



ANEXO V. METODOLOGÍA DE EVALUACIONES GENOMICAS

Junio 2019

1. Cálculo del valor genómico directo (VGD)

Los valores genómicos directos se calculan mediante el método SNP_BLUP. Este método es un BLUP que usa la matriz de relaciones genómicas como matriz de relaciones entre los SNP. El SNP_BLUP asume que todos los SNP tienen la misma varianza y que ésta sigue una distribución normal. La matriz genómica llamada M , es una matriz con los genotipos codificados de todos los animales.

La valoración genómica es una valoración uni-carácter, donde el modelo lineal que se utiliza para estimar los valores genómicos directos (VGD) de cada carácter se escribe de la siguiente forma:

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

donde:

y : Pruebas derregresadas (PDR) de los animales de la población de referencia en un carácter determinado calculadas a partir de las pruebas MACE que publica Interbull (Jairath et al., 1998).

μ : Media de la población.

g : Vector de los efectos aleatorios de los marcadores.

M : Matriz de diseño que relaciona los efectos genéticos de los marcadores con los datos fenotípicos (en este caso, las PDR).

Se asume que el efecto genético (g) y el efecto ambiental (e) siguen distribuciones normales:

$$g \sim N(0, I\sigma_g^2) \quad y \quad e \sim N(0, D\sigma_e^2)$$

donde:

M : Matriz de SNP (n animales x m SNP).

σ_g^2 : Varianza genética aditiva

D : Matriz diagonal con los elementos $d_{ii} = 1/\omega$, siendo ω un peso para la PDR;

$$\omega = \frac{r_{PDR}^2}{(1-r_{PDR}^2)} \quad y \quad r_{PDR}^2 \text{ la fiabilidad de las pruebas derregresadas}$$

σ_e^2 : Varianza residual

Se utiliza ω , para tomar en cuenta las diferencias en fiabilidad entre las pruebas derregresadas. El valor genómico directo de cada animal se obtiene como

$$\hat{a} = 1\mu + M\hat{g}$$

2. Población de Referencia

Los machos genotipados en 50K o en HD y que tienen prueba de descendencia en la última valoración Nacional o en la Internacional (MACE de Interbull) son los animales que forman la población de referencia. Dado que los animales no están valorados por descendencia para todos los caracteres al mismo tiempo, la población de referencia para cada carácter no se compone del mismo número de toros.



3. Fiabilidad esperada del VGD

El valor genético se suele proporcionar acompañado de la precisión de la predicción, que viene a ser la correlación entre el valor predicho y el valor verdadero o, en su caso, la correlación al cuadrado. A esta precisión se le llama Fiabilidad esperada de la prueba.

La Fiabilidad esperada se calcula invirtiendo la matriz de coeficientes de las ecuaciones del modelo mixto para obtener la varianza del error de predicción (VEP).

$$r_u^2 = 1 - \frac{VEP_u}{\sigma_u^2}$$

donde:

r_u^2 : Fiabilidad esperada

σ_u^2 : Varianza genética aditiva

Debido a que la fiabilidad esperada está sobre-estimada en algunos caracteres cuando se compara con los estudios de validación, se multiplica la fiabilidad del GBLUP por un factor de escala S obtenido a partir de un estudio de validación previo. Los VGD se multiplican por \sqrt{S} con el fin de reducir dicha sobre-estimación, para obtener el VGD corregido: $VGD^* = \sqrt{S} * VGD$

Y, por tanto, la fiabilidad de los VGD corregidos será:

$$Fiab_{VGD}^* = S * r_u^2$$

4. Combinación de pruebas (GEBV)

Tenemos dos fuentes de información a combinar, que son el VGD, y el Índice de prueba de descendencia (EBV), que en el caso de los candidatos sería un Índice de pedigrí (IP). Estas dos fuentes de información se combinan de la siguiente forma en función de la fiabilidad esperada de cada tipo de prueba.

$$GEBV = b_1 * VGD + b_2 * EBV$$

Donde,

$$b_1 = \frac{\frac{fiab_{VGD}}{(1 - fiab_{VGD})}}{\frac{fiab_{VGD}}{(1 - fiab_{VGD})} + \frac{fiab_{EBV}}{(1 - fiab_{EBV})}} \quad b_2 = \frac{\frac{fiab_{EBV}}{(1 - fiab_{EBV})}}{\frac{fiab_{VGD}}{(1 - fiab_{VGD})} + \frac{fiab_{EBV}}{(1 - fiab_{EBV})}}$$

5. Fiabilidad de las pruebas combinadas (FGEBV)

Para calcular la fiabilidad del valor combinado, se calcula la ganancia en fiabilidad que aporta la genómica al índice genético tradicional. Dicha ganancia se calcula a través del estudio de validación.

La fiabilidad del valor combinado es:

$$Fiab_{GEBV} = Fiab_{EBV} + Fiab_{GAIN}$$



PROGRAMA DE CRIA DE LA RAZA FRISONA

La ganancia de fiabilidad que aporta la genómica se calcula de la siguiente forma:

$$Fiab_{GAIN} = \frac{R_{GEBV,PDR}^2 - R_{IP,PDR}^2}{fiab_{PDR}}$$

$$Fiab_{GEBV} = x + (1 - x)Fiab_{EBV}$$

donde:

$$x = Fiab_{GAIN} / (1 - Fiab_{EBV})$$

6. Estudio de validación cruzada

Toda valoración genómica debe ser verificada a través de una validación cruzada. Se han seguido las recomendaciones de Mäntysaari et al (2010) para validar las valoraciones genómicas. Estas recomendaciones siguen la misma lógica del método 3 utilizado por INTERBULL para validar las valoraciones genéticas tradicionales. Este método consiste en comparar las valoraciones genéticas de los toros obtenidas con la primera remesa de hijas con sus valoraciones finales, incluyendo toda la información disponible.

Respecto a las valoraciones genómicas, se divide la población de animales en 2 grupos: uno, usado como Población de Referencia; es decir, conociendo sus fenotipos con la información disponible cuatro años atrás, para estimar los efectos de los SNP. Otro, un grupo de animales más jóvenes (Población de Validación) cuyo fenotipo (PDR) no se incorpora a la valoración. Tras correr la valoración genómica, se comparan los valores genómicos directos (VGD) y los valores genómicos combinados (GEBV) de dicha Población de Validación con las pruebas derregresadas (PDR) disponibles de dichos animales actualmente.

Esta Población de Validación, está formada por, al menos, 150 animales con una prueba con un número de hijas efectivas superior a 20 (hijas efectivas es una medida de la cantidad de información que hay en la prueba).

Para validar las pruebas se tienen en cuenta en tres parámetros:

- La precisión de las pruebas, calculando la correlación entre los VGD estimados y las PDR conocidas.
- El sesgo que conlleva la predicción, calculando el coeficiente de regresión de los VGD sobre las PDR.
- El error cuadrático medio (MSE).

La fiabilidad realizada del modelo se estima calculando la correlación entre el VGD y la PDR tomando en cuenta la fiabilidad de las pruebas derregresadas:

$$Fiabl_{VGD} = R_{(VGD,PDR)}^2 * \left(1 + \frac{k}{EDC}\right)$$

$$k = \frac{4 - h^2}{h^2}$$

donde:

R²: Correlación al cuadrado entre los VGD estimados y las PDR conocidas.

EDC: Hijas efectivas



PROGRAMA DE CRIA DE LA RAZA FRISONA

h^2 : Heredabilidad

La fiabilidad realizada nos permite estimar la ganancia en fiabilidad sobre la valoración tradicional que aporta la genómica, como fue detallado en los puntos anteriores.

7. GICO

El GICO y el resto de índices genómicos como el GIPP, GICU y GIGT son la aplicación de los índices definidos en el documento de Metodología de Evaluaciones Genéticas (Anexo IV) aplicados a los animales genotipados. Por tanto, son los mismos índices, totalmente comparables entre sí y la G sólo denota que se ha utilizado información del genoma del animal para obtener la prueba de los diferentes caracteres.

8. Requisitos de publicación de las pruebas genómicas oficiales

Para tener una prueba genómica oficial, los toros genómicos deben:

- Ser propiedad de un programa de testaje español.
- Tener cumplidos 10 meses de edad en la fecha de la publicación de las pruebas.
- Estar registrados en CONAFE.
- Poseer un código de inseminación.
- Tener semen disponible.
- Estar genotipados en la densidad exigida por CONAFE para la prueba oficial.

Respecto a las hembras los requisitos para tener prueba oficial son

- Tener valoración genómica.
- Estar registrada en CONAFE.

También se consideran pruebas oficiales las de aquellos toros cuyo genotipo se ha recibido en los intercambios de EuroGenomics nominados como publicables por el país de origen y la de aquellos toros de centros de inseminación de terceros que han solicitado su prueba oficial a través del "Fee System" de Eurogenomics

Los animales evaluados que no cumplen estos requisitos tendrán una valoración no oficial y no publicable sólo accesible para el propietario remitente de la muestra.

9. Evaluación genómica mensual

Cada mes CONAFE calcula las pruebas genómicas de los animales genotipados en el último mes. Después de cada valoración se informa tanto a ganaderos como a los programas de testaje de las pruebas de sus animales y se publican en la web de CONAFE, cuando dichas pruebas cumplen los requisitos de oficialidad.

10. Evaluación genómica general

Tres veces al año (Marzo, Junio y Noviembre) se recalculan las pruebas derregresadas a partir de la última evaluación MACE y se actualiza la Población de Referencia, con el objetivo de calcular la valoración genómica de todos los animales con genotipo disponible en la base de datos de CONAFE.

Se combinan los valores genómicos directos con los resultados de las pruebas tradicionales (prueba de descendencia, valor propio de las hembras o Índice de pedigrí de machos jóvenes y novillas).



PROGRAMA DE CRIA DE LA RAZA FRISONA

Se genera un catálogo con las pruebas oficiales:

- Valores genómicos combinados (GEBV), en el caso de los animales genotipados.
- Índices de Pruebas de descendencia (EBV), en el caso de los machos no genotipados, con información suficiente de hijas para obtenerla.

Para diferenciar los animales que han sido valorados teniendo en cuenta su información genómica de los que no, las pruebas de los primeros se marcan con un tipo de prueba "G".

11. Información adicional a las pruebas genómicas

El genotipado mediante SNP permite obtener información adicional a la de las evaluaciones genómicas, que son las filiaciones y la información de haplotipos, caracteres recesivos y otros genes de interés.

- Filiación por SNP:

Se puede comprobar la filiación de aquellos animales genotipados con sus progenitores, en el caso de que éstos también estén genotipados. Para ello, se contrastan todas aquellas posiciones en las cuales la muestra y la de su progenitor son homocigotas, determinando la filiación correcta si el porcentaje de incompatibilidades es inferior al 1.1%, siguiendo las directrices de ISAG para la verificación de parentesco mediante SNPs.

CONAFE comprueba la filiación mediante SNPs de todos los animales que se evalúan genómicamente y emite certificados de filiación.

- Otros caracteres:

En función de la versión y el chip usados para genotipar cada animal se puede obtener distinta información adicional como pueden ser enfermedades ligadas a caracteres recesivos como el BLAD, el CVM, haplotipos relacionados con enfermedades que afecta a la fertilidad, genes de interés como el gen "Polled" o el "Factor Rojo", el tipo de proteína de la leche o presencia de genes del cromosoma Y en hembras que provoca infertilidad.

La información contenida en el chip EuroGMD que comenzó a usarse en Abril de 2019 contiene:



PROGRAMA DE CRIA DE LA RAZA FRISONA

ENFERMEDADES	
DUMPS	HH_DPF
BLAD	HH_BLF
MULEFOOT	HH_MFF
CVM	HH_CVF
CITRULINEMIA	HH_CNF

COLOR	
FACTOR ROJO	HH_RDC
ROJO DOMINANTE	HH_VRF

OTROS	
SEXO	HEMBRA
POLLED	HH_POF

HAPLOTIPOS	
HH0	HH0F
HH1	HH1F
HH2	HH2F
HH3	HH3F
HH4	HH4F
HH5	HH5F
HH6	HH6F
HH7	HH7F
HDC	HDCF

PROTEÍNAS LACTEAS	
BETA-CASEINA	A2A2
KAPPA-CASEINA	AA
BETA-LACTAGLOBULINA	AB

DUMPS	Portador	HH_DPC
	Libre	HH_DFF
BLAD	Portador	HH_BLC
	Libre	HH_BLF
MULEFOOT	Portador	HH_MFC
	Libre	HH_MFF
POLLED	Portador	HH_POC
	Libre	HH_POF
	Homocigoto	HH_POS
ROJO DOMINANTE	Portador	HH_VRC
	Homocigoto	HH_VRS
	Libre	HH_VRF

CVM	Portador	HH_CVC
	Libre	HH_CVF
BRACHYSPINA	Portador	HH_BYC
	Libre	HH_BYF
CITRULINEMIA	Portador	HH_CNC
	Libre	HH_CNF
HAPLOTIPOS FERTILIDAD (HHx y HDC)	Portador	HHx
	Libre	HHx
	Sólo HDC	D al final
FACTOR ROJO	Portador	HH_RDC
	Libre	HH_RDF

✓ Parentesco verificado