

AS ARMADILHAS DA GENÉTICA

Doenças hereditárias ameaçam a fertilidade, a saúde e a lucratividade dos rebanhos leiteiros, exigindo atenção redobrada ao DNA dos animais



MARCOS VINICIUS GUALBERTO BARBOSA DA SILVA
MARCO ANTONIO MACHADO
JOÃO CLÁUDIO DO CARMO PANETTO
MARTA FONSECA MARTINS

Na busca por vacas mais produtivas e eficientes, a seleção de animais tornou-se fundamental para o produtor de leite moderno. Isso inclui métodos que utilizam as modernas ferramentas da genética e da genômica. A inseminação artificial, a transferência de embriões e a fertilização *in vitro* permitem multiplicar os touros e as matrizes selecionados em uma velocidade não imaginada no século passado.

Contudo, essa mesma via de progresso pode, silenciosa e rapidamente, disseminar um inimigo invisível: as doenças genéticas. Essas condições hereditárias causam perdas de prenhez, nascimento de bezerros inviáveis ou problemas de saúde, e podem resultar em perdas significativas na lucratividade e eficiência da fazenda.

Conhecer essas doenças genéticas, suas causas e, principalmente, saber como controlá-las e evitá-las, deixou de ser assunto puramente acadêmico ou científico e tornou-se uma necessidade gerencial para a pecuária de leite. É muito importante que os produtores e selecionadores saibam como usar as informações disponíveis, como aquelas encontradas nos catálogos de venda de sêmen de touros, por exemplo. Abordaremos as principais doenças genéticas que afetam os bovinos e as ferramentas que a ciência oferece para proteger os rebanhos.

Os letais embrionários: quando a prenhez não vinga

Muitas vezes, o produtor depara-se com uma vaca que retorna ao cio após a inseminação, sem causa aparente. Embora existam muitas razões possíveis para isso, um vilão genético pode ser o culpado. Isso quer dizer que, do ponto de vista prático, a falta de gestações viáveis pode levar um produtor a pensar que sua vaca possui baixa fertilidade quando, na verdade, o problema é a inviabilidade genética do embrião. A seguir, são listadas algumas dessas doenças já monitoradas pela Embrapa Gado de Leite, cujos resultados são publicados nos Sumários de Touros das raças Gir Leiteiro e Girolando.

- **Deficiência de uridina monofosfato sintase (DUMPS):** esse nome complicado descreve um problema metabólico fatal. Um bezerro que herda um alelo *DUMPS* do pai e outro da mãe não consegue produzir componentes essenciais para a formação de seu DNA e RNA. O resultado é a morte do embrião com cerca de 40 dias de gestação. Na observação prática, a vaca simplesmente volta ao cio, registrando uma falha de concepção. A condição é causada por uma única mutação no gene *UMPS* (que sintetiza a enzima Uridina Monofosfato Sintase), e o diagnóstico preciso é feito por um simples teste de DNA, publicado nos catálogos ou sumários. Essa doença foi descrita pela primeira vez no ano de 1983 nos EUA e foi estabelecido que o touro Skokie Sensation Ned disseminou o alelo. Estima-se que ele tenha deixado 4.470 filhas em 1.422 rebanhos nos Estados Unidos. Se um touro é DP, significa que ele é portador do alelo para a doença; se for TD, ele não é portador.



Skokie Sensation Ned – DP: touro Holandês disseminador da mutação responsável pela deficiência de uridina monofosfato sintase (DUMPS), identificada nos anos 1980 nos EUA. Estima-se que tenha deixado mais de 4.400 filhas em rebanhos norte-americanos

- **Malformação vertebral complexa (CVM):** a CVM é outra doença que causa perdas gestacionais. Fetos afetados têm graves deformidades na coluna vertebral e nas articulações, resultando geralmente em abortos ou natimortos. O bezerro, quando chega a termo, tem o pescoço visivelmente curto e torcido. A causa é uma mutação no gene *SLC35A3*, e sua disseminação ocorreu pelo uso intenso de um famoso touro da raça Holandesa, que era portador. Felizmente, hoje, a genotipagem para essa doença permite identificar os portadores, e a informação é publicada nos sumários ou catálogos, permitindo assim evitar acasalamentos de risco. A origem da mutação foi o touro Penstate Ivanhoe Star e seu filho, Carlin-M Ivanhoe Bell, que foram touros amplamente utilizados na década de 1960. Estima-se que essa linhagem tenha deixado mais de 19.000 filhas em aproximadamente 4.400 rebanhos. Os indivíduos portadores são identificados como CV e os não portadores como TV.



Carlin-M Ivanhoe Bell – CV: touro Holandês portador da mutação da malformação vertebral complexa (CVM). A ampla utilização na década de 1960 contribuiu para a disseminação do defeito em milhares de rebanhos

Fonte: Agerholm *et al.* (2001)

- **Brachyspina bovina:** é também uma doença genética letal. Ela está associada a uma mutação genética autossômica no gene *FANCI* que causa malformações esqueléticas severas e retardo no desenvolvimento fetal, resultando geralmente em abortos ou natimortos. As investigações moleculares para essa doença são realizadas pela técnica de PCR, e os animais portadores não devem ser reproduzidos. A origem da mutação foi rastreada até o touro Sweet Haven Tradition, que foi amplamente utilizado na década de 1970, com mais de 17.300 filhas em aproximadamente 5.200 rebanhos. Os animais portadores são codificados com o símbolo BY e os não portadores com TY em catálogos e sumários.



Sweet Haven Tradition – BY: touro identificado como origem da mutação da *Brachyspina* bovina, na década de 1970. Associada a abortos e malformações esqueléticas, a doença foi rastreada a esse reprodutor, pai de mais de 17 mil filhas

Fonte: Agerholm e Peperkamp (2007)

• **Haplótipos de infertilidade da raça Holandesa (HH1, HH2, HH3, HH4, HH5 e HH6):** existem seis haplótipos que impactam a fertilidade na raça Holandesa e que foram identificados por pesquisadores americanos. Um haplótipo é uma combinação de alelos (sequências de DNA) localizados em diferentes posições de um cromossomo que são transmitidos em conjunto como um grupo (ligados). Denominados HH1, HH2, HH3, HH4, HH5 e HH6, acredita-se que esses

haplótipos causem morte embrionária ou fetal quando presentes em homozigose, ou seja, quando o descendente herda o haplótipo tanto do pai quanto da mãe. Em um rebanho, isso pode se manifestar como uma vaca que não concebe, resultando em um maior número de dias abertos e menores taxas de concepção. Pesquisadores observaram que esses haplótipos nunca ocorrem em homozigose em nenhum animal vivo que tenha sido testado. Esse cenário é altamente improvável com base nas

probabilidades populacionais, a menos que os animais afetados não tenham sobrevivido até o nascimento. As seguintes siglas são usadas para distinguir os portadores e os não portadores testados dos haplótipos da raça Holandesa (de HH0 a HH6): **C= Portador** (HH0, HH1C, HH2C, HH3C, HH4C, HH5C, HH6C) e **T= Não portador testado** (HH0, HH1T, HH2T, HH3T, HH4T, HH5T, HH6T).

- **Haplótipo de infertilidade da raça Jersey 1 (JH1):** O JH1 é um haplótipo associado à infertilidade em bovinos da raça Jersey. Quando um embrião herda duas cópias defeituosas desse gene (uma do pai e outra da mãe), ele não consegue completar seu desenvolvimento e morre durante a gestação. A causa foi rastreada a uma mutação no gene *CWC15*. Quando um touro portador é acasalado com uma vaca portadora, há 25% de chance de a prenhez ser perdida. Para o produtor, isso significa uma redução na taxa de concepção, custando tempo e dinheiro. A genotipagem em massa para essa doença e os programas de acasalamento direcionados são a solução para manejar o JH1 sem abrir mão do progresso genético. Os touros portadores são, geralmente, identificados como C (*carrier* em inglês, ou portador) e os touros não portadores da doença são identificados como F (*free* em inglês, ou livre).

Bezerros que nascem, mas não sobrevivem

Algumas doenças genéticas permitem que a gestação chegue ao fim, mas condenam o bezerro a uma vida curta e de sofrimento, gerando também perdas econômicas.

- **Deficiência de adesão leucocitária bovina (BLAD):** bezerros com BLAD nascem aparentemente normais, mas o sistema imune não funciona corretamente. As células de defesa não conseguem sair dos vasos sanguíneos para combater infecções nos tecidos. Como resultado, os animais apresentam diarreia, pneumonia e infecção de umbigo recorrentes e severas. A morte geralmente ocorre nos primeiros meses, mesmo quando o manejo sanitário é impecável. Causada por uma mutação no gene *CD18*, a BLAD hoje é amplamente controlada graças à testagem obrigatória de touros em centrais de inseminação. A origem da mutação é o touro *Osborndale Ivanhoe*, que foi amplamente utilizado nas décadas de 1950 e 1960. Estima-se que ele tenha gerado mais de 5.000 filhas e deixado aproximadamente 100.000 descendentes. Se um touro possui BL em seus resultados, isso significa que ele é portador do alelo para a doença. Todavia, se for TL, ele não é portador e, por isso, não transmite essa doença para seus descendentes.



Osborndale Ivanhoe – BL: reprodutor da raça Holandesa que transmitiu a mutação da deficiência de adesão leucocitária bovina (BLAD). Estima-se que tenha produzido mais de 100 mil descendentes, levando ao monitoramento obrigatório dessa doença

• **Citrulinemia:** este distúrbio metabólico impede que o bezerro processe a amônia, substância tóxica que se acumula no corpo. Nos primeiros dias de vida, o animal com o genótipo indesejado desenvolve sinais neurológicos severos, incluindo depressão, tremores e cambaleio, progredindo para o coma e a morte. A causa da doença é uma mutação no gene *ASS1*, que leva à produção de uma enzima inativa. A Citrulinemia foi descrita inicialmente em bovinos da raça Holandesa na Austrália, mas estudos indicam que a mutação pode ser silenciosamente disseminada também em cruzamentos com raças zebuínas, como o Girolando, tornando a identificação de portadores crucial para a manutenção da saúde dos rebanhos. A origem da mutação foi identificada no touro *Linmack Kriss King*, que teve aproximadamente 17.700 filhas e foi amplamente utilizado na década de 1960. Nos sumários e catálogos, os animais portadores são identificados como **CN** e os não portadores como **CNF**.

Defeitos visíveis: anomalias que impactam a produção e o bem-estar

Nem todos os problemas genéticos são letais, mas podem comprometer o desempenho e o valor do animal.

• **Lábio leporino e fenda palatina:** essa má-formação facial impede que o bezerro mame corretamente, levando à desnutrição e, frequentemente, à pneumonia por aspiração do leite. A causa pode ser complexa, envolvendo múltiplos genes e até fatores ambientais, como plantas tóxicas ingeridas pela mãe. A recomendação é não repetir acasalamentos que já geraram um produto com o problema.

• **Ausência de cauda (Anurismo/Braquiúria):** a ausência ou encurtamento da cauda é um defeito que pode vir acompanhado de problemas mais graves na coluna vertebral, afetando a locomoção. Além de depreciar o valor comercial do animal, a condição sinaliza a presença de genes indesejáveis no rebanho, sendo prudente descartar os reprodutores que a transmitem.

- **Prognatismo (“Boca de Papagaio”):** o desalinhamento entre a maxila e a mandíbula, especialmente quando a mandíbula é mais curta, dificulta a apreensão da forragem. Em casos severos, o animal tem dificuldade para se alimentar, resultando em menor ganho de peso e desenvolvimento corporal inadequado. Trata-se de uma característica com alta herdabilidade e animais afetados não devem ser reproduzidos.

Problemas de fertilidade e coagulação

- **Hipoplasia gonadal:** caracteriza-se pelo desenvolvimento incompleto dos testículos ou ovários. Um animal afetado pode ser subfértil ou completamente estéril. Em algumas raças, a condição tem uma clara base genética recessiva. O diagnóstico é feito por palpação e ultrassonografia, e a principal forma de controle é a inspeção rigorosa dos animais a serem selecionados para a reprodução.
- **Deficiência do Fator XI de Coagulação (FXID):** animais com FXID têm um problema de coagulação sanguínea. Isso se manifesta como sangramentos prolongados após procedimentos de rotina, como descorna, castração ou mesmo no parto. Causada por uma inserção de DNA no gene F11, a condição é diagnosticada por teste de DNA, permitindo a identificação de animais portadores. Nos catálogos e sumários, os animais portadores são identificados pelo código XIC e os não portadores por XIF.

A solução está na análise do DNA: o poder da genômica

A identificação da causa genética e o desenvolvimento de testes de DNA acessíveis transformaram problemas que pareciam incontroláveis em condições manejáveis. A tecnologia de genotipagem com painéis de marcadores do tipo SNP permite testar os animais para dezenas de características e defeitos genéticos de uma só vez.

A IDENTIFICAÇÃO DA CAUSA GENÉTICA E O DESENVOLVIMENTO DE TESTES DE DNA ACESSÍVEIS TRANSFORMARAM PROBLEMAS QUE PARECIAM INCONTROLÁVEIS EM CONDIÇÕES MANEJÁVEIS. A TECNOLOGIA DE GENOTIPAGEM COM PAINÉIS DE MARCADORES DO TIPO SNP PERMITE TESTAR OS ANIMAIS PARA DEZENAS DE CARACTERÍSTICAS E DEFEITOS GENÉTICOS DE UMA SÓ VEZ

Para o produtor de leite, investir no conhecimento genético do seu rebanho não é custo, mas um investimento estratégico. Ao testar as fêmeas e usar touros testados e livres de doenças genéticas, ou usar a informação para fazer acasalamentos de forma a impedir a disseminação dessas doenças, o produtor consegue:

- 1. Aumentar a eficiência reprodutiva:** reduzir perdas embrionárias e retornos ao cio;
- 2. Melhorar a saúde do rebanho:** evitar o nascimento de bezerras com a imunidade comprometida ou outros problemas de saúde;
- 3. Acelerar o ganho genético:** concentrar a seleção em animais verdadeiramente superiores, livres de doenças genéticas indesejáveis, evitando assim a possibilidade de descartes forçados pela descoberta tardia de portadores;
- 4. Proteger seu investimento:** garantir que as futuras gerações do seu rebanho sejam mais saudáveis, produtivas e lucrativas.

As pesquisas na Embrapa Gado de Leite

A Embrapa Gado de Leite é responsável pela coordenação técnica dos Programas Nacionais de Melhoramento das Raças Gir Leiteiro, Girolando e Jersey, entre outras, em parceria com as respectivas associações nacionais dos criadores dessas raças. Desde 2009, a Embrapa Gado de Leite realiza o monitoramento molecular das doenças CVM, BLAD, DUMPS, *Brachyspina*, Citrulinemia e FXID para os animais participantes dos programas de melhoramento do Gir Leiteiro e Girolando, e essas informações têm sido publicadas nos sumários anuais de touros e passadas aos produtores e centrais de coleta e venda de sêmen, para evitar a disseminação dessas doenças. Na raça Gir Leiteiro, nenhum animal foi detectado como portador de alelos mutantes para qualquer dessas doenças. Na raça Girolando, que possui a raça Holandesa em sua formação, alguns poucos animais foram detectados como portadores de alelos mutantes para *Brachyspina*, CVM e BLAD.

Além das doenças genéticas citadas, a Embrapa Gado de Leite está desenvolvendo um projeto de pesquisa que visa identificar doenças genéticas ainda desconhecidas, que podem provocar abortos ou malformações nas raças Gir Leiteiro e Girolando. Sequências completas de DNA de animais de vários rebanhos dessas raças estão sendo geradas e analisadas com o intuito de investigar como cada segmento de DNA (haplótipo) é passado de pai para filho.

A essência da pesquisa é baseada na detecção da ausência de haplótipos recessivos por meio da combinação de análise estatística da frequência alélica, da bioinformática de variantes e do estudo de desequilíbrios populacionais. Com isso, será possível identificar haplótipos letais ou deletérios, que estejam presentes na população apenas em heterozigose (em portadores), mas nunca em homozigose, porque nessa situação (homozigose) causariam morte embrionária, aborto ou malformações.

A era da pecuária de precisão já chegou. Conhecer e combater os inimigos que se escondem no DNA é um importante passo para construir um rebanho mais forte e uma cadeia produtiva mais sustentável. ●

Sumários de touros das raças Gir Leiteiro e Girolando, publicados pela Embrapa em parceria com as associações de criadores. Essas publicações reúnem informações genéticas e genômicas, incluindo o monitoramento de doenças hereditárias, para apoiar decisões de seleção e acasalamento nos rebanhos leiteiros



MARCOS VINICIUS GUALBERTO BARBOSA DA SILVA

Zootecnista, doutor em Genética e Melhoramento, pesquisador da Embrapa Gado de Leite, Juiz de Fora, MG

MARCO ANTONIO MACHADO

Engenheiro-agrônomo, doutor em Genética e Melhoramento, pesquisador da Embrapa Gado de Leite, Juiz de Fora, MG

JOÃO CLÁUDIO DO CARMO PANETTO

Zootecnista, doutor em Ciências Biológicas (Genética), pesquisador da Embrapa Gado de Leite, Juiz de Fora, MG

MARTA FONSECA MARTINS

Bióloga, doutora em Genética e Melhoramento, pesquisadora da Embrapa Gado de Leite, Juiz de Fora, MG

CLIQUE E CONHEÇA
MAIS SOBRE OS
AUTORES



VOLTAR
PARA O ÍNDICE

