALUACIÓN DEL MANEJO REPRODUCTIVO POLIGÁMICO INTENSIVO EN LA COLONIA DE PRODUCCIÓN.

PARTOS POR HEMBRA EN 25 SEMANAS

PARTOS/HEMBRA/25



CEPAS

■ BALB/cAnN ■ C57BL/6J □ C.C3H-H-2 ■ C.B6-H-2

c) Estros Post-Parto

La cruce post-parto permite que coincidan el tiempo de gestación y la lactancia (1, 2, 12, 14, 19, 21, 23, 30) de manera que las hembras pueden aparearse inmediatamente después del parto. Esta cruce que se logra empleando el método intensivo (continuo) permite mejorar el periodo de vida reproductiva. Así pues los estros post-parto constituyen otro parámetro de evaluación del método.

Los resultados de estro post-parto obtenidos indican un porcentaje promedio, para los cinco ciclos reproductivos, de estros post-parto fértiles (EPPF) de: 51.0 ± 8.5 para C57BL/6J; 49.4 ± 6 para la cepa BALB/cAnN; 39.4 ± 10.7 para C.C3H H-2^k y 35.3 ± 10.7 para C.B6 H-2^b.

Al comparar el promedio de partos/hembra en C57BL/6J (4.74) con el número promedio de estros post-parto fértiles (51%), (Cuadro 9) se puede observar que de cada 4.7 partos se obtuvieron 2 cruces fértiles en el periodo de estro post-parto. Resultados muy similares se observaron en la cepa BALB/cAnN al obtener 2 cruces post-parto fértiles de cada 4.84 partos. Estas observaciones no se aplicaron para las líneas C.C3H H-2^k y C.B6 H-2^b ya que en ellas se obtuvo un promedio de 4.1 y 4.28 partos, respectivamente, con una incidencia de estros post-parto fértiles menor que en las dos cepas endogámicas, ya que de cada 4 partos sólo en 1 se aprovechó el estro post-parto (41% de EPPF para C.C3H y 38.27% para C.B6).

Como puede apreciarse en el cuadro 4 se obtuvo un mayor porcentaje de estos post-parto fértiles en el último ciclo en

comparación con el primero. Este incremento es muy notorio a partir del ciclo II, aunque una disminución se presentó en el cuarto ciclo. Al respecto cabe mencionar que los EPPF constituyen uno de los parámetros que dependen más de factores genéticos, ambientales, nutricionales, sociales, etc. Así pues esta baja en el cuarto ciclo puede ser debida al cambio en la calidad nutricional que ocurrió en este ciclo. Además puede observarse que las cepas endogámicas (BALB/cAnN y C57BL/6J) presentan un mayor % de EPPF en comparación con las líneas endogámicas congénicas resistentes, resultado que coincide con otros estudios realizados (6, 24).

CUADRO 4

EVALUACION DEL MANEJO REPRODUCTIVO POLIGAMICO INTENSIVO
EN LA COLONIA DE PRODUCCION:
% DE ESTROS POST-PARTUM FERTILES (EPPF)

C E P A S

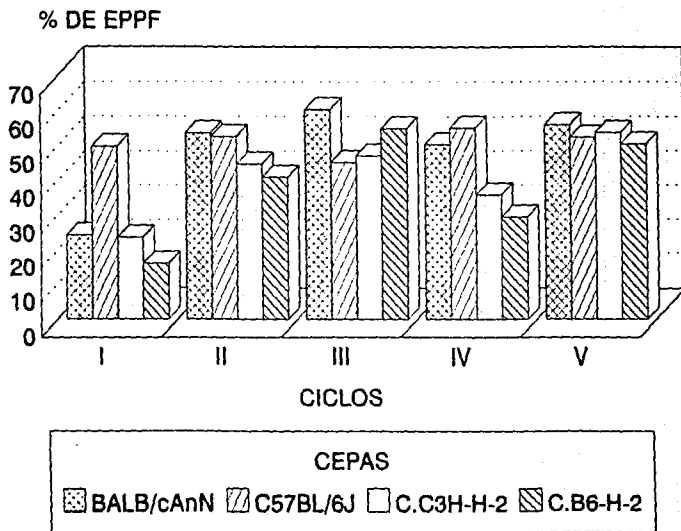
		ENDOGENICAS		ENDOGENICAS CONGENICAS RESISTENTES	
		BALB/cAnN	C57BL/6J	C. C3H-H-2 ^k	C. B6-H-2 ^b
C I C L O S	I	24.30 ^a	50.06	23.61	15.89
	II	53.98	52.91	44.93	41.09
	III	60.69	45.39	47.32	55.00
	IV	50.59	55.40	35.90	29.41
	V	56.30	52.66	54.05	50.00

^a Cada valor corresponde al % de EPPF

$$\% \text{ de EPPF} = \frac{\text{No. de EPPF}}{\text{No. de partos}} \times 100$$

EVALUACIÓN DEL MANEJO REPRODUCTIVO POLIGÁMICO INTENSIVO EN LA COLONIA DE PRODUCCIÓN.

% DE ESTROS POST-PARTO FERTILES



GRAFICA 3

d) Crías nacidas/parto

La evaluación de las crías nacidas/parto constituye otro parámetro útil para la evaluación del método reproductivo empleado en el presente trabajo ya que evalúa la capacidad de las hembras gestantes de poder llevar a terminar exitosamente su período de gestación. Los resultados obtenidos muestran un promedio en C.B6 H-2^b de 4.5 ± 0.33 crías por parto y en C.C3H H-2^k de 4.3 ± 0.513 . En BALB/cAnN nacieron un promedio de 5.2 ± 0.5 mientras que en C57BL/6J hubo 4.48 ± 0.48 crías. Comparando estos resultados con los valores reportados en la literatura se observa que para la cepa C57BL/6J los valores son menores. Así en los laboratorios Jackson se reporta un promedio de 6.7 crías por parto para la cepa C57BL/6J y de 4.6 para la cepa BALB/cJ (22). Esta disminución en C57BL/6J puede ser consecuencia del proceso de endogamia al que puedan verse más afectados esta cepa de ratones. Así en algunos estudios se ha reportado que una hembra puede tener de 6 a 8 crías por parto (1, 6, 14, 15, 18, 19, 25), sin embargo ésta eficiencia puede verse afectada, ya que las crías nacidas es uno de los parámetros que se ven más afectados por la endogamia (4, 5, 14, 15, 19). Falconer (9) menciona que el promedio del tamaño de la primera camada disminuye a razón de 0.56 animales por cada 10% de incremento en el coeficiente de endogamia.

Algunos autores (6, 12, 14, 15, 19, 20, 25) mencionan que en la mayor parte de las hembras endogámicas, el período de crianza útil puede terminar cuando alcanzan entre 10 y 12 meses edad, aunque después del quinto parto, el número de animales

por camada disminuye haciéndose la crianza muy irregular. En este estudio el número de crías nacidas/parto en general se mantuvo constante a lo largo de los cinco ciclos reproductivos si bien para algunas cepas se presentó un incremento en alguno de ellos (Cuadro 5). En el caso de BALB/cAnN se incrementó ligeramente a partir del segundo ciclo después del cual se mantuvo en valores constantes. Para C57BL/6J el incremento se presentó en el tercer ciclo después del cual comenzó a disminuir. Para las dos líneas endogámicas congénicas resistentes C.C3H y C.B6 los mayores valores se presentaron en el segundo y cuarto ciclo respectivamente. Así pues estos resultados coinciden con los estudios previos de que durante los primeros cinco partos el número de crías nacidas por parto se mantiene constante. El estudio no se prolongó más de los cinco ciclos por lo que no podemos saber si se presentaría la disminución en el número de crías con más de cinco partos. Otra observación importante es que no se registraron diferencias notables respecto al número de crías nacidas por parto entre las diferentes cepas utilizadas, por lo que podemos concluir que con el método reproductivo empleado no se modifica éste parámetro diferencialmente ni entre cepas ni entre los primeros cinco ciclos reproductivos.

CUADRO 5

EVALUACION DEL MANEJO REPRODUCTIVO POLIGAMICO INTENSIVO
EN LA COLONIA DE PRODUCCION:
CRIAS NACIDAS Y CRIAS NACIDAS POR PARTO

C E P A S

		ENDOGAMICAS				ENDOGAMICAS CONGENICAS RESISTENTES			
		BALB/cAnN		C57BL/6J		C. C3H-II-2 ^k		C. B6-H-2 ^b	
		C	C/P	C	C/P	C	C/P	C	C/P
c i c l o s	I	644	4.47	926	4.04	281	3.90	478	4.46
	II	1701	5.01	850	4.13	711	5.15	323	4.42
	III	2562	5.27	835	5.12	482	4.30	334	4.17
	IV	1928	5.77	1018	4.59	297	3.80	258	5.06
	V	2160	5.55	763	4.51	335	4.52	278	4.34

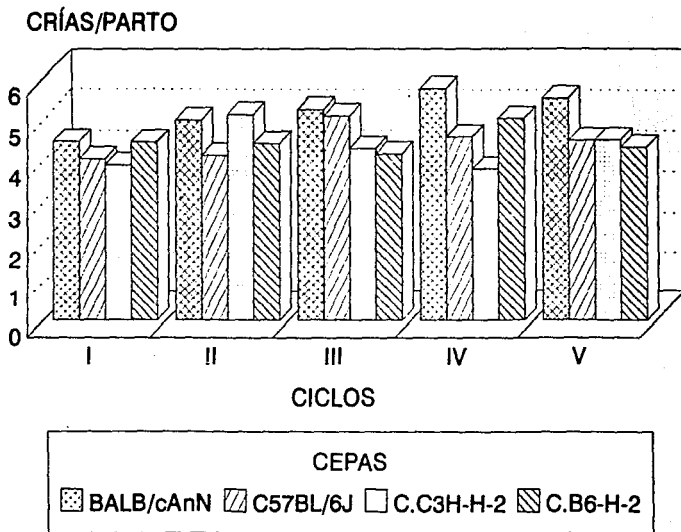
C (Crías nacidas)

C/P (Crías nacidas por parto)

$$\text{No. de Crías/parto} = \frac{\text{No. de Crías nacidas}}{\text{No. de partos}}$$

EVALUACIÓN DEL MANEJO REPRODUCTIVO POLIGÁMICO INTENSIVO EN LA COLONIA DE PRODUCCIÓN. # DE CRÍAS NACIDAS POR PARTO

45



GRAFICA 4

g) Crías destetadas/hembra.

El número de crías destetadas por hembra constituye uno de los parámetros más útiles para la evaluación del método ya que interviene directamente en la obtención del índice de eficiencia reproductiva (IER). Así pues el valor de crías destetadas es directamente proporcional al IER. Los resultados obtenidos muestran que el número de crías destetadas por hembra presentó una tendencia a incrementarse a lo largo de los cinco ciclos reproductivos, en todas las cepas evaluadas (Cuadro 6), sin embargo fue muy notorio la baja que se apreció en el ciclo IV, período durante el cual se presentó el cambio en el alimento que se les proporcionó a los animales, lo cual sugiere que el factor nutricional sí es capaz de modificar la capacidad de crianza de las hembras madres. También a partir de una observación en el número promedio de crías destetadas por hembra durante los cinco ciclos reproductivos (Cuadro 9), pueden apreciarse diferencias entre las cepas endogámicas y las cepas endogámicas congénicas resistentes, ya que estas últimas parecen ser menor efectivas en la crianza.

CUADRO 6

EVALUACION DEL MANEJO REPRODUCTIVO POLIGAMICO INTENSIVO
EN LA COLONIA DE PRODUCCION:
CRIAS DESTETADAS Y CRIAS DESTETADAS POR HEMBRA

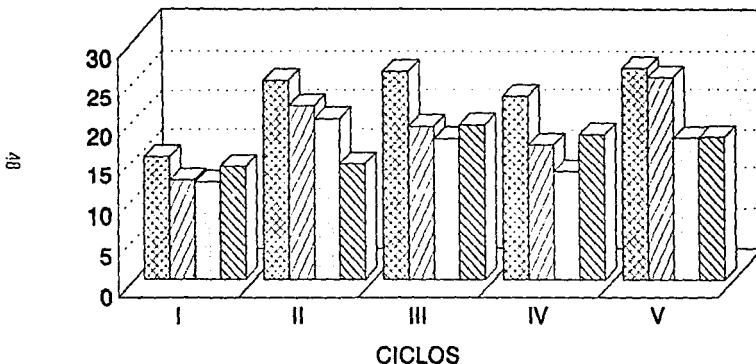
C E P A S

		ENDOGAMICAS				ENDOGAMICAS CONGENICAS RESISTENTES			
		BALB/cAnN		C57BL/6J		C. C3H-H-2 ^k		C. B6-H-2 ^b	
		CD	CD/H	CD	CD/H	CD	CD/H	CD	CD/H
c I C L O S	I	578	15.27	706	12.17	250	11.90	432	13.93
	II	1604	25.06	931	21.65	660	20.0	299	14.23
	III	2331	26.19	668	19.08	456	17.53	308	19.25
	IV	1531	22.85	736	16.72	276	13.14	235	18.07
	V	1965	26.55	582	25.30	282	17.62	266	17.73

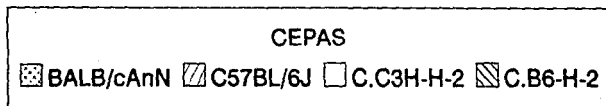
$$\text{No. de Crías destetadas/hembra} = \frac{\text{No. de crías destetadas}}{\text{No. de hembras gestantes}}$$

EVALUACIÓN DEL MANEJO REPRODUCTIVO POLIGÁMICO INTENSIVO EN LA COLONIA DE PRODUCCIÓN. # DE CRÍAS DESTETADAS POR HEMBRA

CRÍAS DESTETADAS/HEMERA



GRAFICA 5



h) Índice de Eficiencia reproductiva (IER) y % de mortalidad

La evaluación directa del método reproductivo se realiza a través de estos dos parámetros: el índice de eficiencia reproductiva definido previamente en la introducción de éste trabajo así como el % de mortalidad. En los cuadros 7 y 8 se presentan los valores de % de mortalidad (desde el nacimiento hasta el destete) y del IER obtenidos. El cuadro 14 resume la información del análisis estadístico al que se sometieron estos dos parámetros. Como puede observarse en estos efectos generales se encontraron diferencias significativas entre los parámetros de cepa y ciclo para IER y % de mortalidad y entre las interacciones cepa- ciclo para el % de mortalidad. Los valores de medias aritméticas \pm error estándar tanto para el % de mortalidad transformado y como para el IER así como su significancia estadística se resumen en el cuadro 15. De la información agru pada en los cuadros 7 y 15 puede apreciarse que la cepa C57BL/6J se vió seriamente afectada respecto a las otras cepas en estudio, ya que fue la que presentó porcentajes de mortalidad significativamente mayores en todos los ciclos reproductivos. Para la cepa BALB/c y líneas C.B6 y C.C3H no se encontraron diferencias significativas respecto al % de mortalidad. En estos mismos cuadros puede apreciarse que la comparación del % de mortalidad entre los distintos ciclos no es significativamente diferentes con excepción del cuarto ciclo en que de nuevo se manifiesta el efecto en las condiciones nutricionales que tuvo como consecuencia un incremento en el % de mortalidad en todas la cepas estudiadas. El análisis estadístico realizado no reveló diferencias relevantes en la interacción cepa-ciclo, es

decir que para una misma cepa no existen diferencias entre los ciclos. Respecto al IER puede observarse que consistentemente en todas las cepas el IER fue menor en el primer ciclo (Cuadro 8 y 15) lo cual es factible de predecir dado que es la primera vez que la hembra comienza su vida reproductiva y el sistema hormonal apenas comienza una función activa además de que se sometieron a un medio ambiente diferente del de la colonia de expansión. En general puede apreciarse que existe una cierta tendencia a mantenerse constante el IER a partir del segundo ciclo reproductivo, si bien en el cuarto ciclo también se observa una caída significativa en éste parámetro. Los datos presentados anteriormente sugieren que el método reproductivo aplicado a estos animales permite mantener un IER constante al menos por cinco ciclos de reproducción. Cabe notar que la cepa BALB/cAnN fue la que presentó el IER más alto, estimación que fue muy significativa, lo cual nos permite concluir que la cepa BALB/cAnN a diferencia de las otras tres cepas estudiadas, es la más prolífica, observación que coincide con otros estudios realizados (22). Varias interacciones ciclo-cepa resultaron significativas para el IER cuando realizó el análisis estadístico. Los efectos biológicos más interesantes a discutir los constituyen las diferencias entre B6 y BALB/cAnN y BALB/cAnN y C.3H. En la primera puede observarse (Cuadro 16) que BALB/c presentó un IER significativamente más alto que B6 a partir del segundo ciclo reproductivo. En la segunda BALB/c de nuevo tiene el IER más alto que C.3H, por lo tanto de estos resultados se deriva que BALB/c tiene un IER global mejor que las otras tres cepas estudiadas, las

cuales tienden a mantener constante el IER durante los cinco ciclos de manera muy homogénea entre ellas.

CUADRO 7

EVALUACION DEL MANEJO REPRODUCTIVO POLIGAMICO INTENSIVO
EN LA COLONIA DE PRODUCCION:
X DE MORTALIDAD (DEL MACINIENTO AL DESTETE)

C E P A S

		ENDOGAMICAS		ENDOGAMICAS CONGENICAS RESISTENTES	
		BALB/cAnW	CS7BL/6J	C.3H-N-2 ^a	C. B6-N-2 ^b
C I C L O S	I	11.41 ^a	23.76	11.03	9.83
	II	5.70	18.71	7.17	7.43
	III	9.02	20.0	6.64	7.78
	IV	14.37	27.70	7.07	8.91
	V	9.03	24.12	16.72	4.68

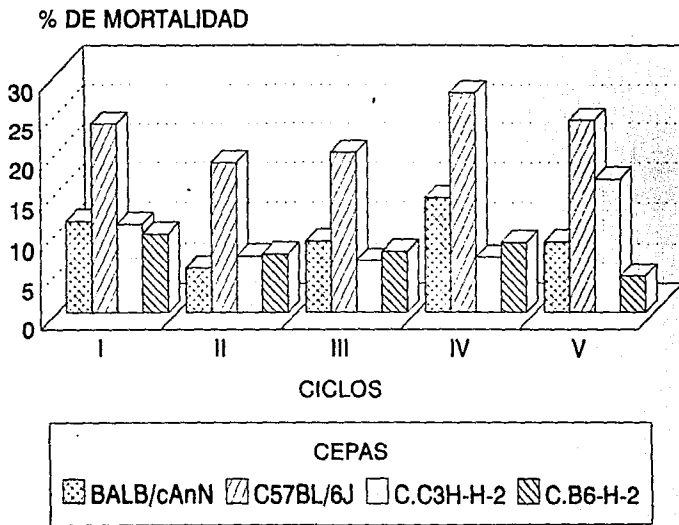
^aCada valor corresponde al % de Mortalidad

$$\% \text{ de Mortalidad} = \frac{\text{No. de crías muertas}}{\text{No. de crías nacidas}} \times 100$$

EVALUACIÓN DEL MANEJO REPRODUCTIVO POLIGÁMICO INTENSIVO EN LA COLONIA DE PRODUCCIÓN.

% DE MORTALIDAD (DEL NACIMIENTO AL DESTETE)

52



GRAFICA 5

CUADRO 8

EVALUACION DEL MANEJO REPRODUCTIVO POLIGAMICO INTENSIVO
EN LA COLONIA DE PRODUCCION:
INDICE DE EFICIENCIA REPRODUCTIVA (IER)

C E P A S

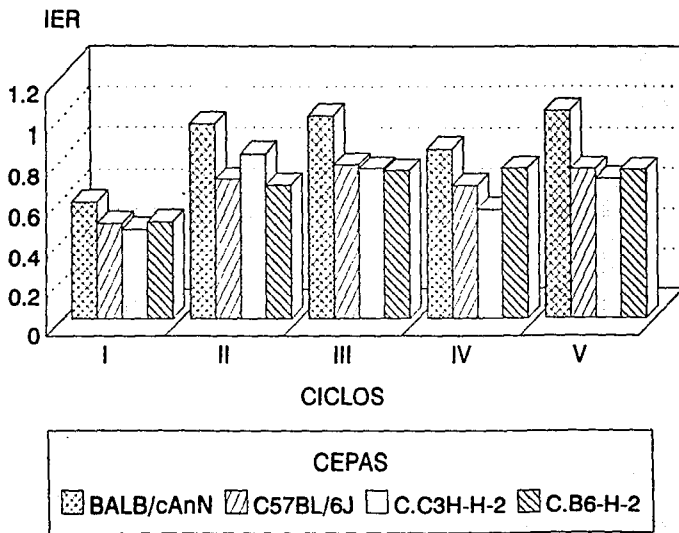
		ENDOGAMICAS		ENDOGAMICAS CONGENICAS RESISTENTES	
		BALB/cAnN	C57BL/6J	C. C3H-H-2 ^k	C. B6-H-2 ^b
c I C L O S	I	0.548±0.068 ^a	0.480±0.052	0.452±0.004	0.488±0.160
	II	0.967±0.168	0.698±0.084	0.828±0.144	0.668±0.116
	III	1.007±0.068	0.772±0.092	0.752±0.224	0.740±0.076
	IV	0.850±0.076	0.664±0.068	0.548±0.080	0.752±0.080
	V	1.032±0.076	0.748±0.156	0.700±0.132	0.744±0.220

^aCada valor representa el promedio del IER ± la desviación estándar

$$\text{IER} = \frac{\text{No. promedio de crías destetadas/hembra}}{\text{Promedio de Vida reproductiva}} \times 7$$

EVALUACIÓN DEL MANEJO REPRODUCTIVO POLIGÁMICO INTENSIVO EN LA COLONIA DE PRODUCCIÓN.

INDICE DE EFICIENCIA REPRODUCTIVA (IER)



CUADRO 9

PROMEDIO \pm D.S. DE LOS 5 CICLOS REPRODUCTIVOS DE CADA UNO DE LOS
PARAMETROS EVALUADOS PARA LA EVALUACION DE LA EFICIENCIA DEL
MANEJO POLIGAMICO INTENSIVO EN LA COLONIA DE PRODUCCION

		% FERTILIDAD	P/H/25	CRIAS NACIDAS POR CICLO	CRIAS NACIDAS POR PARTO
C	BALB/CAnN	93.03 \pm 4.96	4.84 \pm 0.3	1799.0 \pm 719.80	5.214 \pm 0.505
E	CS7BL/6J	83.73 \pm 5.90	4.74 \pm 0.38	878.4 \pm 81.23	4.476 \pm 0.480
P	C.C3H	89.77 \pm 10.72	4.10 \pm 0.6	421.2 \pm 180.40	4.334 \pm 0.513
A	C.B6	78.73 \pm 9.40	4.28 \pm 0.52	334.2 \pm 86.27	4.491 \pm 0.336

		CRIAS DESTETADAS POR CICLO	CRIAS DESTETADAS POR HEMBRA	% EPPF	% MORTALIDAD
C	BALB/CAnN	1601.0 \pm 655.14	23.18 \pm 4.65	49.17 \pm 14.38	9.90 \pm 3.22
E	CS7BL/6J	724.6 \pm 113.46	18.98 \pm 3.90	51.28 \pm 4.16	22.86 \pm 3.92
P	C.C3H	384.8 \pm 174.20	16.04 \pm 3.39	41.16 \pm 11.26	9.73 \pm 4.29
A	C.B6	308.0 \pm 75.08	16.64 \pm 2.41	38.28 \pm 15.85	7.73 \pm 1.95

IER

C	BALB/CAnN	0.888 \pm 0.0912
E	CS7BL/6J	0.672 \pm 0.090
P	C.C3H	0.656 \pm 0.1168
A	C.B6	0.678 \pm 0.130

CUADRO 14

ANÁLISIS ESTADÍSTICO
(SAS)

Clase	Niveles	Valores
Ciclo	5	I, II, III, IV, V
Cepa	4	BALB/cAnN, C57BL/6J C.C3H-H-2k y C.B6-H-2b

X DE MORTALIDAD TRANSFORMADA

Fuente de variación	% de Significancia
Ciclo-Ciclo	99.9836*
Cepa-Cepa	99.9999*
Ciclo-Cepa	99.7679

INDICE DE EFICIENCIA REPRODUCTIVA (IER)

Fuente de variación	% de Significancia
Ciclo-Ciclo	99.9999*
Cepa-Cepa	99.9999*
Ciclo-Cepa	99.9815*

* Valores significativos

CUADRO 15

MEDIAS MINIMO CUADRATICAS ± ERROR ESTANDAR DE IER Y
X DE MORTALIDAD TRANSFORMADO:
CICLO Y CEPA

CICLO	X DE MORTALIDAD	IER
I	0.2796±0.0201 ^{ab}	0.5183±0.0234 ^a
II	0.2411±0.0196 ^a	0.7608±0.0228 ^{bc}
III	0.2510±0.0208 ^{ab}	0.8420±0.0241 ^c
IV	0.3243±0.0222 ^b	0.6928±0.0258 ^b
V	0.3175±0.0239 ^{ab}	0.8031±0.0278 ^c
CEPA	X DE MORTALIDAD	IER
CS7BL/6JM	0.4310±0.0156 ^a	0.6553±0.0181 ^a
BALE/cAnH	0.2643±0.1304 ^b	0.8860±0.0151 ^b
C. C3E-H-2 ^a	0.2051±0.0240 ^b	0.7035±0.0278 ^a
C. B5 -H-2 ^b	0.2305±0.0218 ^b	0.6487±0.0253 ^a

a, b, c: literales diferentes en columnas denotan diferencias
significativas (p<0.01)

CUADRO 16

MEDIAS MINIMO CUADRATICAS ± ERROR ESTANDAR DE LAS
INTERACCIONES SIGNIFICATIVAS CEPA-CICLO PARA EL IER

CICLO	CEPA	IER	CICLO	CEPA	IER
II	B6	0.6516±0.0403	II	BALB/c	0.9571±0.0333
III	B6	0.7710±0.0447	III	BALB/c	0.9952±0.0280
IV	B6	0.6664±0.0363	IV	BALB/c	0.8516±0.0323
V	B6	0.7180±0.0460	V	BALB/c	1.0406±0.0307
II	C. C3H	0.7864±0.0460	II	BALB/c	0.9571±0.0333
III	C. C3H	0.7692±0.0518	III	BALB/c	0.9952±0.0280
IV	C. C3H	0.5366±0.0577	IV	BALB/c	0.8516±0.0323
V	C. C3H	0.7012±0.0682	V	BALB/c	1.0406±0.0307

Condiciones Ambientales y efecto sobre el método

Como puede apreciarse en este trabajo, no todas las hembras gestantes parieron ni llevaron a término su camada. Las causas que pueden relacionarse con estos fenómenos pueden ser de tipo nutricional (3) exposición a infecciones, condiciones ambientales no adecuadas, principalmente (28,33). En este estudio se trató de tener cada uno de éstos factores controlados, y al menos en lo que se refiere a la ausencia de infecciones mortales así como a las condiciones ambientales se pudo tener un buen control. El Bioterio del Instituto de Investigaciones Biomédicas, donde se alojan los animales de estudio cuenta con un sistema de aislamiento, control de temperatura y control de los ciclos luz-obscuridad, que permiten mantener a los animales en un ambiente óptimo. Durante todo el estudio los animales recibieron agua de buena calidad. Sin embargo en lo que se refiere al factor nutricional y como se fue mencionando a lo largo de la presentación y discusión de cada uno de los parámetros evaluados, hubo un cambio nutricional en el cuarto ciclo que sí alteró el curso de este estudio.

CONCLUSIONES.

El método reproductivo poligámico intensivo aplicado en la colonia de producción permitió incrementar el número de animales satisfactoriamente.

Se encuentran diferencias notables de respuesta al método entre las diferentes cepas sometidas a este estudio: así BALB/cAnN es la que presentó mayores índices de Eficiencia reproductiva y el menor porcentaje de mortalidad, mientras que C57BL/6J presentó uno de los menores IER y el mayor % de mortalidad.

En general para todas las cepas estudiadas, el IER tiende a incrementarse conforme avanzan los ciclos reproductivos alcanzando su máximo en el quinto ciclo.

El método resultó ser muy sensible a los cambios nutricionales a los que se someten los animales de estudio.

Las condiciones ambientales que provee el bioterio del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM a los animales, no modifican aparentemente la capacidad de estos para responder al método poligámico intensivo.

APENDICE

CUADRO 10

NUMERO DE PARTOS GENERADOS CON EL MANEJO POLIGAMICO
INTENSIVO EN LA COLONIA DE PRODUCCION,
DURANTE 5 CICLOS REPRODUCTIVOS

C E P A S

		ENDOGAMICAS		ENDOGAMICAS CONGENICAS RESISTENTES	
		BALB/cAnN	C57BL/6J	C. C3H-H-2 ^a	C. B6-H-2 ^b
C I C L O S	I	144	229	72	107
	II	339	206	138	73
	III	486	163	112	80
	IV	344	222	78	51
	V	389	169	74	64

CUADRO 11

VIDA REPRODUCTIVA DE LAS HEMBRAS SOMETIDAS AL MANEJO
POLIGAMICO INTENSIVO EN LA COLONIA DE PRODUCCION,
DURANTE 5 CICLOS REPRODUCTIVOS

C E P A S

		ENDOGAMICAS		ENDOGAMICAS CONGENICAS RESISTENTES	
		BALB/cAnN	C57BL/6J	C.C3H-H-2 ^k	C.B6-H-2 ^b
c i c l o s	I	173.1±26.3 [*]	184.9±15.4	185.8±15.6	207.2±62.1
	II	185.5±17.2	170.9±21.6	173.5±33.9	150.7±19.4
	III	182.0±26.7	173.7±24.7	168.1±28.9	179.9±36.6
	IV	188.0±19.7	176.7±29.3	170.±30.4	155.2±39.4
	V	179.8±21.9	169.1±20.4	167.9±39.9	155.5±43.9

*Cada valor representa el promedio de la vida reproductiva de las hembras correspondiente a cada ciclo reproductivo ± la desviación estándar

CUADRO 12

NUMERO DE ESTROS POST-PARTUM FERTILES PRODUCIDOS CON EL
MANEJO POLIGAMICO INTENSIVO EN LA COLONIA DE PRODUCCION,
DURANTE 5 CICLOS REPRODUCTIVOS

C E P A S

		ENDOGENICAS		ENDOGENICAS CONGENICAS RESISTENTES	
		BALB/cAnN	C57BL/6J	C.3H-H-2 ^k	C.B6-H-2 ^b
c I c L O S	I	35	116	17	17
	II	183	109	62	30
	III	295	74	53	44
	IV	169	123	28	15
	V	219	89	40	32

CUADRO 13

TOTAL DE CRIAS MUERTAS RESULTANTES DEL
MANEJO POLIGAMICO INTENSIVO EN LA COLONIA DE PRODUCCION,
DURANTE 5 CICLOS REPRODUCTIVOS

C E P A S

		ENDOGAMICAS		ENDOGAMICAS CONGENICAS RESISTENTES	
		BALB/cAnN	C57BL/6J	C. C3H-H-2 ^k	C. B6-H-2 ^b
c I c L O S	I	66	220	31	47
	II	97	159	51	24
	III	231	167	32	26
	IV	277	282	21	23
	V	195	184	56	13

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Alistair, N.: In: The UFAW Handbook of the Care & Management of Laboratory Animals (Edited by Revor Poole). Longman Scientific & Technical. 5th ed. E. and S. Livingstone, London, 1989 .
- 2.- Bateman, N.: Some physiological aspects in lactation in mice. J. Agric. Sci. 49: 60-70 (1957).
- 3.- Bittner, J. J.: Differences observed in an inbred albino strain of mice following a change in diet. Jackson Mem. Lab. Nutr. Bull. 2: 3-11 (1936).
- 4.- Bowman, J. C.: An Introduction to animal breedings. Studies in Biology. Arnold, London, 1974.
- 5.- Bowman, J. C. and Falconer, D. G. : Inbreeding depression and heterosis of litter size in mice. Genet. Res. 1: 262-274 (1960).
- 6.- Bronson, F. H., Dagg, Ch, F. and Snell, G. D.:Reproduction. In: The Biology of the Laboratory Mouse. (Edited by the Staff of the Jackson Laboratory). Mc. Graw-Hill, New York, 1987-2004 1966 .
- 7.- Carreño, J y Lomeli, C.: Verificación genética de la cepa sin-génica C57Bl/10J y la línea congénica resistente B10.BR H-2^k de ratón de laboratorio por métodos inmunogenéticos. Tesis de Licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot., 1991.
- 8.- Cloug, G.: The animal House: design, equipment and environmental control. In: The UFAW Handbook on the Care & Management of Laboratory Animals (Edited by Trevor Poole). Longman Scientific & technical. 5th ed. E. and S. Livingstone, London, 108-143, 1989.
- 9.- Falconer, D. S.: Introducción a la genética cuantitativa. 5a. imp. Cia. Ed. Continental. México, 1975.
- 10.- Farris, E. J.: The care and breeding of laboratory animals. John Willey and Sons., New York, 1980.
- 11.- Festing, M. F. W.: Inbred strains in biomedical research. Oxford University Press, New York, 1979.
- 12.- Festing, M. F. W.: Some aspects of reproductive performance in inbreeds mice. Lab. Anim. 2: 89-96 (1979).
- 13.- Festing, F. W.: Introduction to Laboratory animal genetics. In: The UFAW Handbook on the Care & Management of Laboratory Animals (Edited by Trevor Poole). Longman Scientific & technical. 5th ed. E. and S. Livingstone, London, 58-84, 1989.
- 14.- Foster, L. H., Small, J. D. and Fox. J. C.: The mouse in biomedical research. Vol. I. American College of Laboratory Animals. Academic Press. New York, 1981.

- 15.- Green, E. L.: Biology of the laboratory mouse. 2da edición. Mc. Graw-Hill book Co., New York, 1966.
- 16.- Green, E. L.: Breeding systems. In: The Biology of the laboratory mouse. (Edited by: The staff of the Jackson Laboratory). Mc. Graw Hill book Co., New York. 11-22, 1966.
- 17.- Green, E. L.: Handbook of genetically standardized jax mice. 2d. ed. Times Pub. Co., Bar Harbor, Maine, 1980.
- 18.- Grünberg, H: Fertility in cross breed mice. J. Hered., 30: 83-84 (1939).
- 19.- Hafez, E. S. E.: Reproduction and breeding techniques for laboratory animals. Lea and Febiger, Philadelphia, USA, 1978.
- 20.- Heston, W. E.: Development of inbred strains in the mouse and their use in cancer research. Roscoe B. Jackson Mem. Laboratory, Bar Harbor, Maine, 1949.
- 21.- Hoosier, G. V.: The mouse. Autotutorial Series. Health and Science Center. University of Washington, 1974.
- 22.- Jackson Laboratory Mem.: Handbook on genetically standardized jax mice. Jackson Lab., Bar. Harbor, Maine, 1982.
- 23.- Lane, P. W. Animals for research. Principles of breeding and management. Academic Press, London, 1973.
- 24.- Lane, P. W. and Pearson, A. E. G. The laboratory animal principles practice. Academic Press, New york, 1971.
- 25.- Lane, P. W. and Porter, G.: Notes for breeders of common laboratory animals. Academic Press, New York, 1971
- 26.- Lomeli y F., C.: Ventajas y Desventajas de la cría continua y discontinua de cobayos. Tesis de Licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, D. F. 1974.
- 27.- Lomeli, F. C.: Temperatura macroambiental no controlada en instalaciones no convencionales para animales de laboratorio. Memorias del IV Congreso Nacional de Asociación Mexicana para el estudio de los Animales de Laboratorio, Querétaro, Qro. (1987).
- 28.- Mata, M. M.: Influencia de la temperatura e iluminación sobre la reproducción en ratones. Tesis de licenciatura Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, D. F. 1979.
- 29.- Mcpherson, C. W.: Reduction of Pseudomona aeruginosa and coliform bacteria in mouse drinking water following treatment with hydrochloric acid or chlorine. Lab. Anim. Care, 13: 737-744 (1963).

- 30.- Mirskaia, L. and F. a. E. Crew.: On the pregnancy rate in the lacting mouse and the effect of suckling on the duration of pregnancy. Proc. Roy. Soc., Edinburgh, 51: 1-7 (1971).
- 31.- Morse, H. C. III.: The Laboratory Mouse. A Historical Perspective. In: The mouse in biomedical research (Edited by Foster, L. H., Small, J. D. and Fox, J. G). Vol I. American College of Laboratory Animal. Academic Press, New York, 58-84, 1981.
- 32.- Nagasawa, H., Miyamoto, M. and Fujimoto, M.: Reproductivity in inbred strains of mice and for their project efficient production. Exp. Anim., 22: 115-119 (1973).
- 33.- Serrano, J. G.: Efecto de las variaciones del microambiente en la cria del ratón. Tesis de licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México, D. F., 1973.
- 34.- Staats, J.: Origins of common inbred strains. In: The Biolog y of the Laboratory Mouse. (Edited by the Staff of the Jackson Laboratory). Mc. Graw-Hill, New York, 1976.
- 35.- Steel, R. G y Torrie, J. H.: Bioestadística: Principios y procedimientos. Ed. Mc Graw Hill, 2^{da} Ed. México. 1989.
- 36.- Wensinck, R., VanBekum, D. W., and Renaud, H.: The prevention of Pseudomona aeruginosa infections in irradiated mice and rats. Radiation Res., 7: 491-499 (1957).