

La relevancia del proyecto genoma canino para la práctica veterinaria **V. N. Meyers-Wallen**

In: **Recent Advances in Small Animal Reproduction**, P.W. Concannon, G. England, J. Verstegen and C. Linde-Forsberg (Eds.)

Publisher: International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA.

Department of Biomedical Sciences, College of Veterinary Medicine, Cornell University, Ithaca, New York, USA.

Traducido por: V. It, J.C. De Luca, P. Peral García y G. Giovambattista.

Se está produciendo una revolución en la medicina que está cambiando el modo en que nosotros, como veterinarios, diagnosticaremos enfermedades, aplicando nuevas terapias, y asesorando a nuestros clientes. Por supuesto que esperamos se produzcan avances en la genética de los organismos que son patógenos para los perros, y esto debería ser de utilidad en el diseño de vacunas, antibióticos y otros medicamentos. No obstante, información de la genética de los propios perros debería ser de utilidad para combatir desórdenes hereditarios y para ayudarnos a entender la interacción entre la genética y el medio ambiente en la producción de enfermedades. La información genética del proyecto genoma humano ya está siendo aplicada en medicina y medicina veterinaria. Es razonable esperar que las aplicaciones van a surgir rápidamente en medicina veterinaria en los próximos años a medida que vayamos obteniendo nueva información del proyecto genoma canino.

Podemos describir el proyecto genoma canino con tres eventos:

1. Mapeo de marcadores en los cromosomas caninos.
2. Mapeo de la localización de genes en los cromosomas caninos, y
3. Obtención de la secuencia nucleotídica de todo el genoma canino.

Los primeros dos pasos se están realizando desde hace un tiempo y ya están proveyendo herramientas diagnósticas. Un mapa canino integrado de más de 724 marcadores ha sido publicado recientemente [1]. Este localiza las posiciones cromosómicas de marcadores polimórficos y de genes específicos. El mapa puede ser usado para encontrar otros genes a través del análisis de ligamiento y mapeo comparativo. Por ejemplo, el análisis de ligamiento fue utilizado para encontrar las mutaciones génicas que causan fibrosis quística y la enfermedad de Huntingdon en humanos y la narcolepsia en perros Doberman pinscher [2].

El último paso en el proyecto genoma canino, secuenciación del genoma canino, se está llevando a cabo desde el 2001 a través de iniciativas públicas y privadas. Cuando estén disponibles todas la secuencias nucleotídicas en una base de datos en Internet, como está el genoma humano, los investigadores no tendrán que clonar los genes uno por uno en el laboratorio. En cambio, ellos podrán buscar los genes en sus computadoras. También podrán comparar las secuencias de los perros con las del hombre, ratón y otros mamíferos para ayudarse en la búsqueda de genes específicos y de mutaciones que causan desórdenes hereditarios. Efectos actuales de la revolución genética canina. En el presente estamos analizando ADN genómico obtenido de sangre ó de muestras de tejidos con desórdenes causados por la mutación de un solo gen. Estos desórdenes

generalmente caen dentro de una de estas tres categorías: caracteres autosómicos dominantes, caracteres ligados al cromosoma X y caracteres autosómicos recesivos.

Caracteres autosómicos dominantes

En desórdenes autosómicos dominantes, la mutación en un alelo es suficiente para causar el fenotipo, aún cuando el otro alelo sea normal. Por ejemplo, el alelo dominante para el locus del gen D se identifica con letras mayúscula D y el alelo que no es dominante se identifica con la letra minúscula (d). El perro que hereda un alelo D (D_) va a expresar el fenotipo mutante/enfermo, sin importar si el segundo alelo es D (genotipo DD) ó d (genotipo Dd). El genotipo DD se denomina homocigoto dominante y el genotipo Dd se denomina heterocigoto para el locus D.

En desórdenes que son heredados como caracteres autosómicos dominantes, el individuo afectado es usualmente heterocigoto (Dd). Los caracteres autosómicos dominantes pueden aparecer espontáneamente en un pedigrí como resultado de una nueva mutación en un individuo. No obstante, si no fuera una nueva mutación que aparece en el individuo afectado, entonces ese individuo recibió un alelo mutante (D) de al menos un progenitor. Los caracteres indeseables que son heredados como caracteres autosómicos dominantes con penetrancia completa pueden ser eliminados si el criador/propietario reconoce el fenotipo mutante antes de la edad reproductiva. Así es como muchos de estos desórdenes han sido eliminados por criadores y propietarios [3]. Sin embargo, los desórdenes autosómicos dominantes con penetrancia incompleta, tales como la displasia oculoesquelética en el Cobrador de Labrador, son más difíciles de eliminar y tal vez se vean beneficiadas por las pruebas moleculares. Que nosotros sepamos, no existen actualmente pruebas de ADN para desórdenes autosómicos dominantes.

Caracteres ligados al cromosoma X

La constitución del cromosoma normal de perros machos es de 78, XY, y la de las hembras es 78, XX. Sólo unos pocos genes del cromosoma X también tienen un locus en el cromosoma Y. Por ello, las mutaciones en genes localizados en el cromosoma X son usualmente expresados en machos. Los pedigrees de estos perros tienen mucha mayor frecuencia de machos afectados que de hembras, cuando el carácter es recesivo. En general, para las mutaciones ligadas al cromosoma X, excepto que la mutación haya aparecido espontáneamente en un macho afectado, los machos afectados (X*Y) han recibido la mutación ligada al cromosoma X (X*) de una madre heterocigota (XX*) que clínicamente es normal. Los descendientes machos no afectados (XY) no van a ser portadores porque han recibido el cromosoma normal X de su madre. O sea que los machos no afectados pueden ser usados como reproductores. En promedio, el 50% de las hembras descendientes de machos afectados serán portadoras. Por lo tanto, las pruebas de ADN van a ser de mayor utilidad para detectar hembras portadoras de un carácter ligado al cromosoma X. La identificación de hembras no portadoras les permite contribuir con el "pool" génico, lo cual es particularmente importante para el mantenimiento de la diversidad genética en razas que tienen un "pool" genético pequeño. Así es que existe cierta demanda para hacer pruebas de ADN para caracteres ligados al cromosoma X. Por ejemplo, la Inmunodeficiencia Severa Combinada (SCID) y la hemofilia debida a la deficiencia del factor IX son desórdenes ligados al cromosoma X para los cuales hay pruebas de ADN disponibles (Tabla 1).

Tabla 1. Direcciones Web de los laboratorios que realizan pruebas de ADN caninas.
- Pruebas de ADN para varias especies de animales domésticos, incluyendo perros http://www.vgl.ucdavis.edu/ - Test de ADN para perros http://www.vgl.ucdavis.edu/Service/Canine/
- Pruebas de ADN para enfermedades hereditarias de caninos http://www.vet.upenn.edu/penngen/ http://www.VetGen.com/index.html http://www.genesearch.net/
- Pruebas de ADN para enfermedades hereditarias de ojos en caninos http://www.optigen.com/
- Pruebas ARP (Atrofia Retinal Progresiva) en Corgis Cardigan http://www.cardigancorgis.com/PRAtest.htm
- Información de los requerimientos del AKC para certificación de las pruebas de paternidad http://www.akc.org (search the site on "DNÁ testing")
- Registro de enfermedades genéticas en perros de raza en EUA y en todo el mundo http://www.vetmed.ucdavis.edu/gdc/gdc.html
- Mapeo del genoma canino (marcadores y localización de genes en cromosomas de perros) http://mendel.berkeley.edu/dog.html http://www-recomgen.univ-rennes1.fr/doggy.html http://www.fhcr.org/science/dog_genome/map/map3/mapgroups.html

Caracteres autosómicos recesivos

Muchas de las pruebas de ADN para enfermedades genéticas en perros serán para características recesivas. Entre las enfermedades caninas debidas a la herencia de un solo gen, donde el modo de herencia es conocido, la mayoría son desórdenes autosómicos recesivos. Por ejemplo, estos incluyen varios tipos de atrofia retinal progresiva (ARP), deficiencia de piruvato kinasa y cistonuria (Tabla 2 y Tabla 3).

Tabla 2. Ejemplos de pruebas de ADN (mutaciones) para enfermedades hereditarias caninas		
Enfermedad	Raza	Prueba de Laboratorio
Deficiencia canina de adhesión leucocitaria	Setter Irlandés	Optigen LLC
Ceguera nocturna estacionaria congénita	Briard	Optigen LLC GeneSearch LLC
Cistomuria	Newfoundland	PennGen Laboratories
Fucosidosis	Springer Spaniel Inglés	PennGen Laboratories
Mucopolisacaridosis	Ovejero Alemán	PennGen Laboratories
Miotonía congénita	Schnauzer Miniatura	PennGen Laboratories
Deficiencia de fosfofructoquinasa	Cocker Spaniel Americano, Springer Spaniel Inglés, Razas mixtas	PennGen Laboratories VetGen LLC GeneSearch LLC
Atrofia retinal progresiva	Setter Irlandés	OptiGen LLC VetGen LLC
Atrofia retinal progresiva	Setter Irlandés, Welsh Corgi Cardigan	GeneSearch LLC
Atrofia retinal progresiva	Welsh Corgi Cardigan	Michigan State U
Deficiencia de piruvato kinasa	Basenji, Dachshund, West Highland White Terrier	PennGen Laboratories
Deficiencia piruvato kinasa	Basenji	VetGen LLC GeneSearch LLC
Inmunodeficiencia combinada severa	Basset Hound, Welsh Corgi Cardigan	PennGen Laboratories
Enfermedad de Von Willebrand	Doberman Pinscher, Manchester Terrier, Poodle, Pastor de Shetland	GeneSearch LLC
Enfermedad de Von Willebrand	Doberman Pinscher, Manchester Terrier, Welsh Corgi Pembroke, Poodle, Scottish Terrier, Pastor de Shetland	Vetgen LLC

Incluida con revisiones con permiso de: Metallinos D, Meyers-Wallen VN. New advances in canine genetics and genetic testing for the small animal. In: Proceedings of the Society for Theriogenology 2000; 309-321.

Tabla 3. Ejemplos de pruebas de ADN (marcadores) para enfermedades hereditarias caninas		
Enfermedad	Raza	Prueba de Laboratorio
Toxicosis por cobre	Bedlington Terrier	Vetgen LLC
Displasia Renal	Lhasa Apso Shih Tzu Soft Coated Wheaten Terrier	Vetgen LLC
Atrofia Retinal Progresiva, PRA	Cobrador de Labrador Cobrador de Chesapeake Bay Portuguese Water Dog Cocker Spaniel inglés	Optigen LLC

Incluida con permiso de: Metallinos D, Meyers-Wallen VN. New advances in canine genetics and genetic testing for the small animal. In: Proceedings of the Society for Theriogenology 2000; 309-321.

En desórdenes autosómicos recesivos, la mutación de un solo alelo no es suficiente para causar el fenotipo enfermo cuando el otro alelo es normal. El fenotipo mutante/enfermo se expresa cuando ambos alelos tienen la misma mutación. Los perros afectados son homocigotas recesivos (rr). Por lo tanto, ellos reciben un alelo (r) de la madre y uno del padre, y ambos padres

son portadores. El riesgo de heredar el genotipo afectado es igual para machos y hembras debido a que el gen se localiza en un cromosoma autosómico y no en uno sexual. Los apareamientos entre perros afectados (rr) producirán solamente perros afectados. Los apareamientos entre perros afectados (rr) y perros portadores (Rr) producirán un promedio de 50% de descendientes afectados (rr) y un 50% de portadores (Rr). Los portadores son clínicamente normales. En apareamiento entre portadores heterocigotos (Rr), habrá un promedio del 25% de la progenie afectada, el 50% serán portadores y el 25% serán no portadores normales. Notablemente, un apareamiento entre portadores heterocigotos (Rr) y un animal homocigoto normal (RR), ninguno de los descendientes estará afectado, pero aproximadamente el 50% serán portadores. Así el estado portador puede permanecer desconocido si: 1) Un portador falla en producir descendencia afectada porque fue siempre apareada con no portadores, ó 2) Un portador produce escasa descendencia cuando es apareado con otro portador, y por azar, ninguno está afectado. La incapacidad para detectar portadores, previo a la producción de descendencia es una de las razones por las cuales los caracteres autosómicos recesivos han sido difíciles de eliminar de las poblaciones de perros de raza. Para muchas enfermedades autosómicas recesivas, el gen es desconocido y no hay ninguna prueba bioquímica práctica disponible para diagnosticar portadores. Las pruebas de progenie todavía se utilizan para identificar portadores para algunas de estas enfermedades. Para que las pruebas de progenie sean de utilidad, debe conocerse el modo de herencia, el perro de genotipo desconocido debe aparearse con un perro afectado de genotipo conocido, y toda la descendencia debe ser examinada para la enfermedad por un método confiable después de la edad de presentación de la enfermedad clínica. A través de la secuenciación del genoma canino, esperamos identificar estos genes. Esto nos permitirá diseñar e implementar una prueba de ADN para portadores y afectados, así no tendremos que remitirnos a las pruebas de progenie.

Pruebas de ADN hoy en día

En el pasado, las pruebas de enfermedades hereditarias sólo se remitían a pruebas bioquímicas para enzimas específicas, azúcares, etc., para describir el fenotipo y llegar así a un diagnóstico. Aunque la orina y la sangre podrían ser utilizados para el seguimiento metabólico de muchas enfermedades, algunas pruebas requieren muestras específicas de tejidos que contuvieran una enzima particular. Estas pruebas metabólicas todavía se utilizan para desórdenes, para los cuales no hay disponibles pruebas moleculares (ver rastreo metabólico para enfermedades, sitio web PennGen). Ejemplos de enfermedades para las cuales el rastreo metabólico, que no sean pruebas de ADN, y que está actualmente disponible son: la aciduria metilmalónica, la miopía mitocondrial, mucopolisacaridosis III y gangliosidosis Gm 1 y 2.

Para las pruebas de ADN que estamos discutiendo, la muestra debe contener ADN genómico. Cualquier célula del cuerpo que contenga núcleo servirá: sangre anticoagulada, sangre seca en papel de filtro especial (tarjeta de Guthrie), semen, raíces de pelo ó muestras de mucosa bucal (hisopado de mejilla ó cepillado). Para las muestras de sangre, notar que los glóbulos rojos no tienen núcleo, son las células blancas en una muestra de sangre las que proveen el ADN. Si es necesario, se pueden tomar muestras de tejido en la necropsia y congelarse. No obstante, las pruebas en cada laboratorio son generalmente optimizadas para cierto tipo de muestras, por lo que es mejor primero contactar al laboratorio para obtener información del tipo de muestra, manejo y envío. La mayoría de los laboratorios proveen el sistema de colección, como los cepillos bucales, con las instrucciones completas de su modo de uso (ver sitios web listados en la Tabla 1).

Hay algunos puntos importantes a observar con respecto a la colección de la muestra: el veterinario debe estar seguro que está colectando la muestra del animal correcto e identificar correctamente la muestra con la identidad del animal. Notar que es muy importante coleccionar la muestra de tal forma que esté libre de contaminación. Dado que la mayoría de las pruebas utilizan métodos muy

sensibles (reacción en cadena de la polimerasa, PCR) aún pequeñas cantidades de ADN de otro animal pueden causar serias dificultades en la interpretación de los resultados de la misma. Debido a esto no deben usarse jeringas, agujas u hojas de bisturí recicladas, para coleccionar muestras para pruebas de ADN, aunque estén lavadas y esterilizadas, debido a que pueden contener ADN de otros perros. Si las muestras estuvieran contaminadas, los resultados serían inválidos, y nuevas muestras deberían coleccionarse. Si uno está coleccionando muestras para el programa de certificación del American Kennel Club (AKC), las pruebas de certificación deben ser llevadas a cabo por el laboratorio especificado por el AKC. Ver su sitio web para informaciones. Actualmente hay pruebas de ADN para más de 20 desórdenes genéticos, que están siendo ofrecidas por varios laboratorios privados y universitarios de EUA (Tabla 2 y Tabla 3). Afortunadamente, el ADN genómico es fácilmente obtenido y el perro necesita ser muestreado solamente una vez para determinar si existe una mutación en el ADN que causa una enfermedad particular. No obstante cada nueva generación requerirá ser muestreada. Algunas de estas son pruebas directas, y otras son pruebas indirectas.

Pruebas de ADN directas: pruebas basadas en el estudio de mutaciones puntuales (*mutación-base test*)

Para estas pruebas, la mutación específica que causa el desorden es conocida. Las muestras son tipificadas para la presencia de una mutación específica en la secuencia de ADN y usualmente para la secuencia normal también, como control. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es un método para amplificar una pequeña cantidad de ADN de una secuencia conocida de cualquier perro individual. Esto permite a los investigadores usar pequeñas cantidades de ADN aislado a partir de unas pocas células. La reacción de PCR fue diseñada para ser específica para una secuencia particular de ADN, permitiendo la distinción entre alelos normales y mutantes de un gen enfermo. Las mutaciones son típicamente específicas de razas, y por lo tanto la reacción de PCR diseñada para una enfermedad en una raza será única para esa raza. Las pruebas directas de ADN son muy valiosas cuando todos los animales afectados en la población tienen una mutación particular que causa el desorden hereditario. Dentro de una raza, la mutación causante del desorden es usualmente idéntico por descendencia, es decir que la mutación es la misma porque todos los perros afectados son descendientes de un individuo que tuvo la mutación. Esto es también denominado "el efecto fundador". Por ejemplo, hay una prueba de ADN para la atrofia retinal progresiva (PRA) para tipificar los progenitores de Setter Irlandés. Después de que la mutación que causa PRA en Setter Irlandés fue descrita, un control molecular de la raza mostró que dicho desorden en esta raza fue causado por una sola mutación. Esto permitió diseñar una única prueba de ADN para identificar a todos los animales portadores de esta raza [4].

Por eso, antes de que la prueba de ADN sea utilizada ampliamente, es importante que se realicen estudios para determinar que el desorden en esa raza sea causado sólo por una mutación. Ocasionalmente, hay diferentes mutaciones en el mismo gen que pueden causar una enfermedad, lo que se denomina "heterogeneidad alélica". La heterogeneidad alélica es el problema más común para las pruebas de ADN en poblaciones humanas porque ellas son genéticamente más heterogéneas que las poblaciones de razas puras de perros.

Pruebas indirectas de ADN: pruebas basadas en ligamiento ó marcadores

Debido a que las mutaciones genéticas en muchas enfermedades son actualmente desconocidas, no podemos usar una prueba directa de ADN para detectarlas. Las pruebas indirectas, basadas en análisis de ligamiento, han sido diseñadas para algunas de estas enfermedades (Tabla 3). El análisis de ligamiento determina la localización de marcadores en un cromosoma. Entonces se asume que los marcadores que segregan el fenotipo afectado están cerca del gen que causa la enfermedad. Cuando la mutación del gen causante de la enfermedad es identificado, las pruebas de marcadores

ligados serán reemplazados por pruebas directas de ADN. Es importante recordar que estas pruebas indirectas tienen un margen de error intrínseco que debe ser tomado en cuenta en la interpretación de los resultados de la prueba. Una prueba de marcador ligado puede dar un resultado erróneo en dos formas. Si un entrecruzamiento ocurre en el cromosoma entre la localización del marcador ligado y el gen mutante causante de la enfermedad, entonces el marcador no estará más ligado a la enfermedad en ese individuo ó en su progenie. Marcadores que están muy cerca del gen de la enfermedad son los más útiles porque es menos probable que ocurra un cruzamiento entre la localización del marcador y el gen de la enfermedad. La prueba de marcador ligado puede también dar un resultado erróneo si se asume erróneamente que el alelo del marcador está en el mismo cromosoma que el alelo de la enfermedad. Uno no puede asumir que la misma enfermedad es causada por el mismo gen en dos razas diferentes, ó aún en diferentes familias de la misma raza. Esta asunción podría resultar en un error falso negativo ó un error falso positivo.

Interpretación de los resultados de las pruebas

Para ambas pruebas directa e indirecta, debe sospecharse de errores cuando los resultados de la prueba no se correlacionan con los datos clínicos. En estos casos, las pruebas deben ser repetidas para determinar si el problema está en la identificación del perro, el manejo de la muestra, la naturaleza de la prueba, el control de calidad del laboratorio, etc. [5].

El futuro

El total impacto de la revolución genómica en la medicina canina es desconocido, pero podemos extrapolar de los eventos presentes en medicina humana. Desde que se completó la secuencia del genoma humano, la comunidad científica fue teniendo acceso a todos los 35,000 genes humanos que se estima están presentes en el genoma. La técnica de "Microarray" y la tecnología computarizada ha incrementado la eficacia con lo cual estos genes están siendo estudiados. La metodología está disponible para describir la variación genética entre varios individuos a la vez, así como la expresión de miles de genes a la vez en células, tejidos y órganos específicos. Estos métodos están también siendo aplicados a estados de enfermedades para encontrar cambios en la expresión de genes que sean relevantes para la causa y tratamiento de la enfermedad. Por ejemplo, tal investigación está siendo utilizada para categorizar neoplasias basándose en los perfiles de expresión genética en lugar de las características histológicas y para predecir que fármacos podrían ser exitosas en causar remisión. Es más, estos estudios podrían identificar nuevas vías metabólicas en estados normales y de enfermedad que procesarán nuevas terapias. De la misma forma, pequeñas diferencias genéticas (polimorfismos) entre individuos podrían ser útiles para predecir susceptibilidad a enfermedades y responder a terapias específicas [6]. La medicina canina puede usar directamente algunos avances de estudios humanos. Pero no pasará mucho tiempo antes de que estemos estudiando genes caninos del mismo modo. Es posible que alguna información de estudios caninos pueda ser útil en medicina humana a través de aproximación genómica comparativa que también beneficiará a la medicina canina. Por ejemplo, la variación debida a caracteres poligénicos, ó loci de caracteres cuantitativos (QTL), son de particular interés. Se espera que la identificación de genes involucrados en patrones de herencia complejos en humanos sea difícil. Considerable variación en caracteres poligénicos entre perros puros de raza es posible, lo que haría del perro un buen modelo para determinar como los grupos de genes controlan la variabilidad fenotípica. Aunque humanos, perros y ratones no son especies muy relacionadas, tienen muchos genes en común. Frecuentemente, los grupos de genes han permanecido juntos durante la evolución y aparecen juntos en cierto orden en los cromosomas de las diferentes especies. Tal sintenia conservada es de utilidad en el mapeo comparativo de genomas. Es muy posible que el perro sea un mejor modelo que el ratón para algunos desórdenes en humanos con herencia

compleja. Por ejemplo, el perro tal vez sea un mejor modelo para desórdenes de comportamiento ó enfermedades relacionadas a tamaño grande del cuerpo, tales como desórdenes de las estructuras que soportan peso como huesos ó articulaciones. La información genética obtenida de dichos estudios puede ser utilizada en medidas terapéuticas y preventivas para humanos y perros.

Las pruebas de ADN en el futuro

Primero que todo, la información del proyecto genoma canino puede ser usado para resolver problemas no médicos, tales como proveer una huella digital genética de un perro individual con el propósito de identificación ó certificación de paternidad. Esto puede ser importante para la profesión veterinaria, por ejemplo para certificar que el semen ó un tejido fue obtenido de un animal específico. Tal vez también sea posible identificar razas por polimorfismos en los genes que son específicos para cada raza, para que la genealogía ó la herencia de la raza, de individuos pueden ser identificados. Eventualmente, todos los genes que controlan el color del pelaje, el color de los ojos, el largo del pelo, etc., deben ser identificados, y esto tal vez sea también de uso indirecto en nuestra profesión. Sin embargo, los veterinarios están más interesados en la información directamente relevante en las bases genéticas de enfermedades. Eventualmente, debemos esperar que todos los genes caninos, y mutaciones a medida que sean identificados, serán puestos en una base de datos en Internet que será actualizada continuamente. Hoy tenemos pruebas de ADN que examinan un gen a la vez para una mutación individual en un sólo individuo. En el futuro, podremos esperar que miles de genes serán analizados a la vez a través de la tecnología de "microarray". Esto nos permitirá examinar todos los genes de un individuo a la vez, para una ó más mutaciones, obteniendo el perfil de ADN que sea único para ese individuo. Podremos entonces comparar el perfil genético de cualquier perro con la base de datos de genética canina. Estas herramientas también nos permitirán buscar un gen ó grupos de genes en muchos individuos a la vez. Esto también hará posible aplicar a gran escala y más rápido, la selección genética en poblaciones de perros. Podremos realizar pruebas de ADN para enfermedades causadas por grupos de genes que actúan en conjunto, aquellas debidas a la herencia poligénica. El objetivo será detectar mutaciones de grupos de genes que en combinación, se sabe que producen enfermedades.

Beneficios para la medicina, perros individuales

Una vez que podamos muestrear miles de genes a la vez en un individuo, tendremos mucha información de cada animal para usar con fines médicos y para aconsejar a los criadores en la selección de sus razas. El propietario podría tener el perfil de ADN de su perro en un disco cerrado y presentárselo al veterinario en el momento de ser examinado. El veterinario podría entonces obtener los componentes genéticos de la historia del caso, mediante el rastreo del perfil de ADN del paciente. Por ejemplo, uno podría entonces obtener el perfil de ADN de un disco en la computadora y compararlo con la base de datos de genética canina en Internet. Alternativamente, tal vez el perfil del ADN de cada perro de raza pura podrá ser eventualmente obtenida a partir de una base de datos segura en Internet para cada raza, a la cual tendrá acceso el veterinario del paciente. Así, el perfil del paciente podría ser rastreado para todas las enfermedades genéticas conocidas hasta hoy, ó para los genes que están asociados con reacción adversa a los fármacos. Esta información será de utilidad en la construcción de diagnósticos diferenciales y en la elección de agentes terapéuticos para pacientes individuales. El perfil de ADN individual también podría ser usado para asesorar a los criadores en la selección de sus reproductores. Como parte del examen previo a los cruzamientos, los perfiles de los posibles padres podrían ser comparados con la base de datos de genética canina para mutaciones indeseables, y la probabilidad de que la progenie se vea afectada por enfermedades genéticas conocidas podría ser calculada a través de programas de computación.

Adicionalmente, la probabilidad de los caracteres deseables conocidos de la cría podrían ser obtenidos.

Beneficios para la medicina, poblaciones caninas

Una vez que podamos examinar miles de genes a la vez en un individuo, compararlos con aquellos de otros perros, y comencemos a usar esa información en la planificación de apareamientos de perros, tendremos una herramienta muy poderosa para reducir la frecuencia, ó eliminar a los genes deletéreos de una población. Cuando entendamos que es herencia poligénica, podremos potencialmente eliminar grupos enteros de genes deletéreos de una población. El efecto de tal selección extensiva en una raza podría rápidamente mejorar la salud en unas pocas generaciones. Sin embargo, hasta que tengamos suficiente información sobre la interacción de los genes, no sabremos si algunos de estos genes tienen otras funciones que nosotros deseamos conservar. Y otros efectos de la población no deben ser ignorados. Al menos inicialmente sería mejor usar esta nueva información genética para evitar las combinaciones de cruzamientos que sabemos producirán animales afectados, en lugar de eliminar grupos enteros de genes de una población. Esto es particularmente importante para razas con un "pool" génico pequeño, donde es difícil mantener la diversidad genética.

Finalmente, tendremos eventualmente suficiente información sobre la función de los genes caninos para seleccionar para un carácter genético deseable en particular y aumentar su frecuencia en la población. Esto es similar a las prácticas reproductivas que han sido aplicadas a los animales por cientos de años. La diferencia es que tendremos un gran "pool" de datos objetivos que podemos usar rápidamente en muchos individuos a la vez. Esto tiene gran potencial para mejorar la salud de toda la población canina. Pero, si nosotros ó nuestros clientes criadores cometemos un error, podemos inadvertidamente causar daño a través de una selección masiva rápida. Por eso, no deberíamos estar aconsejando clientes en caracteres poligénicos ó recomendar cambios a gran escala en las frecuencias génicas en las poblaciones hasta que no se obtenga mucho más conocimiento de la interacción de los genes. Para entonces es probable que un modelo de computación esté disponible para predecir el efecto de cambios de la frecuencia de un gen ó varios en una población canina a través del tiempo. Y dado que nuevas mutaciones seguirán apareciendo en el futuro, estas herramientas serán necesarias indefinidamente para detectar, tratar y eliminar desórdenes genéticos de las poblaciones caninas.

Finalizando

La información disponible de los genomas serán solo útiles en proveer salud canina si los veterinarios tienen el conocimiento y las habilidades para usarla éticamente y responsablemente. Hay un gran potencial para mejorar la salud general de los perros a través de la selección genética, pero también el potencial de hacer daño si fallamos en mantener la diversidad genética. Nuestra profesión debe estar en la posición de aconsejar correctamente a nuestros clientes en la aplicación de esta información a perros individuales y poblaciones de perros, y particularmente perros de pura raza. Programas de educación continua que favorezcan las pruebas genéticas, el asesoramiento y la aplicación de la genética poblacional serán de utilidad para prepararnos para este importante papel.

Bibliografía

1. Mellersh CS, Hitte C, Richman M, et al. An integrated linkage-radiation hybrid map of the canine genome. Mamm Genome 2000; 11:120-130.

2. Lin L, Faraco J, Li R, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98:365-376.
3. Patterson DF, Aguirre GA, Fyfe JC, et al. Is this a genetic disease? *J Sm Anim Pract* 1989; 30:127-139.
4. Aguirre GD. DNA testing for inherited canine diseases. In: Bonagura J ed. *Current Veterinary Therapy XIII*. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000; 909-913.
5. Metallinos D, Meyers-Wallen VN. New advances in canine genetics and genetic testing for the small animal. In *Proceedings Soc Theriogenol* 2000; 309-321.
6. Peltonen L, McKusick VA. Genomics and medicine. Dissecting human disease in the postgenomic era. *Science* 2001; 291:1224-1229.

Magazine Canino