

A REALIDADE DA GENÔMICA NO AGRONEGÓCIO LEITE BRASILEIRO

Texto: Adam H. Utsunomiya, Marcos Vinícius Gualberto, Daniel J. de Abreu
Diego C. de Almeida, Marco A. Machado, Marta F. Martins, Wagner A. Arbex



Panorama Geral

A seleção para fenótipos desejáveis tem sido praticada em bovinos desde a sua domesticação, ocorrida há, aproximadamente, 7.500 a 10.000 anos. Até o início do século passado, essa seleção era praticada com base na avaliação visual. Os primeiros documentos relatam

do as práticas de seleção, acasalamento e cruzamento para fins produtivos datam do fim do século 18, nos quais o inglês Robert Bakewell separou touros e vacas da raça Longhorn, que ele observou ser a mais eficiente para produção de carne, e permitiu apenas acasalamentos entre indivíduos que ele,

empiricamente, julgava serem superiores. Isto resultou em animais com maior produção de carne e boa deposição de gordura.

A partir de 1930, os métodos científicos, estatísticos e computacionais para avaliação genética de animais domésticos começaram a ser estabelecidos, dando origem ao chamado "melhoramento genético tradicional".

Uma das primeiras instituições a estabelecer uma forma de melhorar a produtividade da pecuária leiteira de seu país foi o USDA (United States Department of Agriculture), criado em 1862, pelo então presidente dos Estados Unidos, Abraham Lincoln. Os primeiros fenótipos coletados foram de produção de leite e gordura, em 1895. Em 1908, o USDA contratou Helmer Rabild para organizar um programa nacional de controle leiteiro devido ao seu sucesso na organização da primeira associação para o melhoramento de rebanhos leiteiros no Estado de Michigan, entre 1905 e 1906. Em 1922, o Dr. Sewall Wright definiu os coeficientes de endogamia e parentesco entre animais e, em 1936, a primeira avaliação nacional de touros foi realizada. Neste breve histórico é possível notar que os Estados Unidos possuem mais de 70 anos de experiência em avaliação genética e mais de 100 anos de coleta de informações fenotípicas e de pedigree. Um banco de



dados que permite realizar uma avaliação genética mais precisa, utilizando os conhecimentos e ferramentas disponíveis atualmente.

No Brasil, programas de melhoramento genético foram implantados a partir de 1976, com a criação do Centro Nacional de Pesquisa de Gado de Leite (CNPGL). A partir desta data, pesquisadores de melhoramento animal, criadores e selecionadores começaram a se organizar para promover o melhoramento de raças e cruzamentos com aptidão leiteira. O primeiro projeto proposto foi o MLB (Mestiço Leiteiro Brasileiro). Logo depois, surgiu o Programa de Melhoramento de Zebu para Leite, por interesse de criadores e da ABCZ (Associação Brasileira dos Criadores de Zebu) em desenvolver a aptidão leiteira dos animais zebuínos, que são adaptados ao clima e às condições de manejo prevalentes no Brasil.

Atualmente, o melhoramento tradicional, utilizando a DEP/PTA, é o praticado pelos programas de melhoramento nacionais. Baseado nas teorias de genética quantitativa e de populações, ele tem assegurado ganhos genéticos contínuos na maioria das características de interesse econômico, decorrente da seleção baseada no fenótipo do animal ou na estimativa do valor genético aditivo derivado da análise conjunta de fenótipo e de pedigree. Como exemplo, podem ser citados os resultados obtidos no Programa de Melhoramento Genético da Raça Gir, os quais indicam ganho genético da ordem de 1% ao ano para produção de leite. Todavia, aumentar essa taxa de ganho por meio

dos procedimentos de seleção tradicional é extremamente difícil em razão da precisão de seleção e do intervalo de gerações, o qual, em bovinos, é cerca de cinco a sete anos.

Na busca pelo aumento da taxa de ganho genético por procedimentos de seleção, as pesquisas em melhoramento genético têm sido direcionadas também no sentido de incorporar as informações de marcadores moleculares que estejam associados à substancial variação genética de algumas características. Os primeiros trabalhos científicos sugerindo incorporar esta fonte de informação datam do final dos anos 80 e início da década de 90, e tinham como proposta acelerar o progresso genético por meio do aumento da acurácia de predição dos valores genéticos e redução do intervalo entre gerações pela seleção de animais mais jovens, baseado na informação dos marcadores de alelos favoráveis à expressão de um ou mais fenótipos de interesse. Essa metodologia ficou conhecida como Seleção Assistida por Marcadores (SAM).

A SAM tem como objetivo usar os genótipos de marcadores moleculares associados aos Loci de Características Quantitativas (QTL, sigla em inglês para Quantitative Trait Loci), para melhorar a resposta à seleção, selecionando os indivíduos a partir do genótipo dos marcadores que eles possuem. No entanto, as informações de locos marcadores que estão ligados a QTLs devem estar aliadas à informação fenotípica, a qual reflete a ação coletiva de todos os genes, incluindo aqueles que não foram identificados.

No período em que surgiu a SAM, os métodos de prospecção de informações do DNA eram laboriosos e de alto custo, o que inviabilizava sua produção em massa e aplicação nas avaliações genéticas. Portanto, a quantidade de marcadores disponíveis e genes identificados era limitada, e sua inclusão nas avaliações genéticas permitia capturar apenas uma pequena porção da variabilidade genética de uma característica, ou conjunto de características, dentro de uma população. Considerando-se essa pressuposição, os valores genéticos estimados, utilizando a informação dos poucos marcadores moleculares disponíveis eram chamados Valores Genético Moleculares.

Com os recentes avanços das técnicas e equipamentos para se extrair informações do DNA, como a genotipagem e o sequenciamento do genoma, grandes quantidades de marcadores moleculares têm sido produzidos a um custo relativamente baixo, propiciando a inclusão dessas informações ao processo de avaliação genética, com o objetivo de torná-la ainda mais acurada. Esse grande volume de marcadores sendo produzidos reacendeu o conceito de genômica, cunhado pelo geneticista Tom Roderick, em 1986, e fez surgir uma nova metodologia de avaliação genética, denominada seleção genômica, proposta, em 2001, pelos pesquisadores Theo Meuwissen, Ben Hayes e Mike Goddard.

No contexto da produção animal, a genômica pode ser entendida como a ciência que pode identificar quais genes, considerando o código genético

completo de um animal, sofrem mutações e alterações de frequências alélicas devido à seleção. Esta identificação é realizada por meio da associação não aleatória entre um alelo de marcador e um alelo de QTL. Se esta associação não aleatória entre o marcador e o QTL é forte, então pode-se inferir por meio do marcador que um determinado animal carrega consigo uma variante gênica (des)favorável à expressão de um fenótipo de interesse econômico. E esta forte associação pode ser derivada da densidade de marcadores requerida na genotipagem.

A seleção genômica, por sua vez, explora a alta densidade de marcadores para capturar o efeito de todos os potenciais QTLs envolvidos com a expressão de um determinado fenótipo. A densidade de marcadores deve ser suficientemente alta para assegurar que todos os marcadores estão em associação não aleatória com os QTLs. Desta forma, praticamente toda a variabilidade genética da característica pode ser capturada pelos marcadores. A partir desta pressuposição, a avaliação genética com o uso de alta densidade de marcadores produz a DEP genômica.

As principais diferenças entre DEP/PTA, Valor genético Molecular e DEP genômica estão representadas no infográfico ao lado.

Diversos estudos estão sendo conduzidos pela Embrapa Gado de Leite no intuito de identificar regiões cromossômicas associadas com fenótipos de interesse econômico em gado de leite, estimar os efeitos destas regiões sobre a expressão dos fenótipos e como in-

cluir essas informações nas avaliações genéticas. Tudo isso com o objetivo de proporcionar aos técnicos e produtores mais subsídios para tomar a decisão de selecionar os animais adequados aos seus sistemas de produção e melhor orientar acasalamentos/cruzamentos.

Algumas empresas e instituições governamentais internacionais iniciaram o processo de seleção genômica há alguns anos. A CRV, por exemplo, em parceria com a Universidade de Liege – Bélgica, implementou a seleção genômica em 2006 e, atualmente, utiliza-a em seus programas de melhoramento na Holanda, no Norte da Bélgica e na Nova Zelândia. No entanto, esta implementação não é trivial, pois a inclusão de informações de marcadores nas avaliações genéticas torna os modelos de predição mais complexos, demandando potentes recursos computacionais, além de despender recursos financeiros dos criadores e empresas envolvidas para genotipagem dos animais. Sendo assim, investimentos devem ser realizados. Para que isso aconteça, o criador deve creditar algum recurso nos programas de seleção ao qual participa para que seu produto seja avaliado com maior precisão, o que agregará valor no mercado.

Qual a nossa realidade genômica?

Apesar das metodologias de incorporação das informações genômicas nas avaliações genéticas terem sido propostas há mais de 10 anos, muitos estudos têm sido realizados para avaliar a viabilidade de aplicação em nível comercial. Por terem sido propostas por

pesquisadores residentes no hemisfério Norte, os países do mesmo foram os pioneiros na utilização das informações genômicas. Porém, os pesquisadores brasileiros estão investindo esforços no entendimento das metodologias, transpondo-as à realidade dos recursos e sistemas de produção nacional, para tornar a genômica disponível e aplicável no agronegócio leite.

O que temos de concreto?

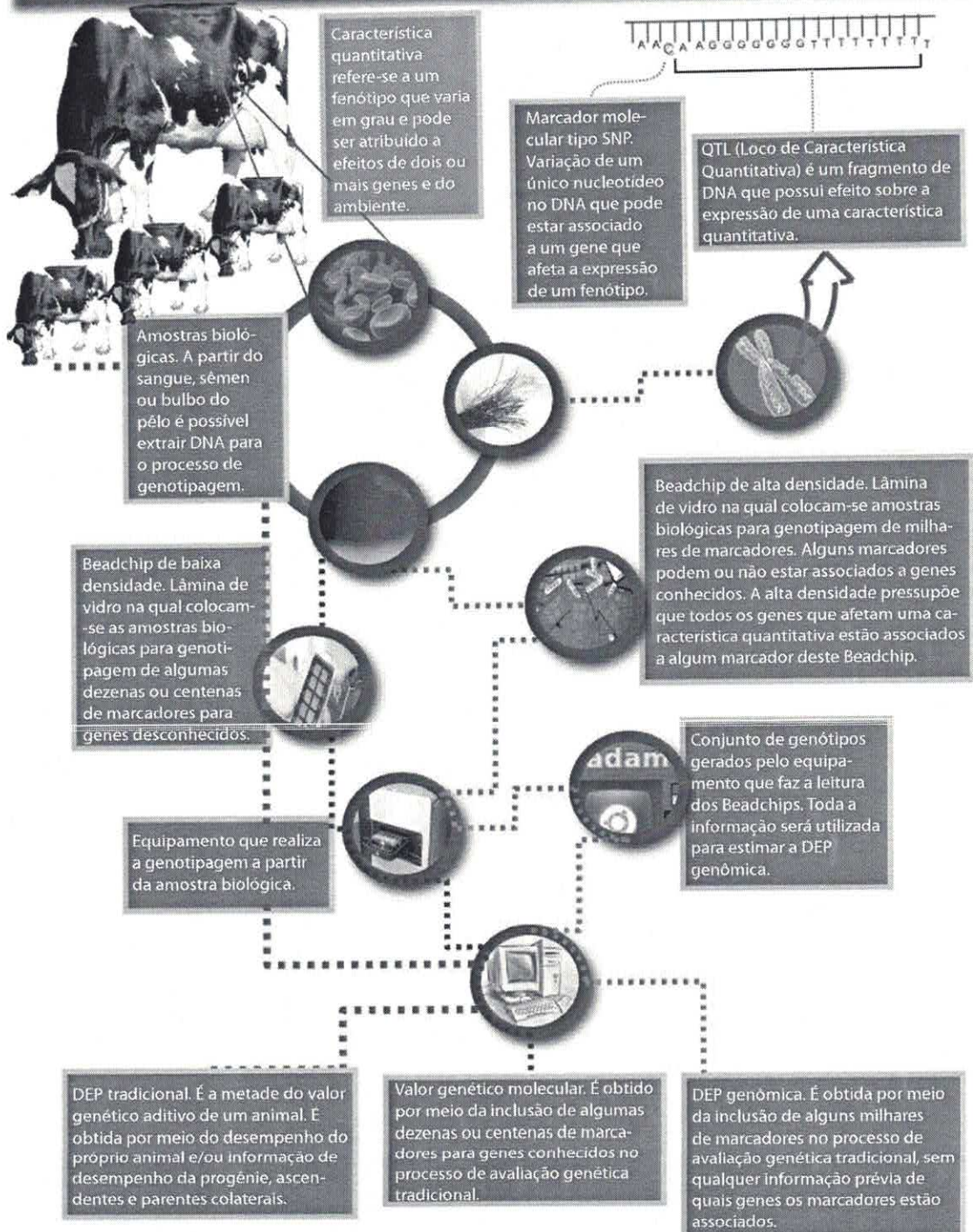
Algumas companhias já estão oferecendo painéis comerciais de marcadores que estão associados a algumas características de produção, de tipo e doenças, além de testes de paternidade.

A companhia americana GeneSeek®, pertencente à Neogen® Corporation, possui dois painéis comerciais validados para raças leiteiras taurinas, o GeneSeek Genomic Profiler for Dairy-LD™ (Low Density – baixa densidade), com aproximadamente 10.000 marcadores, e o GeneSeek Genomic Profiler for Dairy-HDTM (High Density – alta densidade), com 78.000 marcadores. Antes comercializado pela Merial e agora pela Neogen® Corporation, o IGENITY® também fornece um painel com perfil de marcadores para características de produção, de tipo e marcadores relacionados às doenças genéticas. Estes painéis também são capazes de confirmar ou identificar a paternidade de um animal.

A Zoetis, antiga Divisão de Saúde Animal da Pfizer, possui os painéis CLARIFIDE Nelore® e CLARIFIDE Dairy™, comercialmente disponíveis. O primeiro painel foi validado para a raça



DEP x Valor Genético Molecular x DEPgenômica



Nelore em parceria com fazendas colaboradoras no Brasil. O segundo é validado para as raças leiteiras taurinas Holandesa, Jersey e Pardo-Suíço e utiliza um painel com aproximadamente 7.000 marcadores (BovineLD BeadChip™), fornecendo informação genômica gerada pelo AIPL (Animal Improvement Programs Laboratory) órgão do USDA dos Estados Unidos, para características de produção, tipo, doenças genéticas e índices econômicos, além de confirmar ou identificar paternidade.

No entanto, apesar da informação estar na mesma base dos touros importados encontrados em catálogos nacionais, atenção especial deve ser dada quanto a utilização destes produtos, pois as bases genéticas são diferentes. Normalmente, a aplicação destes produtos é indicada para animais ou rebanhos que possuam pelo menos cinco gerações de genética norte-americana.

Apesar da disponibilidade destes produtos, existem estudos sendo realizados para validar esses painéis de marcadores nas raças zebuínas. A validação de um painel de marcadores é feita pela confirmação da associação dos marcadores disponibilizados no painel com as características vendidas por ele. Este teste é efetuado em diversos rebanhos de diferentes localidades para confirmar a associação do marcador com QTL no nível da população, o que torna o produto aplicável de maneira generalizada. Além disso, os resultados oriundos de painéis não são comparáveis às PTAs/DEPs tradicionais, assim como as confiabilidades, pois as metodologias para obtenção desses resultados são

diferentes. Também não existe método consistente para comparar os resultados oriundos dos painéis das diferentes companhias.

Há alguns anos, os sumários de touros das raças Gir, Girolando e Guzerá, publicados pela Embrapa Gado de Leite, vêm incluindo genótipos dos touros para alguns marcadores de características de produção e também de anomalias genéticas (Tabela 1 e Tabela 2).

Na medida em que as pesquisas identificando marcadores em associação não aleatória com QTLs responsáveis pela expressão de fenótipos de interesse econômico tornam-se públicas, novos testes podem ser realizados para se identificar qual variante de um gene específico um animal possui e novos marcadores podem ser incluídos nos sumários. No entanto, a prática de se selecionar um animal unicamente pela informação de um determinado marcador deve ser evitada, a não ser que o melhorista esteja seguro de que tal marcador seja fundamental em seu esquema de seleção ou que esse marcador esteja ligado ao aparecimento de uma doença.

Todas essas informações de painéis comerciais e marcadores associados a genes conhecidos remetem à utilização de valores genéticos com informação de marcadores moleculares, chamados Valores Genético Moleculares. A estimação deste valor nas avaliações genéticas permite aumentar a acurácia da estimação pela informação extra dos marcadores. No entanto, uma característica de produção é controlada por muitos genes e a informação de um ou dois marcadores não captura toda a variabilidade desta característica. E reforçando a atenção, um cuidado extra deve ser tomado na utilização dos painéis comerciais devido à validação dos marcadores nas raças zebuínas. Deve-se considerar também que a base genética utilizada para confeccionar o painel pode ser diferente da base onde será aplicado, resultando em perda da associação ao longo das gerações.

Em termos de seleção genômica no Brasil, desde 2010, a Embrapa Gado de Leite vem desenvolvendo o projeto intitulado "Seleção Genômica em Raças Leiteiras no Brasil". A proposta deste projeto foi estruturar uma rede institu-

Tabela 1. Marcadores moleculares publicados nos sumários de touros pela Embrapa Gado de Leite

Marcador	Raças		
	Gir	Girolando	Guzerá
Kappa-caseína	√	√	√
Beta-lactoglobulina	√	√	√
DGAT1		√	√
Tireoglobulina			√
Prolactina			√
BLAD		√	
DUMPS		√	
CVM		√	
Osteopontina		√	



Tabela 2. Descrição das funções dos genes associados aos marcadores moleculares incluídos nos sumários de touros publicados pela Embrapa Gado de Leite

Gene	Descrição
Kappa-caseína	Associado à coagulação do leite, maior rendimento para produção de queijo.
Beta-lactoglobulina	Uma variante deste gene é favorável para produção de leite, recomendado para ser comercializado in natura, enquanto que a outra está relacionada à uma maior taxa de gordura e proteína, recomendado para produção de derivados lácteos.
DGAT1	Associado à porcentagem de gordura no leite.
Tireoglobulina	Produz precursores dos hormônios da tireóide, que regulam o metabolismo, crescimento e desenvolvimento dos animais, inclusive a glândula mamária.
Prolactina	Hormônio que regula o desenvolvimento da glândula mamária, o início e manutenção da lactação e também a produção de leite.
Osteopontina	Em animais da raça Holandesa foi demonstrado que este gene está associado à produção de leite e gordura, e porcentagem de gordura e proteína. Está também associada às características de crescimento.
BLAD*	Deficiência de adesão leucocitária bovina. Animais homocigotos recessivos apresentam crescimento retardado e comprometimento do sistema imunológico.
DUMPS*	Deficiência da uridina monofosfatase sintase. Embriões homocigotos recessivos morrem por deficiência da enzima UMPS, responsável pela conversão de um metabólito participante da via de síntese das pirimidinas (necessárias para síntese de DNA e RNA).
CVM*	Complexo de má formação vertebral. Animais homocigotos recessivos para o gene que codifica uma proteína fundamental na formação das vértebras morrem logo após o nascimento.

* Anomalias genéticas

cional para implementar a seleção genômica nos programas de Teste de Progênie (TP) e/ou avaliação genética que estão sendo conduzidos por ela. A organização permitirá desenvolver e aprimorar metodologias para a integração da informação de marcadores moleculares aos resultados dos TP, estudar diferentes modelos, visando à otimização das avaliações genéticas, e identificar os genes ligados às características de interesse econômico em gado de leite. No futuro, os touros poderão ser precocemente pré-selecionados para os TP, sendo possível prever seu valor genético com alta acurácia, reduzindo os custos e o tempo necessário para sua correta avaliação. No médio prazo, possibilitará intensificar a seleção de fêmeas nos rebanhos, aumentando a competitividade da pecuária leiteira nacional.

Devido ao interesse de várias empresas privadas no assunto, em 2012, a Embrapa Gado de Leite lançou, em comum acordo com as Associações das

raças Gir Leiteiro, Guzerá e Girolando, um Edital de Chamamento Público para seleção de pessoa jurídica para parceria na execução do projeto acima, aberto a todas as empresas interessadas em participar. O objetivo principal do Edital Público foi ampliar o projeto e melhorar os resultados finais, produzindo ferramentas genômicas mais precisas para a pecuária nacional.

Após o encerramento do Edital, o consórcio formado pelas empresas Zoetis e CRV Lagoa (únicas empresas que se manifestaram formalmente) foi declarado vencedor. Com o término do processo, formou-se um grupo científico de trabalho entre Embrapa Gado de Leite, Associações e o consórcio vencedor para o início do projeto.

Para a raça Holandesa do Brasil, o panorama genômico é um tanto diferente. O sumário nacional de touros não inclui qualquer informação genômica, apenas os resultados da avaliação tradicional. Todavia, a Embrapa Gado

de Leite propôs, em 2012, um projeto para implementar a seleção genômica nessa raça. De qualquer forma, os criadores podem se beneficiar do material genético proveniente dos EUA, Holanda e Nova Zelândia, países que implementaram a seleção genômica e estão obtendo ótimos resultados, obviamente considerando que as bases genéticas são diferentes.

As informações dos genótipos dos animais têm grande importância estratégica e elevado valor econômico, pois podem, por exemplo, subsidiar o criador na escolha do sêmen e orientar acasalamentos/cruzamentos para ter um produto especializado em um mercado específico, ou seja, agregação de valores.

O que a genômica pode proporcionar?

Além dos benefícios que os genótipos disponíveis para alguns marcadores moleculares podem proporcionar,

há ainda a abordagem da seleção genômica, que considera a informação de genótipos de marcadores obtidos por genotipagem em larga escala para prever a DEP/PTA genômica. A inclusão dos marcadores nas avaliações genéticas permitirá aumentar a acurácia de predição e, conseqüentemente, pré-selecionar touros jovens para entrar em teste de progênie com maior precisão, diminuir o número de progênies que precisam ser testadas para se obter um grau de acurácia satisfatório (redução de custos) e selecionar animais para as características expressas tardiamente na vida, ou apenas em um dos sexos, ou de herdabilidade baixa, tais como a produção de leite e características reprodutivas.

Os marcadores utilizados em larga escala também podem auxiliar na eventual correção de pedigrees porque podemos estimar a proporção de alelos idênticos por descendência, o que também está relacionado com a acurácia de predição, ou mesmo na realização de um teste de paternidade para registro genealógico.

Existem algumas ressalvas quanto à utilização da informação genômica para que todo o progresso pretendido seja efetuado. É de suma importância coletar dados fenotípicos criteriosamente, ter o sistema de produção bem estruturado dentro de uma cadeia integrada e genotipar considerável número de animais para que as predições dos valores genéticos genômicos tenham alta acurácia. Isto proporcionará uma avaliação mais precisa, facilitando a visualização de resultados com o empre-

go desta biotecnologia.

É preciso ter em mente que um touro jovem genotipado, sem progênie testada, não terá o mesmo nível de confiabilidade que um touro erado, com muitas filhas, mas terá uma confiabilidade maior que um touro jovem não genotipado.

Analisando as experiências da implementação e manutenção da seleção genômica publicadas por outros países, torna-se conclusivo que a seleção genômica no Brasil é passível de implementação, tanto que a Embrapa já trabalha com a hipótese desde 2010. Para isto, há necessidade de genotipar grande número de animais e os criadores podem buscar esse diferencial, iniciando com investimentos na genotipagem das fêmeas. Esforços para coletar fenótipos de outras características de importância econômica, tais como resistência a carrapatos e vermes, emissão de metano, eficiência alimentar, perfil de ácidos graxos, dentre outras, também podem ser realizados, pois novos marcadores podem ser descobertos e, conseqüentemente, mais informações estarão disponíveis para subsidiar uma tomada de decisão. Os cruzamentos podem ser potencializados pelo uso da seleção genômica, admitindo a heterose da combinação das raças mais a DEP genômica com alta confiabilidade. Enfim, o universo de benefícios e retorno que o uso de ferramentas genômicas pode proporcionar é imenso.

Conclusão

O Brasil tem potencial para tornar-se referência na aplicação das ferr-

mentas genômicas nas raças zebuínas, que estão ficando cada vez mais acessíveis, pois possui extenso território, um dos maiores rebanhos comerciais do mundo e programas de seleção recentes (comparados aos dos EUA). Todo o progresso genético obtido pelos países do Norte, em 100 ou mais anos de seleção, pode ser alcançado em espaço de tempo muito menor. Além disso, empresas multinacionais estão investindo em pesquisas no Brasil, pois a economia está estável e o mercado é muito promissor. Agora, é o momento em que o país tem que responder por isso, mostrando que está preparado para todo este investimento e tecnologia. ■



Adam Taiti Harth Utsunomiya
Pós graduando FCAV/UNESP/Jaboticabal



Marcos Vinícius Gualberto Barbosa da Silva
Pesquisador A
Embrapa Gado de Leite



Diego Charles de Almeida Santos
Graduando
Medicina Veterinária



Marco Antônio Machado
Pesquisador A
Embrapa Gado de Leite



Marta Fonseca Martins
Pesquisador A
Embrapa Gado de Leite



Wagner A. Arbex
Analista A
Embrapa Gado de Leite



Daniel Jordan de Abreu dos Santos
Pós Graduando
FCAV/UNESP/Jaboticabal