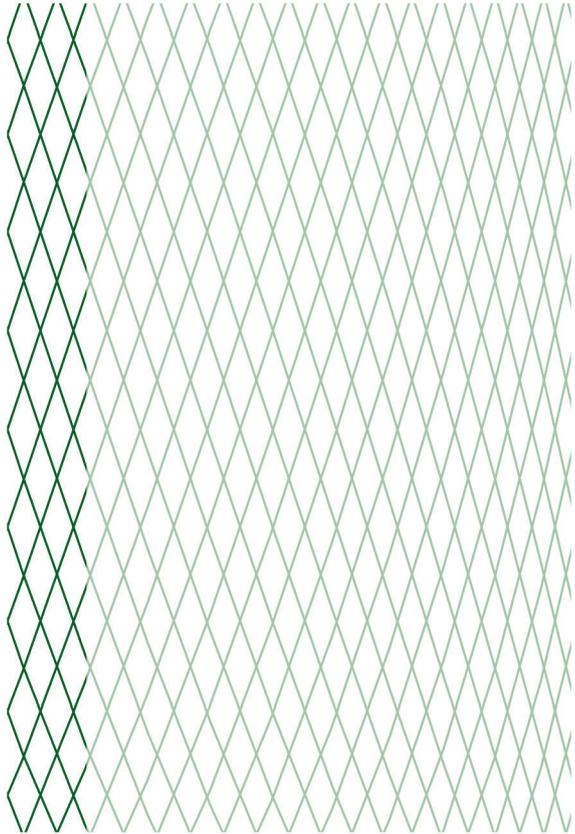


SELECCIONES DE GENÉTICA VETERINARIA II

A
G T
C



Silvia Llambí Dellacasa

**SELECCIONES
DE GENÉTICA
VETERINARIA
II**

Silvia Llambí Dellacasa

2025, Silvia Llambí Dellacasa

1ª. edición: junio de 2025

ISBN 978-9915-43-225-0

Diseño de portada: Cristina Pablo Gimeno

Quedan prohibidos, dentro de los límites establecidos en la ley y bajo los apercibimientos legales previstos, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, ya sea electrónico o mecánico, el tratamiento informático, el alquiler o cualquier forma de cesión de la obra sin la autorización previa y por escrito del titular del *copyright*.

ÍNDICE

Dedicatoria	7
Agradecimientos.....	11
Prólogo.....	13
Tema I	
Del Genoma al Pangenoma en animales domésticos.....	17
Tema II	
Genética dirigida o “impulso genético” aplicadas al concepto de “una salud”	35
Tema III	
La farmacogenética veterinaria en el marco de “una salud”	47
Tema IV	
Descifrando el enigma genético de los ovinos multicornes	63

Tema V	
Huellas ancestrales; “la cruz de San Andrés” en los burros.....	75
Tema VI	
El Misterio Molecular del pelaje en las Gatas de Tres Colores.....	85
Tema VII	
Asesoramiento Genético en Veterinaria.....	103
Tema VIII	
Sala de escape didáctica: para resolver un problema de genética forense veterinaria.....	115
Tema IX	
Recopilación de recursos web sobre enfermedades genéticas, caracteres con base hereditaria y conservación de animales domésticos locales.....	125

Este libro está dedicado a la memoria de la Profesora Doña María Victoria Arruga Laviña, mi querida profesora, mentora académica y amiga durante más de tres décadas.

A lo largo del tiempo, María Victoria sostuvo un compromiso humano y académico inquebrantable con nuestro Laboratorio de Genética, fortaleciendo los lazos entre la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza (UNIZAR) y la Facultad de Veterinaria de la Universidad de la República (UdelaR). Solo tengo palabras de gratitud para un ser humano tan especial como ella, y sé que sus enseñanzas vivirán para siempre en nuestra labor académica y en mi corazón.



Las Profesoras María Victoria Arruga Laviña y Silvia Llambí Dellacasa, visitando la Puebla de Albortón (Provincia de Zaragoza, Aragón, España, 2014) donde nacieron los ancestros de nuestro Prócer Don José Gervasio Artigas. En esa oportunidad el Alcalde recibió un ejemplar del Libro “Conociendo al perro cimarrón Uruguayo” Llambí & Gagliardi; para el acervo de la biblioteca municipal.

Foto: Cortesía Cristina Pablo Gimeno.

Agradecimiento:

A la Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC) de la Universidad de la República-Uruguay (UdelaR).
A la Facultad de Veterinaria (UdelaR).

PRÓLOGO

La genética veterinaria, es una ciencia en constante evolución. Cada día crece y se retroalimenta de nuevas preguntas así como de tecnologías emergentes. El presente libro, *Selecciones de Genética Veterinaria II*, continúa y profundiza el camino iniciado en el primer libro *Selecciones de genética Veterinaria I* (obra realizada entre los años 2017 y 2018, en conjunto con la Profesora Doña María Victoria Arruga Laviña).

Este segundo tomo se construye como una obra ecléctica donde se retoman temas tratados en el tomo I, con un enfoque coloquial destinado a estudiantes, profesionales de las ciencias veterinarias y biológicas así como al público general.

En este tomo, el lector encontrará una selección de temas que reflejan avances en el conocimiento de la genética veterinaria: desde la exploración de nuevos conceptos como el pangenoma y el impulso genético, hasta la aplicación concreta de la farmacogenética bajo el paradigma de Una Salud.

La obra también incorpora temas que entrelazan la genética clásica con la diversidad fenotípica y los avances moleculares, como en el caso de las marcas primitivas en los burros o la presencia de los ovinos con múltiples cuernos.

No faltan en este recorrido los aportes moleculares que permiten comprender viejos enigmas, como el de las gatas de tres colores, hoy analizadas mediante la óptica del genoma del gato doméstico. También se abordan aspectos prácticos del ejercicio profesional actual, como el asesoramiento genético veterinario.

Destacamos especialmente la incorporación de un tema de propuesta didáctica e innovadora como es la generación de un guión para una sala de escape didáctica, con un ejemplo aplicado en genética forense veterinaria. Este tema introduce una nueva forma de enseñanza activa y ofrece un modelo replicable en entornos educativos donde se pueden abordar distintos temas de una forma lúdica y atractiva para estudiantes.

Finalmente, el libro tiene un último tema interactivo, mediante la utilización de códigos QR que direccionan a recursos digitales, que han sido seleccionados cuidadosamente en temas como: bases de datos genéticos, laboratorios de genética, universidades e instituciones que trabajan en conservación de recursos zoogenéticos, entre otras. Esto nos permite extender la lectura más allá de esta obra y conectar al lector con la red global del conocimiento genético veterinario.

Selecciones de Genética Veterinaria II está concebido para seguir aprendiendo e integrando, conceptos de la genética clásica con los nuevos avances en genética molecular. Confiamos que este pequeño aporte contribuya al conocimiento, con un significado muy especial y destinado a una comunidad comprometida que tiene interés en la genética y en las ciencias veterinarias.

TEMA I

DEL GENOMA AL PANGENOMA EN ANIMALES DOMÉSTICOS

El avance en las nuevas técnicas de secuenciación de genomas, partiendo de los primeros borradores al comienzo de este siglo, ha permitido grandes avances en distintas ramas de la ciencia como la medicina genómica de precisión. Estos estudios han abarcado un innumerable número de especies desde los humanos a animales, plantas, microorganismos y virus.

Sabemos por ejemplo, que el genoma humano es compartido por un 99.9% de la población, existiendo una pequeña fracción de variabilidad entre los distintos seres humanos.

El primer borrador se publicó en el año 2001 siendo el genoma de referencia para poder realizar estudios comparativos con los individuos estudiados. A casi 24 años de este borrador o “ensamblaje” de referencia, se han realizado muchas modificaciones a medida que la tecnología de la secuenciación fue progresando, con aportes hacia una mayor precisión con el descubrimiento de nuevas regiones del genoma y “curación” de secuencias.

Algunas preguntas cruciales surgen con los primeros borradores:

Que tan representativo de la diversidad biológica dentro de una especie es el genoma de referencia?

Cuántos genomas serían representativos de la variabilidad biológica de una especie?

También debemos pensar en la importancia de los genomas de microorganismos y la variabilidad de cepas existentes productos de distintos aislamientos.

El concepto de pangenoma surge de las investigaciones realizadas por Tettelin en el año 2005, estudiando genomas de distintos aislamientos de *Streptococcus agalactiae*. Conocer la variabilidad es crucial cuando pensamos en el desarrollo de vacunas.

El tema se fue complejizando cada vez más y surgieron modelos matemáticos para poder estimar cuántos genomas eran necesarios secuenciar para abarcar la variabilidad biológica.

En humanos, el genoma de referencia es una suerte de mosaico integrado por veinte genomas diferentes, aunque un individuo aporta aproximadamente el 70% de la secuencia. Desde el 2019 se vienen realizando esfuerzos para lograr un pangenoma humano de referencia, utilizando líneas celulares del proyecto los 1000 genomas de 26 poblaciones.

Avances realizados durante la pandemia permitieron publicar un primer pangenoma a partir del ensamblaje de 388 humanos, mientras que en el año 2023 se ha logrado un hito, mediante la publicación en la revista Nature del primer borrador completo.

Antes de continuar avanza en el tema, nos debemos seguir preguntando qué significa “pangenoma”? también denominado “Supragenoma”.

Podríamos ir ajustando la definición hacia la de una colección o un atlas de diversos genomas de una especie que genera un nuevo concepto de “genoma de referencia”. Este nuevo concepto generó un cambio de paradigma que permitirá profundizar en investigación biomédica ya que incluye información de gran parte de la diversidad dentro de una especie.

Conceptualmente el pangenoma contiene tres partes estrechamente vinculadas: el denominado “core” o genoma central que sería el “corazón” y está compuesto por el total de los genes que son comunes a toda la especie. Después estaría el genoma que rodea a este “core” que se denomina, genoma “cáscara” o “caparazón” y está formado por genes comunes que se encuentra o identifican en un 10% de la especie.

Por último tendríamos al denominado genoma “nube” donde se encuentran genes únicos (identificados en menos del 10% de la especie). Serían como distintos niveles de complejidad donde partimos de un “nucleo” o “core” común a toda la especie y vamos descendiendo a niveles más específicos y únicos (Figura 1).

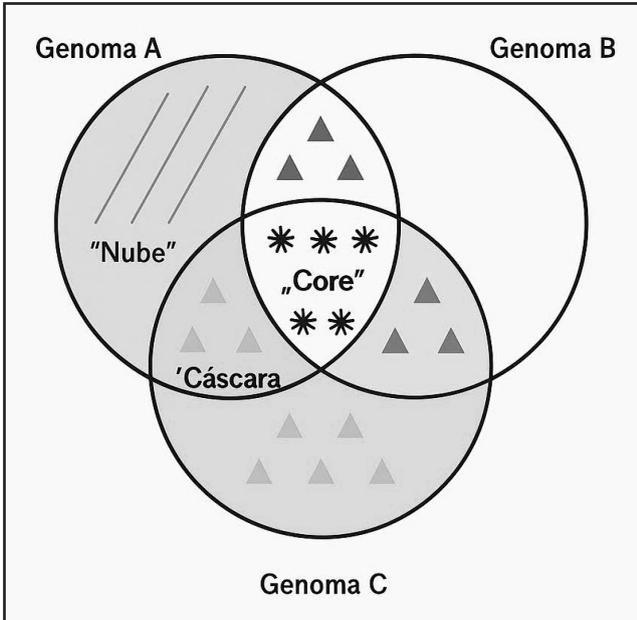


Figura 1: En este diagrama de Venn, observamos la interrelación de los tres genomas con el concepto de “genoma cáscara”, “genoma core” y “genoma nube”. OpenAI. (2025). *Imagen de diagrama de Venn sobre genomas A, B y C, con etiquetas “Core”, “Cáscara” y “Nube”* [Imagen generada con inteligencia artificial]. ChatGPT. Versión 4.0, <https://chat.openai.com>

El Consorcio de referencia del Pangenoma humano nuclea a centenares de investigadores y obtiene financiación de diversos organismos estatales de diversos países.

En la referencia de esta pangenoma se encuentra secuencias genómicas de 47 personas que representan la diversidad de la especie humana. China también tiene un consorcio

denominado CPC (Consortio Pangenoma Chino) que incluye 36 grupos étnicos minoritarios. Este consorcio aporta datos muy enriquecedores sobre nuevas secuencias y ausencia de otras al incluir grupos étnicos minoritarios. Como principales aportes se han podido rescatar información de genes y sus variantes alélicas asociadas con la reparación del ADN, sistema inmunológico, envejecimiento, esperanza de vida y enfermedades genéticas complejas y raras en cuanto a su frecuencia de aparición.

Otro concepto interesante sobre el pangenoma humano, que propone también un cambio de paradigma es considerar el genoma de los distintos tipos de células y considerar a estas como “especies”. Sabemos que si bien las células tienen una constitución genética única y se van a diferenciar en como expresan esa constitución (transcriptomas, proteomas, metabolomas). De aquí sale el concepto de que en un tejido de un ser vivo pluricelular van a existir distintos programas genéticos según las células que compongan ese tejido. Al analizar el pangenoma de células humanas se podrán identificar variantes genéticas asociadas a distintos fenotipos celulares. Esta estrategia de investigación puede colaborar en la identificación de variantes genéticas asociadas a enfermedades complejas como el cáncer. Estos aportes van a contribuir en el desarrollo de terapias dirigidas y más específicas para este tipo de enfermedad cuando es de naturaleza somática.

En animales domésticos también hay importantes avances en el estudio del pangenoma, En los bovinos se formó un consorcio internacional para el estudio del pangenoma

(BPC, Bovine Pangenome Consortium), que tiene como objetivo principal realizar el ensamblaje de distintos genomas para conocer la biodiversidad del ganado, identificar variantes génicas en la especie y mejorar herramientas y recursos para la selección genómica, (<https://bovinepangenome.github.io/aboutus/>).

En el 2022 se publica un artículo donde se estudia el genoma de más de 800 bovinos de 57 razas. Entre los datos interesantes que presentan estos autores es la identificación de 3.1% de secuencias nuevas cuando se comparan con el genoma de referencia de bovino. Estos autores identifican nuevas variantes (3.3 millones de deleciones, 0.12 millones de secuencias invertidas y 0.18 millones de duplicaciones).

Por ejemplo en un gen mayor asociado con respuesta inmunitaria, proliferación celular, metabolismo del azúcar glucosa, funciones olfativas y del gusto (gen APPL2) identificaron una inserción de un elemento repetido y pudieron correlacionar con la distribución geográfica de distintas razas bovinas. Estos son aportes del estudio del pangenoma bovino aplicados a la historia evolutiva y procesos de domesticación en distintas razas.

Otros estudios se focalizan en temas complejos relacionados con la pigmentación y despigmentación del pelaje así como la herencia de los patrones de manchas en bovinos. Este es un tema interesante debido a que el hombre contribuyó selectivamente criando ganado con determinados tipos de patrones de coloración del pelaje.

Un gen denominado KIT se ha relacionado con la característica de la cabeza blanca en las razas Hereford, Fleckvieh y Simmental (Figura 2). Nuevos datos provenientes del estudio del pangenoma de 7 razas de bovinos han podido caracterizar el locus asociado a la cabeza blanca e identificar determinados alelos con la despigmentación. Estas variantes alélicas se presentan como complejas conteniendo un número variable de repeticiones duplicadas, una a continuación de otra (tándem), variando el número de estas repeticiones según la raza.



Figura 1: Animales Hereford y cruzas donde se observa cabeza color blanco.

El análisis y ensamblaje de los genomas de diferentes razas, aportan valiosa información sobre variantes alélicas complejas asociadas a rasgos fenotípicos como la pigmentación del pelaje. Recordemos que el proyecto genoma bovino de referencia se basó en la secuenciación de una vaca de raza Hereford denominada L1 Dominette 01449.

En ovinos, distintos grupos de investigadores trabajan en la organización de un pangenoma. Características con base genética, como la forma de la cola en la oveja (largo de cola larga, presencia de cola gorda con depósito de grasa) han sido de importancia durante el proceso de domesticación y adaptación en distintas razas. Las ovejas de cola gorda provienen de Oriente medio y del norte de África. Son ovejas resistentes a ambientes extremos de sequía debido al almacenamiento de grasa a lo largo de la cola y en la grupa. La grasa depositada en la cola y grupa es de tipo blanca con niveles altos de ácidos grasos de buen valor nutritivo para la alimentación en humanos.

Avances recientes han podido relacionar mutaciones en un gen homeótico con este rasgo fenotípico. La presencia de una inserción de 168 pb en el gen homeótico, HOXB13, controla el desarrollo de estructuras anatómicas con una frecuencia mayor en ovinos de cola larga.

Este tipo de inserción/delección (InDels) también estaría relacionado con el crecimiento de las caderas en ovejas, rasgo importante a tener en cuenta en mejoramiento genético. Para este rasgo hay estudios recientes de asociación de variaciones

estructurales (inserciones de pares de bases) en un gene con función de factor de crecimiento (Gen PDGFD).

En los cerdos como especie productiva y modelo para la salud humana existen trabajos con abordaje pangenómico donde se pudo relacionar nuevos genes implicados en la respuesta inmunológica. Debemos recordar que el genoma de referencia del cerdo es el de una hembra de raza Duroc.

Nuevos trabajos han identificado la presencia de inserciones de pares de bases en regiones génicas localizadas en el cromosoma sexual X, asociadas a la capacidad de resistencia a la temperatura. Esta característica de adaptación al frío o al calor adquiere relevancia vinculada al cambio climático y adaptación de las especies.

Debemos destacar que en esta especie el abordaje “pangenómico” permitió identificar un número significativo de secuencias que no son de referencia (NRS no reference sequences), que se encuentran en poblaciones de cerdos nativas de distintas regiones, no identificadas en el actual genoma de referencia.

En cerdos resistentes al calor se encontró un alto número significativo de NRS en genes con función conocida en la formación de folículos pilosos, queratinocitos, glándulas sudoríparas y células epiteliales.

El perro doméstico también tiene su lugar en el mundo “pangenómico” como especie, asociada estrechamente al humano con más de 30.000 años de proceso de domesticación (desde paleolítico medio). A nivel internacional existe

el proyecto Dog10K que tiene como objetivo secuenciar y estudiar el genoma de 2000 animales pertenecientes a la familia Canidae (más de 300 razas de caninos, lobos, coyotes).

Estos estudios vienen aportando datos genómicos para la comprensión biológica sobre el proceso de domesticación, diferencias fenotípicas en cuanto a la morfología, genética del comportamiento, resistencia y susceptibilidad a enfermedades (https://research.nhgri.nih.gov/dog_genome/index.shtml).

La antigua raza de perros Basenji, del centro de África presenta características únicas dentro de la especie y recientemente los estudios genómicos muestran presencia de variaciones estructurales en el genoma. Al comparar los ensamblajes de genomas realizados en esta raza con el genoma de referencia actual (Raza bóxer), las variantes genéticas estructurales son mayores. De aquí se desprende la importancia de la elección de que genoma de referencia se está utilizando cuando queremos detectar variantes en nuestras poblaciones de caninos.

Podemos afirmar que en los últimos años el cambio conceptual del abordaje pangenómico, en las distintas especies permitirá superar las limitaciones del uso de un genoma de referencia único, generando información científica más confiable y acorde a la diversidad genética dentro de cada especie. Los trabajos de investigación en este tema vienen en aumento en los últimos cinco años como se desprende de la base de datos de literatura científica y de dominio público PubMed (Figura 3 y 4). Estos avances vienen siendo posibles,

gracias al empleo de potentes plataformas de secuenciación de tercera generación y análisis bioinformáticos, que permitan generar mejores ensamblajes de los genomas de las distintas especies.

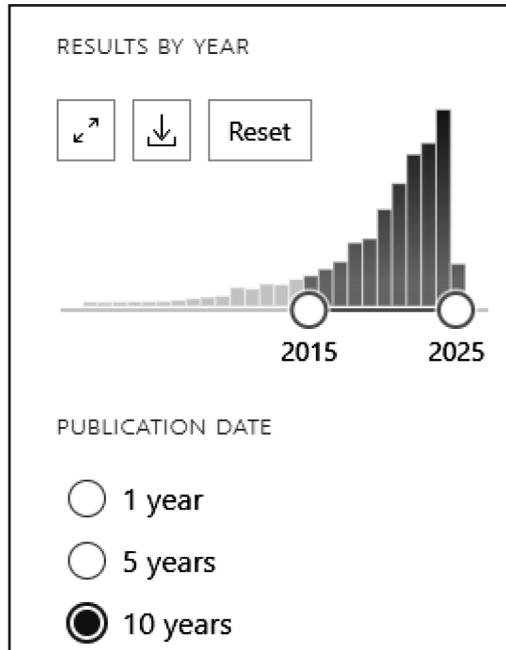


Figura 3: Publicaciones en PubMed que contienen la palabra pangenoma en los últimos 10 años. En el año 2024 se publicaron 744 artículos. Consulta marzo 2025: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=pangenome>

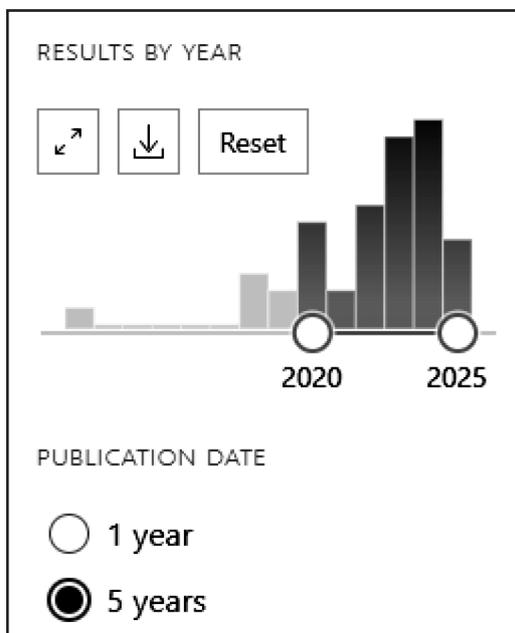


Figura 4: Publicaciones en PubMed que contienen la palabra pangenoma en animales domésticos en los últimos 5 años. En el año 2024 figuran 12 artículos. Consulta marzo 2025: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=pangenome+domestic+animals&filter=date+search.y_5

Bibliografía y fuentes de internet consultadas

- Abondio P, Cilli E, Luiselli D. Human Pangenomics: Promises and Challenges of a Distributed Genomic Reference. *Life (Basel)*. 2023 Jun 9;13(6):1360. doi: 10.3390/life13061360. PMID: 37374141; PMCID: PMC10304804.
- Edwards, R.J., Field, M.A., Ferguson, J.M. et al. Chromosome-length genome assembly and structural variations of the primal Basenji dog (*Canis lupus familiaris*) genome. *BMC Genomics* 22, 188 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12864-021-07493-6>
- Gao Y, Yang X, Chen H, Tan X, Yang Z, Deng L, Wang B, Kong S, Li S, Cui Y, Lei C, Wang Y, Pan Y, Ma S, Sun H, Zhao X, Shi Y, Yang Z, Wu D, Wu S, Zhao X, Shi B, Jin L, Hu Z; Chinese Pangenome Consortium (CPC); Lu Y, Chu J, Ye K, Xu S. A pangenome reference of 36 Chinese populations. *Nature*. 2023 Jul;619(7968):112-121. doi: 10.1038/s41586-023-06173-7. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37316654; PMCID: PMC10322713.
- Ostrander EA, Wang GD, Larson G, vonHoldt BM, Davis BW, Jagannathan V, Hitte C, Wayne RK, Zhang YP; Dog10K Consortium. Dog10K: an international sequencing effort to advance studies of canine domestication, phenotypes and health. *Natl Sci Rev*. 2019 Jul;6(4):810-824. doi: 10.1093/nsr/nwz049. Epub 2019 Apr 10. PMID: 31598383; PMCID: PMC6776107.
- Meadows, J.R.S., Kidd, J.M., Wang, GD. et al. Genome sequencing of 2000 canids by the Dog10K consortium advances the understanding of demography, genome function and architecture. *Genome Biol* 24, 187 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13059-023-03023-7>.

- Milia S, Leonard A, Mapel XM, Bernal Ulloa SM, Drögemüller C, Pausch H. Taurine pangenome uncovers a segmental duplication upstream of KIT associated with depigmentation in white-headed cattle. *Genome Res.* 2024 Dec 18;gr.279064.124. doi: 10.1101/gr.279064.124. Epub ahead of print. PMID: 39694857.
- Smith, TPL, Bickhart, DM, Boichard, D. et al. El Consorcio del Pangenoma Bovino: democratización de la producción y accesibilidad de conjuntos genómicos para razas de ganado de todo el mundo y otras especies bovinas. *Genome Biol* 24 , 139 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13059-023-02975-0>.
- Zhou Y, Yang L, Han X, Han J, Hu Y, Li F, Xia H, Peng L, Boschiero C, Rosen BD, Bickhart DM, Zhang S, Guo A, Van Tassell CP, Smith TPL, Yang L, Liu GE. Assembly of a pangenome for global cattle reveals missing sequences and novel structural variations, providing new insights into their diversity and evolutionary history. *Genome Res.* 2022 Aug 25;32(8):1585-1601. doi: 10.1101/gr.276550.122. PMID: 35977842; PMCID: PMC9435747.
- Zhu, Q.; Liu, P.; Zhang, M.; Kang, Y.; Lv, L.; Xu, H.; Zhang, Q.; Li, R.; Pan, C.; Lan, X. The Detection of a Functional 168 bp Deletion of the HOXB13 Gene Determining Short Tail and Its Association with Senior Growth Traits in Sheep Breeds Worldwide. *Animals* 2024, 14, 1617. <https://doi.org/10.3390/ani14111617>
- Tettelin, H.; Masignani, V.; Cieslewicz, M.; Donati, C.; Medini, D.; Ward, N.; Angiuoli, S.; Crabtree, J.; Jones, A.; Durkin, A.; et al. Análisis genómico de múltiples aislamientos patógenos de *Streptococcus agalactiae*: implicaciones para el

“pangenoma” microbiano. Proc. Natl. Sci. USA 2005, 102, 13950–13955.

<https://www.muyinteresante.com/naturaleza/60430.html>

<https://humanpangenome.org/>

<https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/23919>

TEMA II

GENÉTICA DIRIGIDA O “IMPULSO GENÉTICO” APLICADAS AL CONCEPTO DE “UNA SALUD”.

La “genética dirigida” también conocida con el nombre de “impulso genético” (en inglés “gene drive”) es un mecanismo que se basa en dirigir natural o artificialmente, un modo de herencia preferencial (“herencia sesgada”). En forma natural se conoce la existencia de “genes egoístas” que auto promueven su transmisión en forma más rápida que otros genes, utilizando la “manipulación” y “control” de la gametogénesis y la reproducción.

De manera artificial, podemos en un laboratorio manipular genes o secuencias de ADN, para dirigirlos hacia una herencia preferencial y de esta manera puedan aumentar la probabilidad de ser transmitida a la descendencia. Este tipo de manipulación genética va a tener un efecto directo alterando las leyes de la herencia mendeliana.

Estos “impulsos genéticos” van a forzar y alterar a los mecanismos de herencia clásica, para obtener algún beneficio biológico de una especie en detrimento de otra (especie manipulada).

En un mecanismo de herencia mendeliana clásica, si aparece un alelo mutante en una población, al cruzar individuos heterocigotos portadores de dicho alelo con individuos

salvajes (homocigotas); se obtendrá un 50% de descendientes portadores de dicho alelo (Figura 1).

Existen numerosos ejemplos de “impulso dirigido” en forma natural, por ejemplo en ratones hay una combinación de genes/secuencias “impulsores/as” en el cromosoma 17, que hace que ratones heterocigotos transmitan dicha combinación, en una proporción mayor al 50% de su descendencia.

Distintos grupos de investigadores estudiaron y desarrollaron estrategias para la eliminación de plagas de roedores utilizando estas secuencias “impulsoras”. Mediante ingeniería genética se insertaron secuencias del gen *Sry* (principal gen determinante del sexo masculino localizado en el cromosoma Y) en los “impulsores” del cromosoma 17. De esta manera se realizó de manera artificial un desvío de la proporción sexual, obteniéndose una mayor proporción de ratones machos. En sucesivas generaciones la población de machos fue aumentando sobre la población de hembras hasta sustituirla y por ende llegar al riesgo de extinción en lugares geográficos aislados. Si bien aquí se podría llegar a la extinción de una especie de roedores invasores, en determinadas regiones como ser islas de nuestro planeta, la idea es trabajar para preservar la biodiversidad de especies locales.

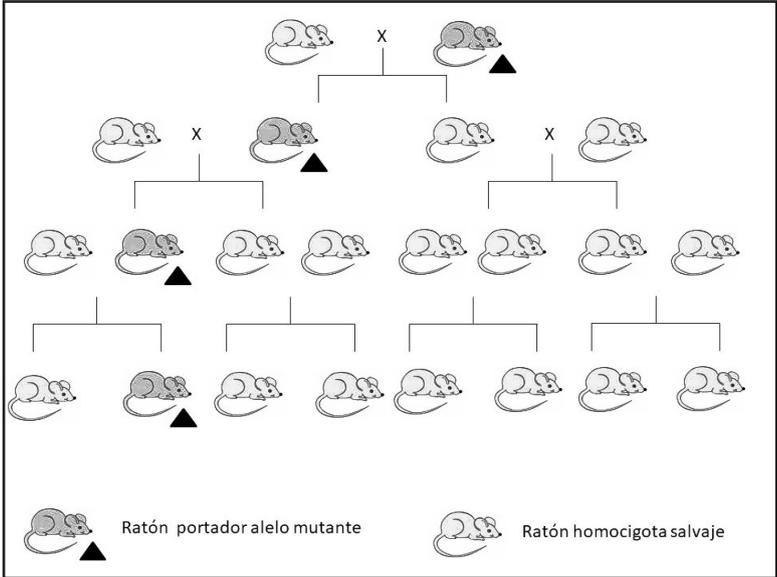


Figura 1: Propagación a las siguientes generaciones de un alelo, según las leyes de la herencia mendeliana. En ratón con triángulo negro es heterocigota portador de un alelo mutante, en color gris, ratón homocigota salvaje. Diseño de figura ratón, cortesía Sr. A. Bastón.

Como concepto importante podemos decir que mediante el “impulso genético” realizado por genes impulsores o elementos genéticos “egoístas”, una población puede sustituir a otra población silvestre mediante una transmisión hereditaria potenciada o sesgada (Figura 2). Esta población bajo el efecto de los genes impulsores puede que no tenga una ventaja selectiva para su especie (perdida de resistencia a

pesticidas, disminución de la fertilidad, alteración en la proporción de sexos, menor tasa de supervivencia, etc.).

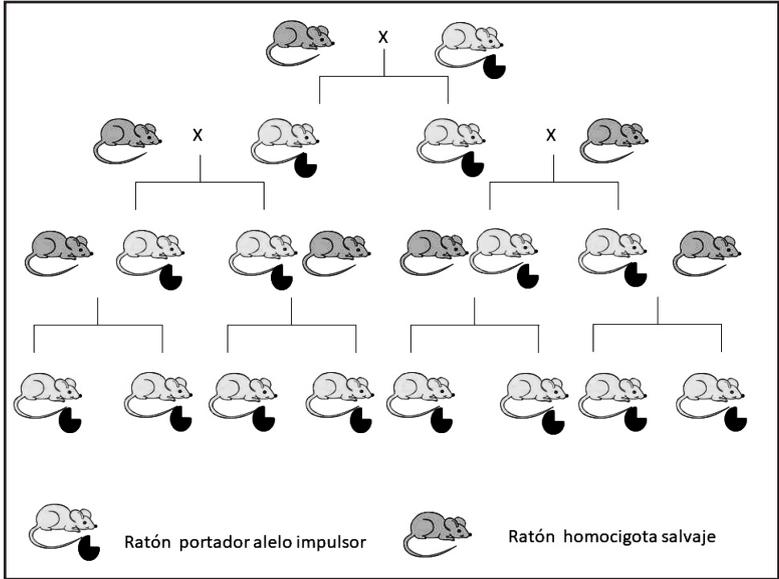


Figura 2: Propagación a las siguientes generaciones de un alelo impulsor. El ratón con círculo negro es heterocigoto portador de un alelo impulsor, en color gris, ratón homocigoto salvaje.

Como ejemplo que se encuentra en la naturaleza y a su vez involucrados en la “genética dirigida” tenemos a los elementos genéticos egoístas llamados “Medea”, descubiertos en el genoma del escarabajo de la harina.

El complejo genético “Medea” incluye un gen “egoísta” de control que produce una toxina y un gen que produce un

antídoto a la misma. Estos elementos tienen la capacidad de aumentar su transmisión, a próximas generaciones de artrópodos ya que van a inducir la muerte de descendencia que no los portan. De esta manera, solo las crías que heredan el elemento “Medea” sobreviven y crecen hasta la etapa adulta por tener el complejo toxina/antídoto.

Experimentos realizados con la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) mostraron que en 10 generaciones, el complejo “Medea” se encontraba en todas las moscas. Distintos grupos de investigación han puesto su foco en modificar genéticamente mosquitos del género *Anopheles* transmisores de la malaria, utilizando el complejo “Medea” asociado a un gen de resistencia a la misma.

Otros ejemplos de este mecanismo se observan en especies de mariposas, anfibios y aves con sistemas de determinación del sexo con cromosomas ZW (hembras heterogaméticas, ZW) y machos homogaméticos ZZ). Aquí los genes controladores pueden llegar a anular al cromosoma W (genes “tritadores W”) de tal manera que las hembras portadoras de estos genes solo van a producir hijos machos. Si estas hembras se propagan rápidamente dentro de una población llegarán a tener descendencia solo masculina (Figura 3).

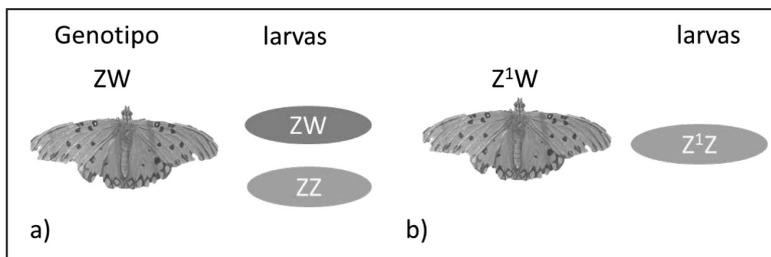


Figura 3: Ejemplo de la acción de un genes “trituradores W”. a) Según la herencia mendeliana una mariposa al cruzarse con machos salvajes ZZ producirá, 50% de progenie hembra ZW y 50% de progenie macho ZZ, b) Al actuar genes “trituradores W” (Z¹) toda la descendencia serán machos portadores de dichos genes (basado en Holman, 2019).

El descubrimiento de la técnica de CRISPR/Cas9 para la edición génica, viene revolucionando el campo de la “genética dirigida” principalmente en el control de vectores con impacto en “una salud”. La modificación genética de determinados vectores de enfermedades no siempre apunta al exterminio de esa especie sino que hay otras estrategias como generar vectores “resistentes” a portar la enfermedad que transmiten (resistentes a virus, bacterias).

La edición genética como tecnología relativamente de bajo costo, rápida y con gran desarrollo a medida que se sigue conociendo la secuenciación de distintos genomas, promete un avance rápido en el campo del control de vectores o plagas. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades transmitidas por vectores ocupan

más del 17% de las enfermedades infecciosas provocando al menos unas 700.000 muertes de seres humanos.

Utilizando técnicas de edición genética se han logrado a nivel experimental, la inyección génica de “impulsores” para generar mosquitos hembras estériles cuando presentan dos copias de un gene modificado. A nivel poblacional, con este tipo de experimentos se podría llegar a que en la doceava generación todos los mosquitos hembras serían estériles y por ende la población entraría en extinción. Esto también supone un importante debate ético ya que se están alterando poblaciones de especies y su hábitat de forma radical.

En Uruguay en la plataforma de Salud Animal (INIA-Estanzuela) investigadores de la Unidad mixta Pasteur/INIA, se encuentran trabajando en esta temática aplicada al control de la mosca de la bichera (*C. hominivorax*) causante de miasis. Este grupo está investigando en la edición del genoma de estas moscas mediante el sistema CRISPR/Cas 9 para lograr obtener líneas con reducida fertilidad y así ejercer un control de las mismas. Este díptero produce pérdidas económicas importantes para nuestro País, que rondan en el entorno de los 40 millones de dólares anuales.

La estrategia de este grupo es realizar una edición génica dirigida utilizando genes “impulsores” para lograr un desvío de las proporciones mendelianas y de esta manera lograr un aumento y/o sustitución de la población de moscas de reducida fertilidad por sobre la población silvestre.

Hay muchas preguntas científicas, éticas, ecológicas por responder ante el uso de la “genética dirigida”:

¿Qué sucedería si los “impulsores genéticos” de una especie interfieren y hacen colapsar a otra especie, en el caso de eventual cruzamiento entre especies distintas (ej. mosquitos)?

¿La desaparición de determinadas especies de insectos, cambiaría el ecosistema y en qué sentido?

Estas preguntas llevan a un debate y gran desafío ético y ecológico con consecuencias todavía no evaluadas sobre la propagación no controlada de genes modificados.

La importancia del tema hace que deba existir una fuerte discusión y regulación de actores de la comunidad académica, organismos reguladores, comunidades, industria entre otros, sobre la liberación de especies con “gene drive”.

Debemos considerar que a julio del 2024 ya hay registradas en la base de datos PubMed, 1262 publicaciones científicas específicas sobre el tema de “genética dirigida” o “gene drive”.

Bibliografía y fuentes de internet consultadas

- Backus GA & Gross K (2016). Genetic engineering to eradicate Invasive mice on islands: Modeling the efficiency and ecological impacts. *Ecosphere*. 7: e01589.
- Basika T, Novas R, Saravia A, Bonilla B, Guglielmini M, Veroli, MV, Fresia P & Menchaca A. Biotecnología de precisión para el control de la mosca de la bichera: primeros avances en Uruguay. *Rev. INIA*, N° 77, 72-75.
- Holman L. (2019). Evolutionary simulations of Z-linked suppression gene drives. *Proc Biol Sci*. 2019 Oct 9; 286 (1912) :20191070. doi: 10.1098/rspb.2019.1070. Epub 2019 Oct 9.
- Leitschuh CM, Kanavy D, Backus GA, Valdez RX, Serr M, Pitts EA, Threadgill D and Godwin J (2018). Developing gene drive technologies to eradicate invasive rodents from islands. *Journal of Responsible Innovation*. 5: 121-138.
- Lorenzo Sánchez, Iria. Basic and applications of gene drive. (2021). Tesis de grado Biología. Universidad de la Laguna. España.
- Marrelli M. T., Li C., Rasgon J. L. & Jacobs-Lorena M. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 104 . 5580 – 5583 (2007).
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>
- <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/23919>

TEMA III

LA FARMACOGENÉTICA VETERINARIA EN EL MARCO DE “UNA SALUD”

Dedicado a la memoria de nuestra querida colega y compañera de Cátedra, Profesora. Adjunta de Genética Dra. Rosa Morgana Gagliardi, cuya pasión por la farmacogenética veterinaria dejó una marca imborrable y vivirá por siempre en cada estudiante, al que despertó su vocación por estos temas.

La farmacogenética veterinaria es una rama de la genética que estudia la relación de determinadas mutaciones en genes específicos y su influencia en la respuesta variable de los individuos a ciertos fármacos o medicamentos. Estas diferencias genéticas (polimorfismos o mutaciones en determinados genes) se van heredando y/o fijando en determinadas razas de animales.

Por otro lado tenemos a la farmacogenómica, como rama más amplia, que va a estudiar como varia la expresión e interacciones de grupos de genes que son relevantes en la respuesta variable a cierto fármaco o medicamento. Si bien los avances en el estudio de los genomas son recientes, ya desde épocas remotas (510 a.C) el filósofo y matemático Pitágoras de Samos, había observado que algunas personas cuando

ingerían habas (*Vicia faba*) como alimento, sufrían fuertes reacciones que podían terminar en la muerte.

A la fecha es bien conocida la relación entre la ingesta de *Vicia faba* con la anemia hemolítica por deficiencia enzimática (mutaciones hereditarias del gen que codifica para la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, DG6PDH). Este problema se conoce como favismo o fauvismo, pudiendo llegar a desencadenar una crisis hemolítica de tal magnitud, que termina con la muerte de los individuos con esta deficiencia enzimática hereditaria. La crisis hemolítica se desencadenaría por sustancias altamente oxidantes (convicina, vicina), presentes en las habas y los glóbulos rojos al carecer de la enzima reductora se vuelven vulnerables, produciéndose la desintegración de los mismos. La enzima DG6PDH es codificada por un gen que se encuentra ligado al cromosoma sexual X del humano por lo que las mujeres pueden ser portadoras de la enfermedad mientras que los varones pueden ser afectados o no afectados por la enfermedad al tener un solo cromosoma sexual X. Las mujeres se afectarían cuando sus dos cromosomas sexuales X presentan al gen mutado. Esta alteración enzimática hereditaria es una de las que presenta mayor heterogeneidad genética, donde se han detectado más de 140 mutaciones del gen que codifica a la DG6PDH.

En 1959, Friedrich Vogel en una publicación científica es quién acuña por primera vez el término “farmacogenética”, asociándolo a la variación genética individual de los pacientes en la respuesta a determinados medicamentos.

Existen similitudes durante el desarrollo de fármacos de uso en medicina humana y veterinaria así como, en los principios activos que se utilizan.

Los resultados del estudio de los genomas de animales y humanos (genómica comparativa) nos dicen que muchos de los genes involucrados en el transporte, recepción y metabolismo son similares. Estos estudios hacen que tengamos que tener presente un enfoque de “una salud” o “one health”, debido a la estrecha relación de los fármacos con los seres vivos y el bienestar de estos en un medio ambiente.

Según datos de la Organización de la Naciones Unidas para la alimentación y agricultura (FAO), el 60% de las enfermedades infecciosas de los seres humanos tienen origen en otros animales (enfermedades zoonóticas) con una transmisibilidad inter-especie de un 75%. Por esto es importante tener presente el concepto de “una salud” ya que los seres vivos somos la expresión de nuestros genotipos en un ambiente cambiante, teniendo también en cuenta los fenómenos epigenéticos y la herencia transgeneracional.

Un tema no menor en medicina humana y veterinaria, que está vinculado al éxito o fracaso de una terapia en el concepto de “adherencia terapéutica” descrito por Sackett y Haynes en el año 1975. Esto significa el grado de compromiso del paciente con la medicación recetada por el médico tratante (dosis, forma de administración, horarios) así como la alimentación recomendada. En el caso de Veterinaria la “adhesión terapéutica” va a ser de responsabilidad del tutor o la tutora de los animales.

La farmacogenética veterinaria ha seguido un desarrollo casi paralelo al de la farmacogenética humana, con sus características propias debidas a la diversidad de especies y a su vez diversidad racial existente en animales domésticos.

El avance de la secuenciación de los genomas ha permitido identificar variantes genéticas que están directamente involucradas en la respuesta a fármacos en distintas especies.

En veterinaria es importante conocer el efecto y metabolismo de los fármacos a utilizar para valorar la respuesta de cada individuo. Por eso debemos plantearnos una serie de preguntas desde una mirada sobre la genética individual y poblacional

¿Por qué un animal tiene efectos secundarios a la administración de un fármaco y otros no presentan esos efectos?

¿Por qué un animal necesita mayor dosis estándar de un fármaco para lograr el efecto deseado?

¿Por qué un fármaco funciona eficientemente en determinados animales mientras que en otros no es efectivo?

En animales domésticos existe una importante la diversidad racial. A modo de ejemplo en el perro doméstico (*Canis familiaris*) existen más de 400 razas y a nivel poblacional tenemos un universo de variabilidad genética, donde en función al genotipo tenemos animales donde determinados fármacos actúan y se metabolizan de manera diferencial. Por ejemplo debemos reconocer esa diferencias y posibles combinaciones: grupos de animales donde una droga puede ser segura y efectiva, grupos donde la droga es segura pero no efectiva, grupos donde la droga no es segura y por lo tanto no

efectiva y grupos donde la droga no es segura pero sí efectiva (Figura 1).

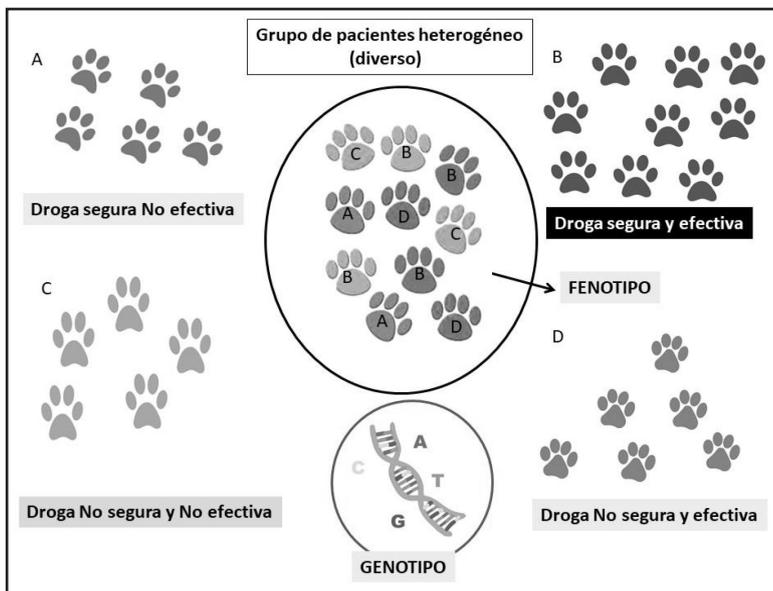


Figura 1: Existen distintos grupos de genes donde se han identificados polimorfismos (mutaciones) que tienen un papel preponderante en como los animales responden a determinados fármacos. Estos genes pueden estar relacionados con la absorción, recepción, distribución o transporte, proteínas receptoras, metabolización y excreción del fármaco.

Es conocido el rol que tiene el gen de resistencia múltiple a drogas (gen MDR1) donde su producto proteico (glicoproteína P) interviene directamente en la barrera

hematoencefálica restringiendo la entrada de fármacos al sistema nervioso central. El MDR1 integra una gran familia génica de transportadores de membrana ATP-*binding cassette* (familia ABC).

Estos genes en general se encuentran conservados a nivel evolutivo por el papel biológico que cumplen. En perros de determinadas razas como: collie, antiguo pastor inglés, bearded collie, border collie, whippet de pelo largo, pastor australiano y la raza waller entre otras se ha encontrado una mutación del gen MDR1 que consiste en una deleción de 4 pares de bases (nt230[del4]) que produce una proteína P no funcional al generarse un codón stop prematuro durante la traducción (Figura 2).

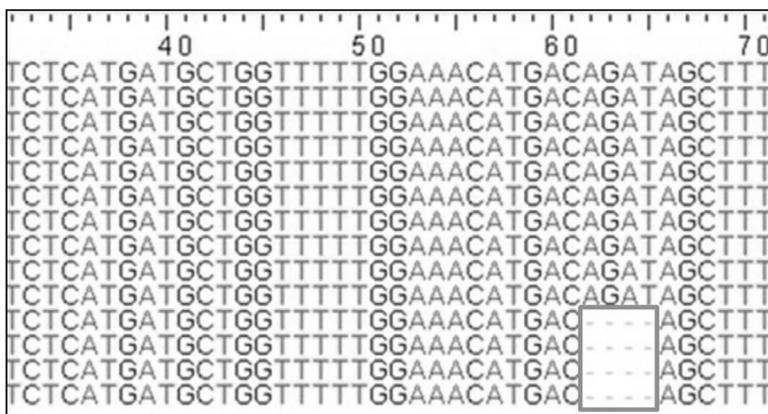


Figura 2: Secuencia parcial del gen MDR1 en caninos, en el marco se observa la mutación en cuatro animales (deleción de cuatro pares de bases, AGAT). Imagen modificada de Gagliardi & Llambí, 2013.

Cuando tenemos animales con dos copias del alelo mutado (homocigotos) y se les administra determinados fármacos como ivermectina, selamectina, moxidectina (antiparasitarios), loperamida (antidiarreico), vincristina (quimioterápico), acepromacina (anestésico y tranquilizante) doxorubicina (quimioterápico), (antiparasitarios), ciclosporina (inmunosupresor), digoxina (fármaco utilizado en cardiología), doxiciclina (antimicrobiano), entre otros, van a estar expuestos a sufrir una neurotoxicidad grave. Esto sucede porque la proteína P está inactiva y no puede cumplir su función protectora, en la barrera hematoencefálica.

En la raza collie la frecuencia de aparición del alelo mutante (en homocigosis o en heterocigosis) es muy alta (75%) mientras que en otras razas como los border collie y el antiguo pastor inglés está estimada en un 5%. En caninos cruzas, la frecuencia de presencia del alelo mutante se encuentra por debajo del 5%.

Es importante tener en cuenta el denominado fenómeno de “fenoconversión” que se refiere a cuando se utilizan combinaciones de fármacos con interacciones complejas y el paciente a pesar de tener un genotipo va a manifestar una respuesta fenotípica diferente a la esperada.

Este fenómeno puede verse cuando hay perros que pueden ser de cualquier raza o cruzas donde no presentan, la mutación MDR1 pero al darle determinada combinación de fármacos (inhibidores de la glicoproteína P) van a

presentar reacciones adversas similares a un collie homocigota MDR1.

Un ejemplo relacionado es la administración simultánea de ketoconazol con vinblastina (sustrato de la glicoproteína P), donde el primero tiene una acción inhibitoria de la glicoproteína P, esta combinación puede desencadenar un efecto de respuesta grave en el animal.

El tema de la utilización de combinaciones de varios fármacos (“polifarmacia”) en un paciente debe ser cuidadosa para evitar efectos de “fenoconversión” y posibles intoxicaciones farmacológicas (Figura 3).

Un perro que no tiene la mutación MDR1 puede clínicamente comportarse como un collie homocigota para la mutación, cuando se administran combinaciones de fármacos donde uno sea inhibidor y otro sustrato de la glicoproteína P con consecuencias severas.

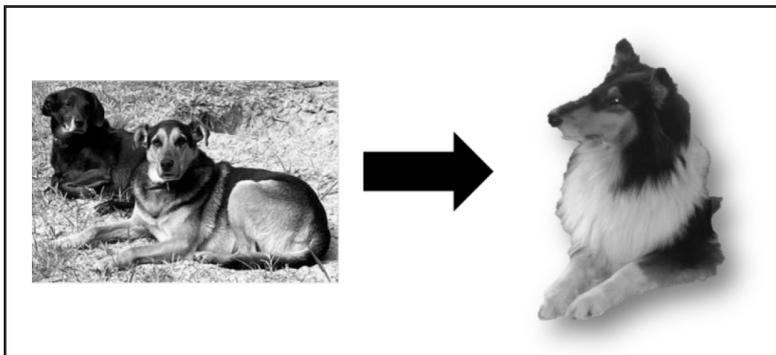


Figura 3: Perros cruzas o de otras razas pero sin tener la mutación MDR1 en homocigosis podrían ser susceptibles a sufrir neurotoxicidad mediada por combinaciones de fármacos sustratos e inhibidores de la glicoproteína P.

En el gato doméstico se descubrió una delección de 2 pares de base en el gen ABCB1 (11930_1931del TC) y una estrecha relación entre gatos homocigotas para esta mutación y la neurotoxicidad, producto de la aplicación tópica de antiparasitarios como la eprinomectina.

A nivel de metabolización y eliminación de fármacos tenemos a la superfamilia del citocromo P450 (CYP450). Este grupo de hemoproteínas actúan en reacciones oxidativas en el metabolismo y están conservadas a nivel evolutivo siendo los animales un modelo de estudio extrapolable al humano. Estas proteínas con función enzimática (CYP) se encuentran en distintos órganos como hígado, piel, riñón, bazo, intestino delgado entre otros. Estas enzimas pueden ser inhibidas o inducidas por determinados fármacos.

En los genes que las codifican se han encontrado polimorfismos genéticos que pueden actuar generando diferencias en el metabolismo entre distintos animales de una especie. Un gran número de fármacos utilizados en la clínica veterinaria son sustrato de las enzimas de la superfamilia CYP.

A modo de ejemplo, en el gen que codifica para una de las enzimas de esta superfamilia, (CYP2C41) se identificaron polimorfismos genéticos (deleciones). La genotipificación de este tipo de polimorfismos podrá a futuro utilizarse en farmacogenética para identificar animales que presentan metabolización lenta o rápida de fármacos.

En felinos la administración de clopidogrel (fármaco antiplaquetario), se utiliza para evitar complicaciones de tromboembolismo. Se han investigado polimorfismos genéticos en el gen P2RY1 que codifica para un receptor plaquetario. Estas investigaciones dieron a luz la existencia en determinados pacientes felinos, de una mutación con ganancia de función. Estos felinos no van a poder responder a la terapia de manera efectiva cuando se utiliza este fármaco. En perros con cardiopatías es común el uso de betabloqueantes como el atenolol. Se han detectado dos polimorfismos genéticos (deleciones) en el gen ADRB1 (codifica para un receptor beta-adrenérgico) en razas con predisposición a cardiopatías. Estas mutaciones estarían asociadas a una alteración en la respuesta al betabloqueante. En gatos domésticos también se están estudiando polimorfismos genéticos en este gen, aunque todavía no se conoce una posible relación en la respuesta clínica.

Dichos estudios evidencian la importancia de conocer la presencia de determinadas mutaciones en el paciente

para buscar fármacos alternativos y lograr un tratamiento efectivo.

Para finalizar podemos decir que si bien, actualmente la medicina personalizada en veterinaria es un campo incipiente, existen cada vez más aportes científicos para poder asociar los efectos de las mutaciones o variantes genéticas con la respuesta individual a determinados fármacos. No debemos olvidar la diversidad genética que existe en las distintas razas de caninos y felinos domésticos que hace de la farmacogenética veterinaria una rama de investigación en plena y continua expansión. También es importante la difusión de información así como la formación de los veterinarios clínicos en esta temática.

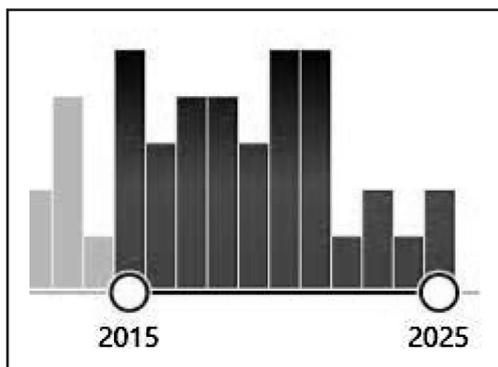


Figura 3: Consulta a la base de datos PubMed sobre publicaciones registradas con las palabras claves “pharmacogenetics and dog”. En el gráfico de barras, las más altas corresponden a 5 publicaciones. Fuente : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (consulta abril 2025).

Dejamos dos códigos QR de acceso directo a la página OMIA, para profundizar sobre la genética de la resistencia múltiple a drogas en caninos y felinos, su historia, mecanismo de herencia y nuevos descubrimientos a nivel molecular.



Bibliografía y fuentes de internet consultadas

- Gagliardi R, Llambí S, Arruga MV. 2015. SNP Genetic Polymorphisms of MDR-1, CYP1A2 and CYP2B11 genes in four canine breeds upon toxicological evaluation. *J. Vet. Sci.*, 16(3):273-280.
- Gagliardi R. Análisis de genes relacionados con la farmacogenética en caninos de diferentes razas en Uruguay. Tesis de Doctorado en Ciencias Biológicas, sub-área Genética. PEDECIBA. 2014.
- Gagliardi R, García CB, Llambí S, Arruga MV. 2013. Analysis of *mdr1-1* mutation of MDR1 gene in the “Cimarron Uruguayo” dog. *MVZ Córdoba*, 18(2):3480-3483.
- Gagliardi R, Llambí S, García CB, Arruga MV. 2011. Molecular study of gene CYP2D15 (CytochromeP450 2D15) in Cimarron Uruguayo dog. *AICA*, 1:313-315.
- Karakus E, Prinzing C, Leiting S, Geyer J. Sequencing of the Canine Cytochrome P450 CYP2C41 Gene and Genotyping of Its Polymorphic Occurrence in 36 Dog Breeds. *Front Vet Sci.* 2021 Apr 22;8:663175. doi: 10.3389/fvets.2021.663175. PMID: 33969041; PMCID: PMC8100205.
- Llambí, S. (2023). La farmacogenética veterinaria en el marco de “una salud”. Seminario Universidad de San Jorge, USJ. Zaragoza-España.
- Ramsés Alfaro-Mora. Pharmacogenetics, polypharmacy and drug interactions. The landscape of individualized medicine in dogs. *Rev Inv Vet Perú* 2023; 34(2): e22152
<https://doi.org/10.15381/rivep.v34i2.22152>
- Rivas VN, Stern JA, Ueda Y. The Role of Personalized Medicine in Companion Animal Cardiology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2023 Nov;53(6):1255-1276. doi: 10.1016/j.cvsm.2023.05.016. Epub 2023 Jul 7. PMID: 37423841; PMCID: PMC11184409.

Katrina L. Mealey. Breed Differences and Pharmacogenetics Chapter five in *Pharmacotherapeutics for Veterinary Dispensing*. 2019. Ed. John Wiley & Sons, Inc. Online ISBN:9781119404576. <https://doi.org/10.1002/9781119404576.ch5>
<https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/4557>

TEMA IV

DESCIFRANDO EL ENIGMA GENÉTICO DE LOS OVINOS MULTICORNES

Dentro de los mamíferos artiodáctilos (ungulados con número par de dedos) tenemos a la especie *Ovis aries* (ovino doméstico). Dentro de las tantas características fenotípicas de esta especie tenemos en varias razas así como en los ovinos salvajes, la presencia de cuernos.

Los cuernos son estructuras particulares que se presentan como apéndices craneales (hueso frontal) que tienen una base ósea rodeada por una vaina de queratina. Durante el proceso de domesticación, el hombre viene seleccionando a los ovinos en función a determinadas características productivas, reproductivas y rasgos fenotípicos como la coloración de la lana y el tipo de cuernos.

En el curso de la evolución, los rumiantes superiores han desarrollado una gran diversidad de formas, de estos apéndices craneales que tienen posible origen común y genético. La herencia de los cuernos de los ovinos es más compleja que en los bovinos, y su investigación siempre ha despertado interés.

A nivel genético los primeros trabajos publicados fueron a principios del siglo XX por Wood (1909). Este investigador estudiaba la herencia de los cuernos mediante el cruzamiento de ovinos de la raza Dorset (con cuernos en ambos sexos) con ovinos de la raza Suffolk (sin cuernos en ambos sexos) y en la

descendencia (F2) comenzó a ver un predominio significativo de hembras sin cuernos en relación a hembras con cuernos y por el contrario un predominio de machos con cuernos en relación a los machos que no presentaban cuernos. Wood interpretó sus resultados como un tipo de herencia que se comportaba dominante en machos y recesiva en hembra.

Estas estructuras que derivan embriológicamente de células madres localizadas en la cresta neural, cumplen una función primordial en la defensa frente a predadores y competencia durante el apareamiento. Si bien las ovejas salvajes y las domésticas presentan cuernos como dijimos anteriormente, hay una gran diversidad de formas, tamaño y número, así como ausencia de este rasgo fenotípico craneofacial.

Se habla de policerismo, cuando hay más de un par de cuernos siendo lo más común la presencia de cuatro cuernos, aunque hay animales de algunas razas con tres, cinco y raras veces seis cuernos. Este rasgo ha sido reportado en distintas razas a lo largo del mundo (ovinos asiáticos, europeos, africanos, americanos).

Hay registros arqueológicos de este rasgo, descubiertos en Turquía que datan de 6000 a.C (Çatalhöyük, región urbana del neolítico declarada patrimonio de la humanidad por UNESCO, en la zona sur de Anatolia). La evidencia arqueológica del policerismo es muy amplia a nivel geográfico en ovejas domésticas, sin embargo no hay evidencias en ovejas salvajes por lo que se piensa que este tipo de mutación surgió durante el proceso de la domesticación de esta especie.

En la cría moderna de ovinos, el fenotipo acorne (sin cuernos) es deseable para evitar posibles accidentes durante el manejo de esta especie (protección de los animales y del personal que los maneja). En la genética mendeliana clásica, los cuernos ovinos se determinan por un tipo de herencia influida por el sexo con una frecuencia mayor en machos respecto a las hembras de esta especie, sin embargo esto va a depender de los genes involucrados y sus mutaciones. Algo simple como parece ser esta característica, hoy en día con el avance del conocimiento del genoma se ha hecho más complejo de explicar, debido a que se conoce que hay varios genes involucrados actuando en distintas etapas primarias de la embriogénesis.

Una de las razas de ovinos antiguas es la oveja Jacob, si bien se trata de una raza británica con raíces en la península Escandinava. Existen muchas teorías sobre su posible origen que se remonta a relatos bíblicos, que cuentan de la crianza de ovejas moteadas o “piebald” (vellones con partes de color blanco y negro). Su característica es la presencia de dos pares de cuernos de gran tamaño. Por este motivo fue una de las razas más estudiadas a nivel molecular para conocer la genética del policerismo. Otras razas conocidas por presentar este rasgo son las ovejas de las Hébridas (Escocia), las ovejas Manx loghtan (isla de Manx), las ovejas Damara (Africa), las ovejas Islandesas (Islandia) y las ovejas de lana gruesa Karachayev de la región del Cáucaso.

Estudios de mapeo físico realizados por distintos investigadores en el año 2016 identifican un locus (lugar del

cromosoma donde se localiza un gen) en el cromosoma 2 (OAR2) asociado a la presencia de policerismo en ovinos de las razas: Jacob, Damara, Navajo-churro y la nativa Sishui de China. Es interesante que aquí se logra disociar el concepto de presencia/ausencia de cuernos (identificado en un locus del cromosoma 10, OAR10 y asociado al gen RXFP2) como independiente del rasgo policerismo (identificado en OAR2).

En el año 2021 se publican una serie de trabajos científicos analizando secuencias del genoma de ovejas de razas con policerismo. En estos se identifican mutaciones en un gen denominado HOXD1 (gen homeótico que participa del desarrollo de un organismo en etapa embrionaria). La mutación reportada, consistía en una deleción de 4 pares de bases nucleotídicas (pb) en el ADN generando una función anómala de dicho gen.

Las bases faltantes en la deleción van de la posición +4 a +7 después del primer exón del gen HOXD1 (deleción de 4 pb: **A**denina**G**uanina**T**imina**A**denina).

Esta produciría, una haploinsuficiencia, que en genética se define cuando hay una inactivación funcional del alelo mutante, de tal forma que en un individuo portador, el producto del alelo normal no es suficiente para generar un fenotipo esperado. De esta manera la mutación actuaría como dominante para generar el fenotipo policerismo. La mutación en este gen produciría una división de los primordios de yema o “esbozos” córneos y de esta manera se produciría una dispersión anormal de lo que se conoce en embriología

como “campo morfogenético” determinando la posición y el número de cuernos. En otras especies como humanos y ratones se han identificado mutaciones en genes homeóticos de la familia HOXD asociadas a la polidactilia.

Otra curiosidad genética es el efecto pleiotrópico que distintos investigadores han observado en ovejas Jacob, ovejas de la Hébridas y en las ovejas Navajo-churro que es la presencia del fenotipo “división del párpado” (defecto congénito en el párpado superior) vinculado al policerismo.

En nuestro País en el año 2007, un grupo de investigadores realizan estudios de caracterización zoométrica en ovinos criollos Uruguayos, observando la presencia de carneros con policerismo (presencia de dos pares de cuernos). En la figura 1 se observa parte de un cráneo de un ovino criollo Uruguayo con policerismo. El fenotipo policerismo también ha sido observado en distintas razas o biotipos de ovinos criollos de América (ovino “Obispo” de la montaña del guerrero en México, ecotipo ovino de la sierra de comechingones de Mendoza en Argentina, ovino criollo Argentino, Ovinos criollos de la comunidad campesina de Paccha-Huancayo de Perú). En zonas del Altiplano a los carneros policeros se les denomina “capitan” o “taguancho”. En la Figura 2 y 3 se observan ejemplares de ovino criollo Uruguayo pertenecientes a la Reserva de San Miguel del Departamento de Rocha-Uruguay.



Figura 1: Cráneo parcial de un ovino criollo Uruguayo con policerismo (2 pares de cuernos). Se observa la estructura ósea (Foto de la autora).



Figura 2: Corral con carneros criollos Uruguayos donde se observa el policerismo y la forma de los cuernos. Parque nacional San Miguel, Rocha Uruguay. Coordenadas: 33°41'51' S 53°32'0'W (Foto de la autora).



Figura 3: Ejemplar de ovino criollo de color negro con policerismo. Ovinos criollos de la reserva de San Miguel en la exposición ganadera de Melilla 2016. (Foto de la autora).

Bibliografía y fuentes de internet consultadas

- Allais-Bonnet A, Hintermann A, Deloche MC, Cornette R, Bardou P, Naval-Sanchez M, Pinton A, Haruda A, Grohs C, Zakany J, Bigi D, Medugorac I, Putelat O, Greyvenstein O, Hadfield T, Jemaa SB, Bunevski G, Menzi F, Hirter N, Paris JM, Hedges J, Palhiere I, Rupp R, Lenstra JA, Gidney L, Lesur J, Schafberg R, Stache M, Wandhammer MD, Arbogast RM, Guintard C, Blin A, Boukadiri A, Rivière J, Esquerré D, Donnadiou C, Danchin-Burge C, Reich CM, Riley DG, Marle-Koster EV, Cockett N, Hayes BJ, Drögemüller C, Kijas J, Pailhoux E, Tosser-Klopp G, Duboule D, Capitan A. Analysis of Polycerate Mutants Reveals the Evolutionary Co-option of HOXD1 for Horn Patterning in Bovidae. *Mol Biol Evol.* 2021 May 19;38(6):2260-2272. doi: [10.1093/molbev/msab021](https://doi.org/10.1093/molbev/msab021).
- Gascoigne E, Williams DL, Reyher KK. Survey of prevalence and investigation of predictors and staining patterns of the split upper eyelid defect in Hebridean sheep. *Vet Rec.* 2017 Aug 5: vetrec-2016-104082. doi: [10.1136/vr.104082](https://doi.org/10.1136/vr.104082)
- Kalds, P., Zhou, S., Gao, Y. et al. Genética de la evolución fenotípica en ovejas: una mirada molecular a los genes que impulsan la diversidad. *Genet Sel Evol* 54 , 61 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12711-022-00753-3>.
- Mernies, B.; Macedo, F.; Filonenko, Y.; Fernández, G. 2007a. Índices zoométricos en una muestra de ovejas Criollas Uruguayas. *Arch. Zoot.* 56: 473-478.
- Ranquini, Homedes Juan & Haro-García Francisco. 1958. Zoogenética. Ed. Salvat.S.A. Barcelona- España.
- Ren X, Yang GL, Peng WF, Zhao YX, Zhang M, Chen ZH, Wu FA, Kantanen J, Shen M, Li MH. A genome-wide association study identifies a genomic region for the polycerate phenotype in

sheep (*Ovis aries*). *Sci Rep*. 2016 Feb 17;6:21111. doi: 10.1038/srep21111.

Wood TB. The inheritance of horns and face colour in sheep. *J Agric Sci*. 1909;3:145–54.

<https://phys.org/news/2021-02-mystery-four-horned-goats-sheep.html>

<https://omia.org/OMIA000806/9940/>

<https://zotecniadigital.blogspot.com/2015/04/ovinos-criollos-en-argentina-apuntes.html>

TEMA V

HUELLAS ANCESTRALES; “LA CRUZ DE SAN ANDRÉS” EN LOS BURROS

Los burros o asnos son mamíferos que pertenecen al género *Equus* de la familia Equidae. Científicamente a esta especie doméstica se la conoce con el nombre de *Equus asinus asinus* descendiendo del asno salvaje de Nubia (*Equus asinus africanus*). El proceso de domesticación se estima entre 7000 a 6000 años a.C. siendo el norte de África, el lugar geográfico de centro de la domesticación según la historia.

En el continente americano fue introducido, poco tiempo después de las primeras colonizaciones (siglo XV y XVI) aunque hay incertidumbre sobre el proceso de expansión de esta especie. A nivel histórico y mediante estudios con marcadores moleculares de ADN (microsatélites) hay fuerte evidencia que el primer núcleo reproductivo se concentró en las Antillas Mayores.

También se ha encontrado evidencia científica de varios puntos de entrada de burros al continente americano como por ejemplo a través de puertos de Brasil. Estos animales se traían para el trabajo agrícola, carga de alimentos, agua, transporte y para la producción de mulas (animales híbridos, cruza de hembras equinas con burros machos).

El principal país de donde procedían era España. Del sur de España se traían burros de pequeños tamaño más

parecidos a los de origen africano (norte) y burros de mayor tamaño morfométrico. Estos últimos dieron origen al burro de raza Andaluza. Durante varios siglos existieron exportaciones de esta especie desde Europa, por ejemplo en el Siglo XX se traían burros Catalanes desde Barcelona hacia Argentina. A nivel de las poblaciones asnales americanas no hay una tipificación en razas, como sí existe en España, Portugal, Italia y Francia entre otros países europeos.

En el año 2015 integramos el consorcio BIODONKEY (liderado por el Dr. Jordi Jordana de la Universidad de Barcelona) en el marco de la Red Conservación de la Biodiversidad de Animales Domésticos Locales (Red CONBIAND).

En este consorcio se estudiaron con marcadores moleculares de ADN (microsatélites) más de 300 burros provenientes de 11 países de Sudamérica y Centroamérica y se compararon con las bases de datos de 10 razas de burros europeos (España, Portugal e Italia). Los resultados obtenidos de estos trabajos fueron muy interesantes en el sentido que se pudo detectar la existencia de grupos genéticos en la población asnal de América. Uno de los grupos genéticos estaba comprendido por los asnos de Argentina, Uruguay, Paraguay, Bolivia, Ecuador y Perú. Los animales procedentes de Uruguay presentaron valores bajos de diversidad genética y junto con los animales procedentes de Perú fueron las poblaciones con un mayor nivel de consanguinidad.

Volviendo al proceso de domesticación; en muchas especies, el color jugó un rol importante como rasgo a ser seleccionado por el hombre. La base del color de los burros puede

ser desde patrones de tonos oscuros sin diluir (negro, rojizo, castaño) a patrones con fuerte dilución del pigmento (grises, castaños claros) con “rayas” siendo este último el patrón ancestral de los burros salvajes.

Varios genes intervienen en la coloración pero hay un alelo dominante denominado “Dun” que ejerce un efecto de dilución de la coloración hacia el tono gris o castaño claro. A nivel ancestral el pelaje de los burros salvajes se considera el “Dun” (gris diluido con rayas) mientras que los burros domésticos presentan colores no “Dun” (negros, castaños). Actualmente se ha identificado una mutación (deleción de 1 pb) en la región reguladora del gen *TBX3* que sería responsable del patrón de pigmentación no “Dun” o sea de la pigmentación oscura (sin diluir).

Esta mutación va a disminuir la expresión de *TBX3*, permitiendo de esta manera aumentar la deposición de pigmento en el pelo logrando coloraciones más oscuras. *TBX3* tiene su acción como regulador de la distribución del pigmento en los folículos pilosos.

En los caballos también se han identificado dos mutaciones en distintos sitios de este gen asociadas a esta coloración no diluida. Aunque se desconoce el motivo que condujo a la selección de estas mutaciones por parte del ser humano, se teoriza en posibles motivos culturales, religiosos o de facilidad para identificar animales.

El asno salvaje nubio presenta un color gris, con línea dorsal y franja entre los hombros. Esta característica primitiva que se ve en los asnos domésticos modernos se conoce como

“cruz de San Andrés” (“shoulder cross, “primitive cross”) (Figura 1). También pueden aparecer otros rasgos ancestrales como la presencia de rayas en las extremidades “rayas de mula” (“zebra stripes”) similar a las rayas de las cebras denominadas “cebraduras” (Figura 2). Estas aparecen más frecuentemente en los burros y mulas.

Las “cebraduras” en los equinos fueron argumentos empleados para explicar una antigua teoría biológica denominada telegonía (rechazada en general por la comunidad científica). Esta teoría planteada por el biólogo August Weismann a principios del 1890 fue quedando en desuso aunque actualmente se ha reactivado con nuevos descubrimientos realizados en insectos (ej. mosca *Telostylinus angusticollis*). La telegonía se explica como la aparición de determinados rasgos en una determinada descendencia que vienen heredados de un progenitor anterior en el árbol genealógico. En nuestro ejemplo la aparición de “cebraduras” en un potrillo nacido de la cruce caballo x yegua, si la yegua anteriormente había sido cruzada con un cebrador machos. Este último cruzamiento genera un híbrido interespecífico denomina cebroide o zebroide y son infértiles por desbalance en el número cromosómico.

En términos actuales podríamos decir o explicar a la telegonía, cómo un efecto impronta de un progenitor anterior en futuras descendencias (posible huella genética dejadas por las gametas de ese progenitor e improntadas en la hembra cuando se aparee con otro macho). Reiteramos es una teoría que fue muy cuestionada, aunque renace en la actualidad como un mecanismo en el límite de la genética, donde el macho

transmite características fenotípicas a la descendencia posterior de su pareja que ha sido engendrada por un macho diferente.

Regresando a las marcas primitivas, a nivel evolutivo vienen del asno salvaje africano y son comunes en poblaciones asnales actuales y en razas conservadas. La denominada “cruz de san Andrés” tiene un simbolismo cultural y religioso que se remonta a épocas bíblicas siendo un rasgo heredable y dominante.

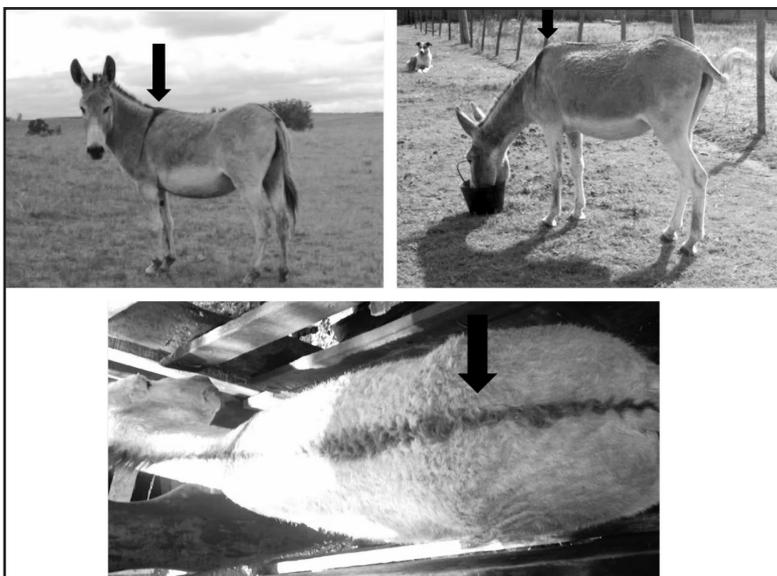


Figura 1: Ejemplares de burros de Uruguay donde se observa las flechas indican la característica primitiva de la “cruz de San Andrés” (fotos de la autora).

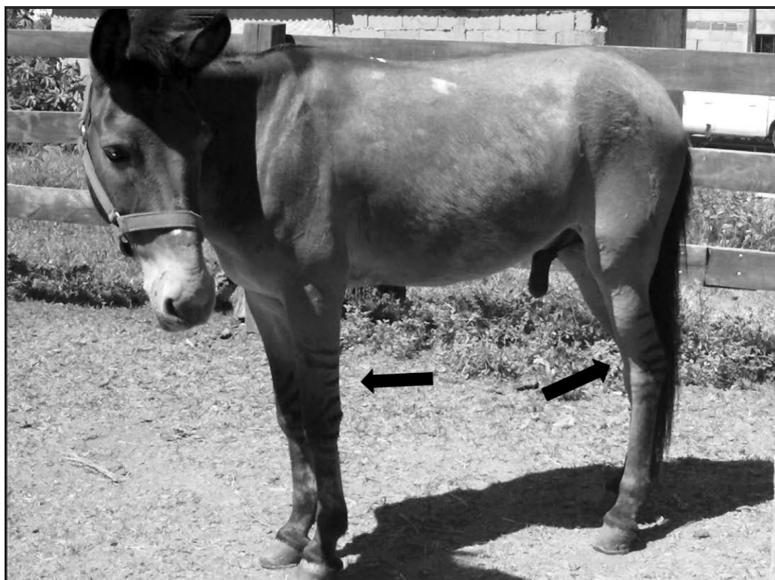


Figura 2: Ejemplar mular macho de Uruguay, donde las flechas señalan el rasgo ancestral de rayas de cebras en las extremidades (foto de la autora).

A nivel mundial se estima que existen unos 50 millones de burros. En el estado de Colorado en Estados Unidos los burros ferales son utilizados como protectores de ganado. Uno de los depredadores que tiene el ganado en estas regiones es el lobo salvaje (especie protegida). En nuestro País no existe un censo de esta especie, y en los últimos años han adquirido un valor significativo, su utilización para proteger a los ovinos de distintos depredadores.

Para finalizar les dejamos un código QR de acceso directo a la página OMIA, para profundizar sobre el gen TBX3 en equinos, su historia, mecanismo de herencia y nuevos descubrimientos a nivel molecular.



Bibliografía y fuentes de internet consultadas

Crean AJ, Kopps AM, Bonduriansky R. Revisiting telegony: offspring inherit an acquired characteristic of their mother's previous mate. *Ecol Lett.* 2014 Dec;17(12):1545-52. doi: 10.1111/ele.12373.

Jordana, J., Ferrando, A., Miró, J., Goyache, F., Loarca, A., Martínez López, O.R., Canelón, J.L., Stemmer, A., Aguirre, L., Lara, M.A.C., Álvarez, L.A., Llambí, S., Gómez, N., Gama, L.T., Nóvoa, M.F., Martínez, R.D., Pérez, E., Sierra, A., Contreras, M.A., Guastella, A.M., Marletta, D., Arsenos, G., Curik, I., Landi, V., Martínez, A. and Delgado, J.V. (2016), Genetic relationships among American donkey populations: insights into

- the process of colonization. *J. Anim. Breed. Genet.*, 133: 155-164. <https://doi.org/10.1111/jbg.12180>
- Jordana J, Goyache F, Ferrando A, Fernandez I, Miro J, Loarca A, Martínez López O, Canelón J, Stemmer A, Aguirre L, Lara M, Álvarez L, Llambí S, Gómez N, Gama L, Martínez R, Pérez E, Sierra A, Contreras M, Landi V, Martínez A, Delgado J. Contributions to diversity rather than basic measures of genetic diversity characterise the spreading of donkey throughout the American continent. *Livest Sci.* 2017;197:1–7. doi: 10.1016/j.livsci.2016.12.014.
- Wang Y, Hua X, Shi X, Wang C. Origin, Evolution, and Research Development of Donkeys. *Genes (Basel)*. 2022 Oct 25;13(11):1945. doi: 10.3390/genes13111945.
- Wang, C., Li, H., Guo, Y. et al. Donkey genomes provide new insights into domestication and selection for coat color. *Nat Commun* 11, 6014 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19813-7>
- <https://www.sul.org.uy/sitio/revista-Ovinos-SUL/2203>

TEMA VI

EL MISTERIO MOLECULAR DEL PELAJE EN LAS GATAS DE TRES COLORES

Es de conocimiento popular que cuando vemos un representante de la especie *Felis catus* con pelaje de tres colores (naranja/amarillo, negro y blanco) y preguntamos sobre su sexo, no responden es una hembra.

En 1859, Charles Darwin ya describía en su libro “El origen de las especies” la asociación de este pelaje (“tortoise-shell” o “carey”) con las hembras de esta especie (<https://darwin-online.org.uk/Variorum/1859/1859-144-dns.html>).

En este capítulo profundizaremos en el mecanismo molecular del “misterio” de las gatas de tres colores. El color del pelaje en los gatos es complejo y diverso con varios genes con variantes alélicas que interactúan en las vías metabólicas de la formación del pigmento melanina y sus variantes como la eumelanina (tonalidades negro/marrón) y la feomelanina (tonalidades orange/amarillo/rojizo).

En primer lugar debemos tener claro que en el caso de las gatas de tres colores, estamos hablando de un patrón de pelaje y no de razas felinas. Dependiendo del patrón es como se denominan estas gatas. Un pelaje de tres colores bien definido con manchas o lunares se denomina pelaje “calicó” mientras que cuando el pelaje es de dos colores (naranja/amarillo y negro) se denominan gatas “carey” o “tortuga” (en inglés

tortoiseshells), pudiendo ser del tipo atigrado o con manchas donde se mezclan pelos de ambos colores. Debemos considerar que también hay otros genes autosómicos que actúan produciendo diluciones en las tonalidades de estos pelajes así como zonas con patrones de coloración Tabby (patrón atigrado) (Figura 1).

En 1925, Crew, en un libro de texto de genética introduce el conocimiento sobre la presencia de factores alélicos del color negro y del color naranja/amarillo asociados al cromosoma sexual X. Debemos tener en cuenta que en esa época todavía no estaba descrito el cariotipo del gato doméstico ($2n=38$, XX las hembras, $2n= 38$, XY los machos). Las zonas o manchas blancas están debidas a otro locus complejo denominado W (gen *KIT*) y no está ligado al sexo. Es un locus con variabilidad alélica y jerarquía de dominancia (alelos múltiples). Uno de los alelos que produce las manchas blancas (w) se origina por una inserción de una secuencia retroviral de más de 7000 pares de bases a nivel del intrón 1 del gen produciendo distintas proporciones y grado de manchas blancas en el pelaje (Figura 1).



Figura 1: Fenotipo con distintas distribuciones del pelaje “tres colores” en gatas. (Fotos de la autora y cortesía de tutores/as).

La genética del locus naranja/amarillo (locus orange, **O/o**) se corresponde con un mecanismo de herencia de un gen ligado al cromosoma sexual X. De tal manera que los machos (XY) al tener solo un cromosoma sexual X pueden ser de color negro o de color amarillo/naranja; mientras que las hembras (XX) pueden tener en un cromosoma X, el alelo negro y en el otro cromosoma X, el alelo amarillo/naranja y presentar el pelaje “carey” (Figura 2). Debemos tener en cuenta que a veces puede nacer un macho con pelaje “carey”. Esto se explica porque tienen una alteración cromosómica numérica (aneuploidia de los cromosomas sexuales) siendo un intersexo cromosómico XXY (cariotipo $2n= 39,XXY$). A nivel cromosómico en humanos, tenemos el síndrome de Klinefelter's con cariotipo $2n= 47,XXY$.

En los gatos machos “calico”, un cromosoma X llevarían el alelo “orange” dominante y en el otro cromosoma X el alelo recesivo “no orange” y su genotipo sería $X^O X^o Y$. Estos animales de pelaje “carey” o “calico” van a tener problemas de fertilidad (estériles) siendo la frecuencia estimada de aparición en 1 cada 3000 nacimientos.

En las figura 3 y 4 podemos observar la descendencia (F1) cuando se cruza una gata “carey” con un gato amarillo según los sexos de la F1. En la figura 5 se plantea un cruce común entre una gata negra con un gato amarillo y la F1 de acuerdo a los sexos obtenidos.

El locus “orange” es un claro ejemplo de la teoría de inactivación al azar del cromosoma sexual X en las hembras (XX) como forma de compensación de dosis con respecto a

los machos (XY) que solo tienen un cromosoma X. Las hembras heterocigotas se comportan como un mosaico donde van a expresar alelos de uno de los cromosomas X. A modo de ejemplo si se inactiva o se apaga, el X que lleva el alelo “orange” (O) entonces el pelaje de esa región será de color negro (“no orange”, o) mientras que si en determinada zona se inactiva el cromosoma X que lleva el alelo “no orange” (o) se producirá un parche o zona de color naranja/amarillo. La teoría de inactivación del cromosoma X fue planteada estudiando la especie *Mus musculus* (ratón) por la genetista británica Mary Lyon en el año 1961.

Este proceso ocurre a nivel embrionario y en su honor se le conoce con el nombre de lyonización. A nivel histológico este cromosoma X inactivo se observa en el núcleo de las células de las hembras como un gránulo denso que se denomina corpúsculo de Barr y corresponde a la heterocromatinización de este cromosoma. Actualmente se sigue investigando sobre los mecanismos moleculares de este curioso e interesante proceso biológico de importancia en muchas enfermedades humanas y de animales ligadas al cromosoma sexual X como la deficiencia de G6PD, la distrofia muscular de Duchenne y la hemofilia.

$X^O X^O$ = **Gata naranja/amarilla**

$X^O X^o$ = **Gata “carey”** (heterocigotas)

$X^o X^o$ = **Gata negra**

$X^O Y$ = **Gato naranja/amarillo**

$X^o Y$ = **Gato negro**



$X^o X^o$ = **Gata negra**



$X^O Y$ = **Gato naranja/amarillo**

Figura 2: Cuadro de posibles genotipos y fenotipos de acuerdo a la herencia ligada al sexo e imágenes de ejemplos de genotipos y fenotipos (fotos cortesía de tutor/as).

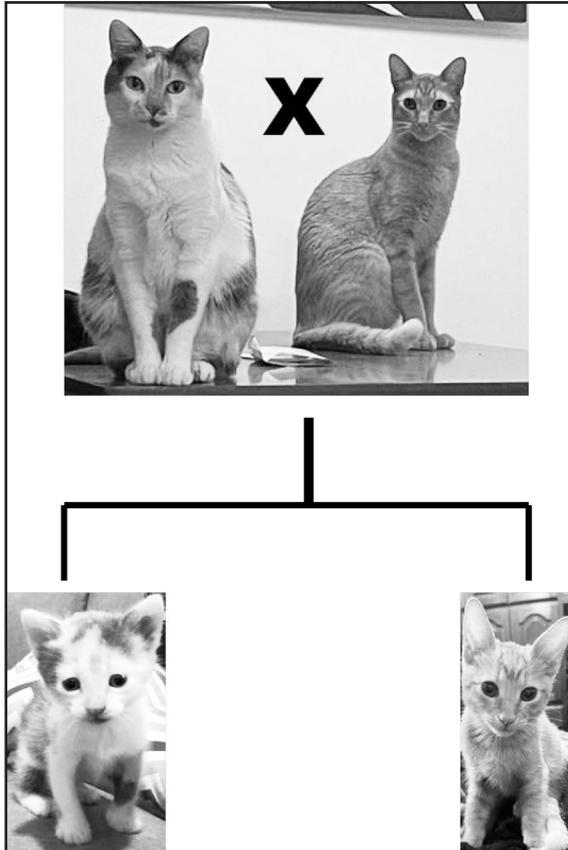


Figura 3: Cruzamiento hipotético de una gata “tres colores” con un gato amarillo. Si la descendencia fueran todas hembras obtendríamos un 50% de gatas “tres colores” y un 50% de gatas amarillas. (fotos cortesía de tutoras/os).

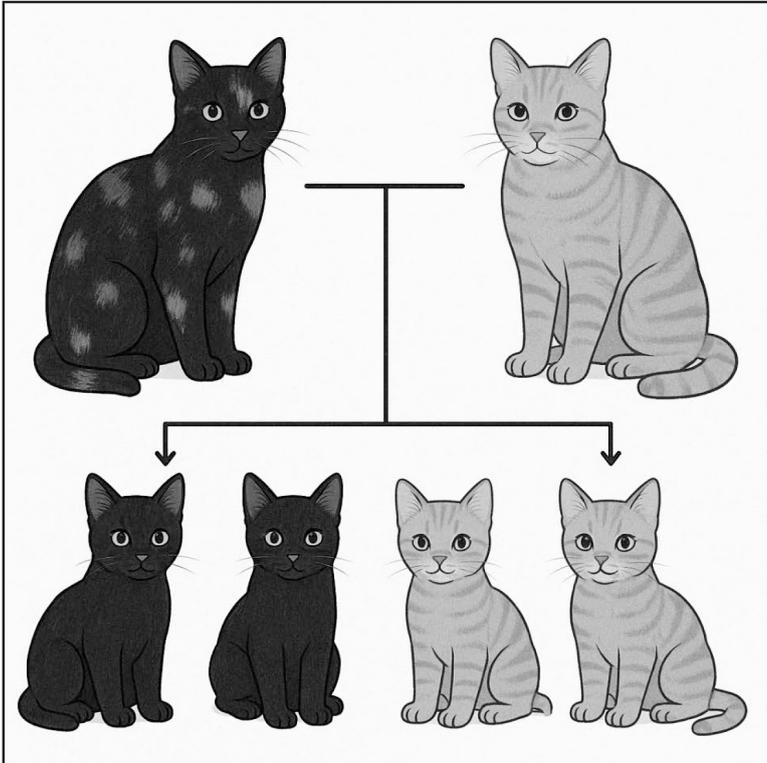


Figura 4: Cruzamiento de una gata “carey” con un gato amarillo. Si la descendencia fueran todos machos obtendríamos un 50% de gatos amarillos y un 50% de gatos negros. OpenAI. (2025). *Descendencia de cruzamiento entre gata carey y gato amarillo* [Imagen generada por inteligencia artificial]. ChatGPT. Versión 4.0, <https://chat.openai.com/>.

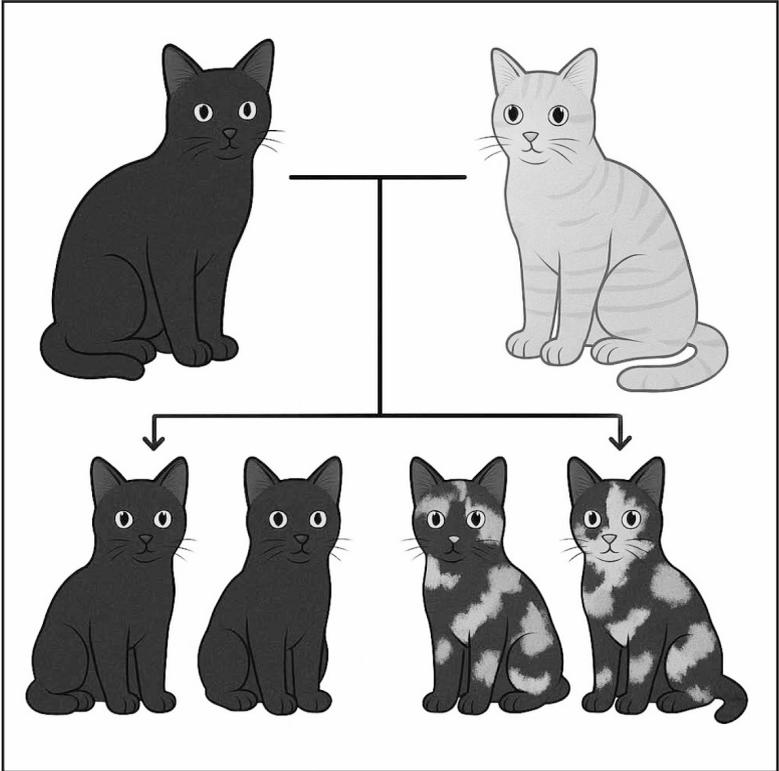


Figura 5: Cruzamiento de una gata negra con un gato amarillo. Si la descendencia fueran todas hembras, obtendríamos 100% de gatas “carey”; mientras que si la descendencia fueran todos machos, obtendríamos 100% de gatos negros. OpenAI. (2025). *Diagrama de cruzamiento entre una gata negra y un gato amarillo*, [Imagen generada con inteligencia artificial]. ChatGPT Versión 4.0. <https://chat.openai.com>.

A nivel molecular las primeras evidencias científicas de la localización del locus “orange” se realizaron en 2005 mediante el mapeo del cromosoma X utilizando marcadores moleculares tipo microsatélites. Obteniendo como resultado la identificación de una región cercana al centrómero donde hipotéticamente podría situarse este locus. En el 2009 con herramientas moleculares más potentes, otro grupo de investigadores pudieron afinar la ubicación en una región del brazo largo del cromosoma X del gato (brazo “q”).

Las investigaciones de mapeo recientes en el año 2022, incluyen el estudio de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) utilizando técnicas modernas de asociación de genoma completo (GWAS). En el 2024 dos equipos de investigadores aparentemente revelan el misterio molecular del locus “orange”. Decimos aparentemente ya que ambos grupos a la fecha (mayo 2025), han presentado sus trabajos en bioRxiv (archivo en línea donde investigadores suben al sitio pre impresiones o trabajos que todavía no han sido revisados por pares de evaluadores).

Ambos grupos de investigadores, identifican al gen ARHGAP36 como gen candidato del locus “orange” que codifica para una proteína activadora de la Rho GTPasa. Esta última participa entre otras funciones, en la migración de melanocitos. El gen ARHGAP36 es uno de los 797 genes codificantes que tiene el cromosoma sexual X del gato doméstico (Figura 5).

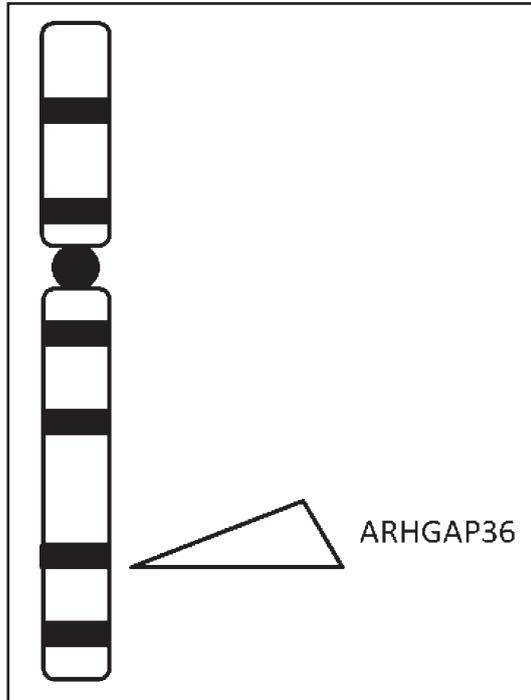


Figura 5: Representación esquemática de la localización del gen ARHGAP36 en el cromosoma sexual X del gato doméstico (idiograma con bandeo G).

La variante “orange” tendría una deleción en una región intrónica de 5.1 Kb. Esta deleción produciría una expresión aumentada y específica en los melanocitos cuando el cromosoma X que la porta se encuentra activo, dando la tonalidad naranja/amarilla. En las zonas de piel de regiones naranja/amarilla la expresión de ARHGAP36 es elevada

mientras que está ausente en las regiones negras. Esta expresión elevada de ARHGAP36 a nivel de la piel estaría vinculada a la supresión de varios genes que intervienen en la melanogénesis, esto ocasionaría el desplazamiento de la síntesis de pigmento de eumelanina (negro/marrón) a feomelanina (naranja/amarillo).

Es algo inusual que una mutación tipo delección aumente la actividad génica. La Dra. Leslie Lyons experta en genética felina piensa que si bien este descubrimiento es crucial deben existir interacciones más complejas a nivel génico. Hasta el momento se desconoce cuándo se generó la mutación “orange” aunque hay evidencia de gatos egipcios momificados que eran de color naranja.

Por otro lado la Dra Carolyn Brown (Universidad de Columbia Británica) que es una reconocida genetista y especialista en el estudio de la inactivación del cromosoma X, está convencida que ARHGAP36 sería el gen responsable del locus “orange” dando respuesta a tantos años de investigación para su identificación.

Podemos concluir que si bien han pasado muchos años desde la descripción y asociación al sexo de esta coloración; desde Darwin a la actualidad, queda todavía un gran camino por recorrer a nivel molecular en el entendimiento de los genes ligados al cromosoma sexual X.

Dejamos un código QR de acceso directo a la página OMIA, para profundizar sobre el alelo “Orange” en gatos, su

historia, mecanismo de herencia y nuevos descubrimientos a nivel molecular.



Bibliografía y fuentes de internet consultadas

- Christopher B. Kaelin, Kelly A. McGowan, Joshaya C. Trotman, Donald C. Koroma, Victor A. David, Marilyn Menotti-Raymond, Emily C. Graff, Anne Schmidt-Küntzel, Elena Oancea, Gregory S. Barsh. Molecular and genetic characterization of sex-linked orange coat color in the domestic cat. bioRxiv 2024.11.21.624608; doi: <https://doi.org/10.1101/2024.11.21.624608>
- Crew, F.A. Animal Genetics: An Introduction to the Science of Animal Breeding Oliver and Boyd, Edinburgh , 1925.
- Gandolfi, B., Alhaddad, H., Abdi, M., Bach, L.H., Creighton, E.K., Davis, B.W., Decker, J.E., Dodman, N.H., Grahn, J.C., Grahn, R.A., Haase, B., Haggstrom, J., Hamilton, M.J., Helps, C.R., Kurushima, J.D., Lohi, H., Longeri, M., Malik, R., Meurs, K.M., Montague, M.J., Mullikin, J.C., Murphy, W.J., Nilson, S.M., Pedersen, N.C., Peterson, C.B., Rusbridge, C., Saif, R., Shelton, D.G., Warren, W.C., Wasim, M., Lyons, L.A.. Applications and efficiencies of the first cat 63K DNA array. Sci Rep 8:7024, 2018.
- Górska, A.; Drobik-Czwarano, W.; Górska, A.; Bryś, J. Genetic Determination of the Amount of White Spotting: A Case Study in Siberian Cats. *Genes* 2022, *13*, 1006. <https://doi.org/10.3390/genes13061006>
- Kaelin, C.B., McGowan, K.A., Trotman, J.C., Koroma, D.C., David, V.A., Menotti-Raymond, M., Graff, E.C., Schmidt-Küntzel, A., Oancea, E., Barsh, G.S. : Molecular and genetic characterization of sex-linked orange coat color in the domestic cat. bioRxiv , 2024. Pubmed reference: 39605675. DOI: 10.1101/2024.11.21.624608

Lyon, Mary. Gene Action in the X-chromosome of the Mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 190, 372–373 (1961). <https://doi.org/10.1038/190372a0>.

Toh, H. et al. : A deletion at the X-linked ARHGAP36 gene locus is associated with the orange coloration of tortoiseshell and calico cats *bioRxiv* :2024.11.19.624036, 2024. DOI: 10.1101/2024.11.19.624036.

<https://www.science.org/content/article/gene-behind-orange-fur-cats-found-last>

https://en.wikipedia.org/wiki/Cat_coat_genetics

https://www.ensembl.org/Felis_catus_abyssinian/

TEMA VII

ASESORAMIENTO GENÉTICO EN VETERINARIA

Los seres vivos somos una genética en un ambiente por lo que como veterinarios debemos pensar en brindar un asesoramiento genético profesional y contundente. Esto implica un proceso comunicacional con los tenedores o tutores/as de animales sobre las posibles causas genéticas y el pronóstico a corto, mediano y largo plazo de una determinada enfermedad hereditaria, una característica fenotípica productiva y/o reproductiva asociada.

En general cuando uno habla de asesoramiento genético estamos pensando en una enfermedad o un síndrome pero este asesoramiento en medicina veterinaria es mucho más amplio. En este capítulo sin embargo nos centraremos en un asesoramiento enfocado a la clínica veterinaria.

El asesoramiento genético impone confidencialidad, información actualizada, clara y precisa por parte del profesional veterinario.

Debemos tener en cuenta que será diferente, el asesoramiento genético cuando hablamos de integrantes de la “familia multiespecie” por ejemplo caninos y felinos, que cuando estamos frente a animales de producción (manejo a nivel poblacional). En todo momento se debe lograr una mejor comprensión de cómo influye la genética, con la finalidad de transmitir un asesoramiento actualizado, personalizado y de precisión.

Es muy importante que el profesional esté atento y sepa escuchar al responsable de los animales en consulta.

Un campo a desarrollar es el asesoramiento genético en patologías oncológicas en pequeños animales. En estos casos el médico veterinario deberá realizar una pormenorizada entrevista a los/las tutores/as de la/s mascota con preguntas sobre antecedentes familiares (si se conocen los padres y hermanos del paciente), tratando de construir un árbol genealógico con información sobre la patología oncológica.

Un tema de importancia es la raza del animal, debido a su vinculación con determinados tipos de procesos oncológicos. Aunque debemos recordar y tener bien presente que no toda alteración con base genética es heredable. Antes de asesorar es recomendable recopilar toda evidencia posible sobre la enfermedad o trastorno, investigar sobre la frecuencia de aparición, si se da en grupos de animales con alto grado de parentesco, si es específico de una raza o de

varias, si aparece en familias donde se utilizan los mismos reproductores.

Las enfermedades hereditarias se encuentran mayormente clasificadas por especie y descritas en la base de datos OMIA (Online Mendelian Inheritance in Animals). En el libro *Selecciones de Genética Veterinaria I* de Llambí & Arruga (2018) hay un capítulo dedicado a la historia y contenido de esta herramienta, tan útil en asesoramiento genético para animales domésticos.

Cuando estamos frente a una posible enfermedad hereditaria debemos tener presente el mecanismo o patrón de herencia mendeliana. Con esto nos referimos si es heredada a través de los pares cromosómicos llamados autosomas (cromosomas que no integran el par sexual, herencia autosómica) o de los cromosomas sexuales (herencia ligada al sexo).

También vamos a tener que tener en cuenta si el alelo mutante que está asociado a la enfermedad genética actúa como: dominante, recesivo o co-dominante. A modo de ejemplo en el caso de una enfermedad con un mecanismo de herencia autosómico recesivo, ambos padres deberán ser portadores del alelo mutante (heterocigotas) y en la descendencia tendremos una probabilidad del 25% de obtener individuos enfermos (Figura 1).

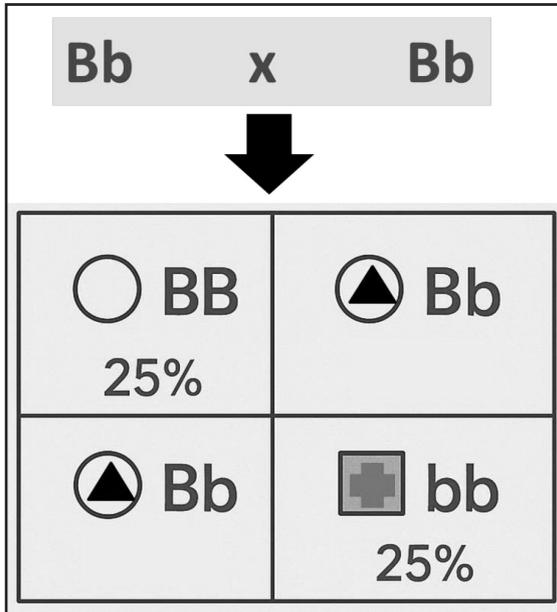


Figura 1: Esquema clásico de cruzamiento y descendencia entre dos individuos portadores de un alelo recesivo mutante (b). En la descendencia F1 obtendríamos un 25% de animales enfermos (genotipo bb), un 50% de animales sanos pero portadores del alelo mutante (genotipo Bb) y un 25% de animales sanos (no portadores, genotipo BB).

Por eso es importante conocer el mecanismo de herencia para poder asesorar sobre probabilidades, frecuencia de aparición de una enfermedad hereditaria, predisposición racial según la especie. Estudiar las genealogías (pedigrí) de los animales nos permite conseguir datos sobre posibles mecanismos de herencia actuantes. Por ejemplo si es una enfermedad

genética ligada al cromosoma sexual X y a su vez recesiva se va a transmitir de padres a hijos a través de este cromosoma, pero la frecuencia de aparición será mayor en los machos por tener un solo cromosoma X que en las hembras.

Las hembras para manifestar la enfermedad deberán ser homocigotas para la mutación (ambos cromosomas X con el alelo mutante). En perros, la hemofilia hereditaria B (Factor de coagulación IX, F9) fue una de las primeras mutaciones identificadas como un caso de herencia ligada al cromosoma sexual X.

En las enfermedades genéticas es importante conocer el grado de consanguinidad, debido a que si ésta es alta existe mayor probabilidad de que alelos recesivos mutantes puedan expresarse al aparecer en doble dosis.

En genética ganadera para saber si un reproductor macho era portador de una determinada enfermedad genética, se lo cruzaba con sus hijas o hembras que se sabía que eran portadoras y se observaba si aparecían animales afectados en la descendencia.

El grado de consanguinidad es muy importante conocerlo y cuanto mayor sea el parentesco entre individuos éste será mayor. Por parentesco a nivel genético se entiende como la probabilidad de que si tomamos dos alelos al azar de cada animal, sean idénticos por descendencia. En bovinos lecheros se estima que un nivel máximo aceptable estaría en el entorno del 6.25 %. Con niveles altos de consanguinidad comienza una disminución (depresión endogámica) en los rendimientos productivos y reproductivos en los animales

(disminución de la fertilidad, disminución del crecimiento de las crías, disminución de la producción lechera). Para un asesoramiento debemos tener conocimiento de la tasa de endogamia (aumento promedio de la endogamia en una población de una generación a la siguiente). Esta tasa debería fluctuar entre 0.5 y 1.0 para evitar problemas a futuro.

Actualmente el diagnóstico molecular por ADN nos permite conocer el genotipo de un animal para distintas enfermedades genéticas así como poder conocer sobre la genealogía. El médico veterinario debe conocer e interpretar los catálogos de reproductores así como los códigos de las enfermedades hereditarias para realizar un correcto asesoramiento.

También el profesional debe estar actualizado y conocer sobre las nuevas herramientas o test de diagnóstico molecular por ADN, disponibles, así como los costes de los mismos. En el último tema del libro brindaremos algunos ejemplos de laboratorios que brindan servicios de diagnóstico genético.

El asesoramiento genético utilizando herramientas de diagnóstico molecular nos permite generar estrategias hacia una medicina veterinaria moderna y personalizada.

ASESORAMIENTO GENÉTICO EN MEDICINA VETERINARIA

Una herramienta clave para la salud animal y cría responsable



Qué es el asesoramiento genético?

Es un proceso responsable, comunicacional y de acompañamiento brindado por un especialista a tenedores/as de animales sobre :



- Riesgos genéticos de enfermedades.
- Opciones reproductivas
- Impacto en la salud y bienestar animal.

¿Quiénes lo brindan?

- Veterinarios con formación en genética
- Especialistas en reproducción animal



Cuándo es útil?

- ! Ante enfermedades hereditarias
- ! Antes de la reproducción, Planificación de programas de cría
- ! Bases de datos genéticos

Herramientas utilizadas

- 🔍 Anamnesis y genealogía
- 🧪 Pruebas moleculares (PCR, secuenciación)
- 🔍 Pruebas Genéticas Ej. Cariotipo
- 🐾 Evaluación fenotípica

Beneficios

- ✓ Prevención de enfermedades
- ✓ Cría ética y responsable
- ✓ Mejora en costos a larqo plazo

Figura 1: Infografía sobre asesoramiento genético en veterinaria. Generado por ChatGPT (<https://openai.com/>, ChatGPT Image 8 abr 2025, 23_48_18) con modificaciones.

Para finalizar consideramos como muy útil el asesoramiento genético en la práctica veterinaria no solo a nivel individual sino colectivo (grupos de criadores, ganaderos, empresas de comercialización de material genético).

Debemos tener en cuenta que año a año se descubren nuevas mutación en animales domésticos con consecuencias en la salud, por eso es fundamental estar actualizado a nivel clínico y en el diagnóstico. Aunque el diagnóstico molecular de ADN avanza y ha venido para quedarse, nunca debemos perder la óptica en el asesoramiento genético de utilizar el sentido común junto a un buen intercambio comunicacional.

Bibliografía y fuentes de internet consultadas

- Adant, L., Szymczak, V., Bhatti, S.F.M. et al. Genetic counseling in veterinary medicine: towards an evidence-based definition for the small animal practice. *BMC Vet Res* 21, 89 (2025). <https://doi.org/10.1186/s12917-025-04495-4>
- Andere, C.I., Rubio, N., Rodriguez, E., Aguiar, I., Casanova D. . Análisis de la consanguinidad de la población de bovinos Holando inscriptos en el sistema de Control Lechero Oficial de la República Argentina. *RIA. Revista de Investigaciones Agropecuarias* [en línea]. 2017, 43(1), 92-97. ISSN: 0325-8718. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=86451165013>.
- Guzmán-Chango MJ, Mayorga-Frías CA, Chasi-Benavides JS, Viteri Rodríguez JA. Asesoramiento genético. Revisión sistemática [Genetic counselling. Systematic review]. *SRS [Internet]*. 2024 Dec. 9 [cited 2025 Apr. 10];3(medicina_Ambato):1-9. Available from: <https://www.revistasinstitutoperspectivasglobales.org/index.php/sanitas/article/view/471>
- Rojas Betancourt, Iris Andrea. El asesoramiento genético: evolución, actualidad y retos en la era genómica. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 20(5), 2021.
- Verdoodt, A. Genetic counseling at the ghent faculty of veterinary medicine: a satisfaction survey. 2023, Doctoral dissertation, Ghent University.
- Marjan A.E van Hagen, Luc L.G Janss, Jan van den Broek, Bart W Knol, The use of a genetic-counselling program by Dutch breeders for four hereditary health problems in boxer dogs, *Preventive Veterinary Medicine*, Volume 63, Issues 1–2, 2004, Pages 39-50.

Maxie G. Do we do enough genetic counselling? *Can Vet J.* 1990 Apr;31(4):249-50. PMID: 17423550; PMCID: PMC1480694.

Bogaerts, Evelien and den Boer, Else and Peelman, Luc and Van Nieuwerburgh, Filip and Fieten, Hille and Saunders, Jimmy H. and Broeckx, Bart J.G. Veterinarians Competence in Applying Basic Genetic Principles and Daily Implementation of Clinical Genetics: A Study in a University Environment. *Journal of Veterinary Medical Education.* 2022, 49 (6): 799-806.

TEMA VIII

SALA DE ESCAPE DIDÁCTICA: PARA RESOLVER UN PROBLEMA DE GENÉTICA FORENSE VETERINARIA

En enseñanza debemos constantemente innovar y en esta propuesta vamos a explicar con un ejemplo muy simplificado, una técnica de aprendizaje lúdica dentro del ámbito académico, denominada sala de escape didáctica.

En este caso utilizaremos esta técnica (escape room) para la resolución de un problema de genética forense veterinaria.

El escape room se basa en un juego inmersivo que sigue un guión o narrativa donde los alumnos deben resolver acertijos, tareas y “rompecabezas” para lograr destrabar un candado que sella un cofre donde se encuentra la clave y así resolver la situación planteada.

Es un tipo de actividad colaborativa, motivacional y se puede dividir al grupo, en equipos de 4 a 6 estudiantes por sala de escape. La idea es generar un debate con contenidos teóricos y prácticos, preguntando y generando un espíritu crítico a medida que se va intentando resolver el juego.



Tiempo aproximado 20 a 30 minutos

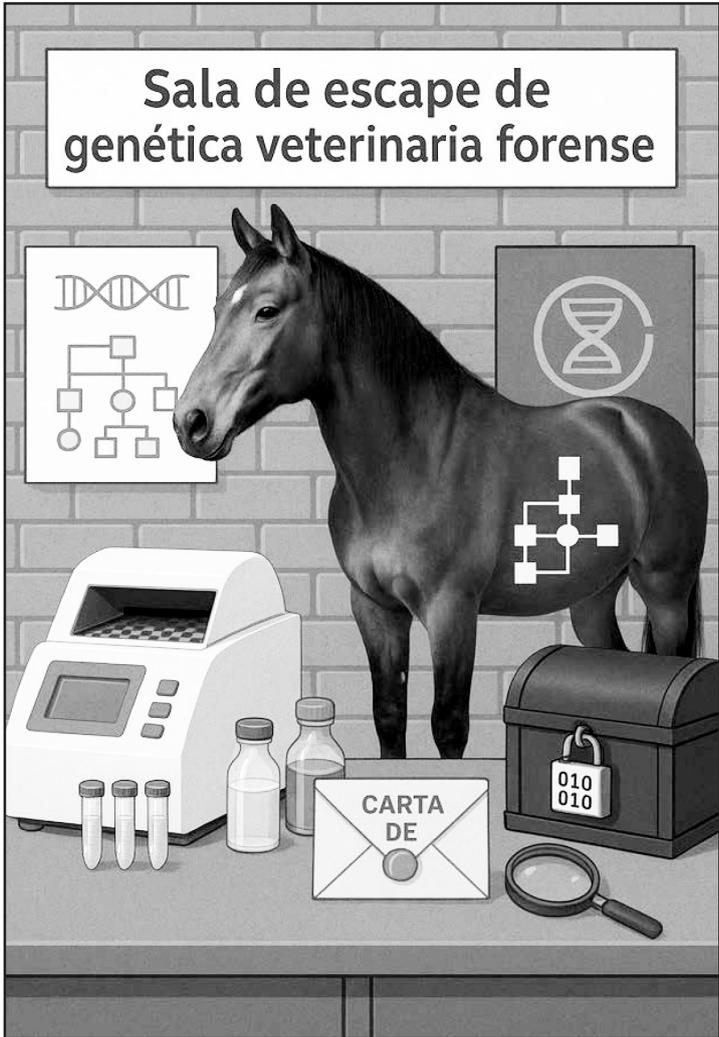
Comenzaremos planteando el problema:

Escenario: Una criadora de equinos denuncia que el potrillo que le entregaron tras el parto no corresponde genéticamente a sus padres. Sospecha que fue **intercambiado intencionalmente**. Ustedes, como genetistas forenses veterinarios, deberán resolver este caso en menos de 30 minutos. En el centro de la sala se coloca un cofre o caja cerrada con candado de combinación.

Materiales a utilizar: Proyección de la imagen de la sala de escape, fotos, carta de la criadora de equinos con pistas y materiales, cartillas con corridas electroforéticas de distintos marcadores moleculares, cartillas de genealogías hipotéticas y un cofre secreto con candado de combinaciones donde se encuentra la resolución del problema

Observar bien la sala de escape: que elementos son innecesarios para la investigación o es información errónea?

El objetivo final es lograr abrir el cofre para confirmar la respuesta al problema; (el candado es de combinación).



OpenAI. (2025). ChatGPT Versión 4.o. *Sala de escape de genética veterinaria forense* [Imagen generada por inteligencia artificial]. <https://chat.openai.com>

Pruebas y Pistas:

Inicio: Que contiene la carta lacrada que fue entregada por la criadora?

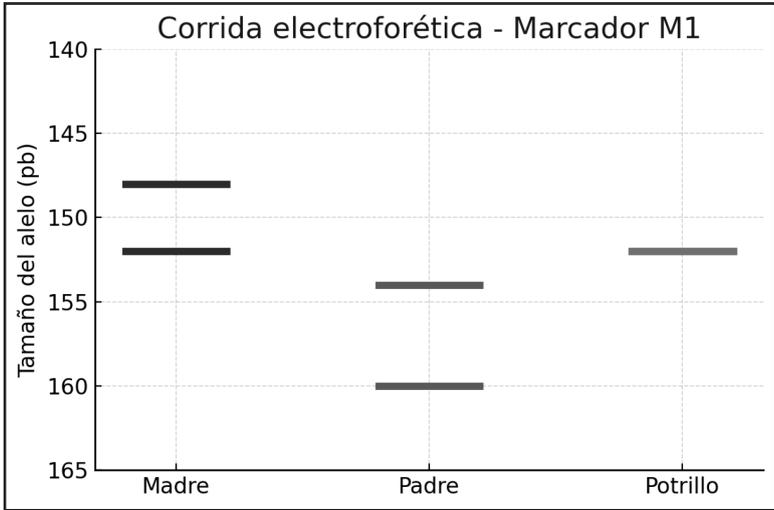
1.- El informe del Perfil genético de la madre (yegua) y del padre (semental),

2.- Un pequeño sobre de papel con pelos con folículos pilosos del potrillo que se piensa fue intercambiado.

3.- Acceso a la base de datos de pedigrí
(se entregan en la sala dichos patrones o huellas de ADN).

Objetivo: comparar los patrones o huellas del padrillo padre, de la madre y del análisis a partir de los pelos con folículo piloso del potrillo.

Se facilita la corrida electroforética para un marcador microsatélite M1. Cada microsatélite será clasificado con un número y el resultado final coincidirá con la clave de combinación para poder abrir el cofre.



OpenAI. (2025). ChatGPT Versión 4.o. *Corrida electroforética simulada del marcador M1 con microsatélites* [Imagen generada por inteligencia artificial]. <https://chat.openai.com>

Marcador	Alelos madre	Alelos padre	Alelos potrillo	Compatible
M1	148 / 152	154 / 160	152 / 152	

Sala de cierre / Resolución

Cuando completan correctamente el análisis, reciben:

Un código numérico (por ejemplo, de los alelos correctos) para abrir el candado del cofre o caja.

Que vamos a encontrar en el cofre o caja?:

Un informe forense sellado y oficial que prueba el fraude.

Se activa la resolución: la propietaria tenía razón en sospechar el intercambio de potrillos y deberán denunciar el hecho sucedido. Discusión en sala de todo el procedimiento. Discutir el tema de cadena de custodia de las evidencias.

Podemos decir que este, es un simple problema de identificación de identidad por marcadores moleculares de ADN (un solo marcador). La situación se podría hacer más compleja, como por ejemplo realizando un guión de sala de escape, con más animales a comparar y mayor número de marcadores moleculares.

Bibliografía y fuentes de internet consultadas

- Borrego, C., Fernández, C., Blanes, I. y Robles, S. (2017). Room escape at class: Escape games activities to facilitate the motivation and learning in computer science. *Journal of Technology and Science Education*, 7(2),162-171.
- Kinio, A. E., Dufresne, L., Brandys, T. y Jetty, P. (2019). Break out of the classroom: the use of escape rooms as an alternative teaching strategy in surgical education. *Journal of Surgical Education*, 76(1), 134-139.
- López-Pernas, S., Gordillo, A., Barra, E., & Quemada, J. (2019). Examining the use of an educational escape room for teaching programming in a higher education setting. *IEEE Access*, 7, 31723-31737
- <https://revista.infad.eu/index.php/IJODAEP/article/view/2374/2056>
- OpenAI. (2025). *ChatGPT (versión GPT-4o) [Modelo de lenguaje grande]*. <https://chat.openai.com>

TEMA IX

RECOPIACIÓN DE RECURSOS WEB SOBRE ENFERMEDADES GENÉTICAS, CARACTERES CON BASE HEREDITARIA Y CONSERVACIÓN DE ANIMALES DOMÉSTICOS LOCALES.

Vamos a presentar una recopilación de bases de datos on line con información sobre el genoma, características, rasgos y enfermedades con base genética y/o hereditaria. Mediante el escaneo de códigos QR puede acceder directamente a los sitios web. La información que se recopila es de sitios oficiales, centros de investigación y universidades.

I.- Bases y recursos web de enfermedades y rasgos de base hereditaria



<https://www.omia.org/home/>

OMIA, Online Mendelian Inheritance in Animals es un catálogo de características hereditarias, genes y variantes asociados en distintas especies animales. Ver capítulo II del libro Selecciones de genética Veterinaria I, Llambí & Arruga, 2018.



<https://cidd.discoveryspace.ca/index.html>

Base de datos de enfermedades hereditarias en caninos.

University of Prince Edward Island. Canadian Veterinary Medical Association



<https://icatcare.org/articles/inherited-disorders-in-cats>

Desordenes hereditarios en gatos. International Cat Care.



<https://www.ufaw.org.uk/genetic-welfare-problems-intro/genetic-welfare-problems-of-companion-animals-intro>

Base de datos de enfermedades hereditarias en caninos, felinos, equinos, peces, conejos. The International Animal Welfare Science Society.



<https://wsava.org/global-guidelines/hereditary-disease/>

Asesoramiento y guía de enfermedades hereditarias en caninos y felinos.

WSABA (World small animal veterinary association).



<https://vetmed.umn.edu/equine/studying-equine-genetic-disease>
Centro Veterinario de estudios en equinos. Colegio de Medicina Veterinaria. University of Minnesota, USA.



<https://pigbiobank.farmgtex.org/>
Enciclopedia on line de características genéticas en cerdos.
FarmsGTEx (Farm Animal Genotype Tissue Expression Project).

II.- Diagnóstico y test genéticos en animales domésticos



<https://vgl.ucdavis.edu/>

Laboratorio de Genética de la Universidad de Davis-California-USA
Información sobre diagnóstico genético y servicios de medicina
forense veterinaria en distintas especies de animales.



<https://www.genexa.com.uy/servicios/sector-animal>

Genexa, laboratorio privado en Uruguay de diagnóstico en el sector animal.

III.- Bases de datos sobre genomas en animales domésticos



<https://www.ensembl.org/index.html>

Ensembl es una base de datos de genomas de vertebrados. Se utiliza en investigación en genómica comparativa, evolución, variación de secuencias y regulación génica.



<https://ngdc.cncb.ac.cn/isheep/>

iSheep: base de datos de libre acceso sobre genes, variantes, rasgos en distintas razas de ovinos. China National Center for Bioinformation



https://research.nhgri.nih.gov/dog_genome/

Proyecto Genoma Canino. National Human Genome Research Institute.



<https://cvm.missouri.edu/research/feline-genetics-and-comparative-medicine-laboratory/feline-genome-project-research-resources/>

Proyecto genoma del gato. University of Missouri-USA.

IV.- Recursos Web y bases de datos sobre conservación de animales domésticos locales



<https://conbiand.site/>

Red de investigadores que investigan en la Conservación de la Biodiversidad de Animales Domésticos Locales.



<https://www.fao.org/dad-is/en/>

DAD-IS Sistema de Información sobre la Diversidad de los Animales Domésticos, mantenido y desarrollado por la FAO.

Contiene información sobre razas así como enlaces on line a recursos sobre diversidad animal.



<https://livestockconservancy.org/>

Livestock Conservancy: organización sin fines de lucro. Cumple con la misión de proteger a las razas de ganado y aves de corral en peligro de extinción. Incluye más de 150 razas de burros, vacas, cabras, caballos, ovejas, cerdos, conejos, pollos, patos, gansos y pavos.

V. Bases de datos de razas domésticas



<https://breeds.okstate.edu/>

Recurso educativo del Departamento de Ciencias Animales y Alimentarias de la Universidad Estatal de Oklahoma con razas de distintas especies productivas (bovinos, ovinos, cabras, cerdos, caballos, asnos, gallinas).



<https://www.akc.org/dog-breeds/>

Atlas de razas caninas del sitio oficial American Kennel Club.



<https://tica.org/find-a-cat/find-a-cat-breeder-listings/>

Atlas de razas felinas del sitio oficial the International Cat Association (TICA).

Bibliografía

Los códigos QR fueron realizados con el recurso on line gratuito:
<https://www.adobe.com/es/express/feature/image/qr-code-generator>

Llambí Dellacasa, Silvia y Arruga Laviña, María Victoria.. Selecciones de genética veterinaria I. [en línea] Montevideo : Universidad de la República (Uruguay). Facultad de Veterinaria : Universidad de Zaragoza. Facultad de Veterinaria, 2018. ISBN 978-84-697-9330-5. [Fecha consulta: 8 de abril 2025]. <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/23919>



Junio, 2025. Depósito Legal n.º 387.611/25
www.tradinco.com.uy



Silvia Llambí Dellacasa

Profesora titular con dedicación total (Gr. 5) de la Unidad de Genética y Mejora animal de la Facultad de Veterinaria-Universidad de la República-UdelaR-Uruguay. Graduada de la UdelaR con el título de Doctor en Medicina y Tecnología Veterinaria. Doctorada por el Programa de Genética y Desarrollo de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza-UNIZAR-España. Magister (Msc) en Ciencias Biológicas opción genética por PEDECIBA-UdelaR. En el 2003 obtuvo el Premio Extraordinario de Doctorado en Veterinaria Consejo de Gobierno de la Universidad de Zaragoza- España, siendo la tutora de su Tesis, la Profesora. Ma. Victoria Arruga.

Docente de Genética Animal de la UdelaR desde el año 1984. Actualmente Sub-directora académica del Programa de Ciencias Básicas (PEDECIBA, Uruguay). Integró el CONICYT-Uruguay (5/2021-2/2025). Forma parte del Sistema Nacional de Investigadores (SNI) nivel II, ANII. Es docente de los Programas de Posgrado de Facultad de Veterinaria, Facultad de Agronomía de la UdelaR y PEDECIBA.

ISBN: 978-9915-43-225-0



9 789915 432250