

EDICIÓN GÉNICA EN LA SELECCIÓN: POSIBILIDADES Y CONSECUENCIAS

González-Recio¹, O., Fernández¹, J., Toro², M.A. y Villanueva¹, B.

¹Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria. Ctra La Coruña. Km 7,5. Madrid 28040.

²Dpto. Producciones Agrarias. Escuela Técnica Superior de Ingenieros Agrónomos. UPM. Ciudad Universitaria s/n. Madrid 28040.

gonzalez.oscar@inia.es

INTRODUCCIÓN

La edición génica de precisión es considerada por algunos autores como la próxima revolución de la mejora genética animal (Jenko et al., 2015; Voytas y Gao, 2014; Champer et al., 2016). Esta técnica consiste en cambiar una determinada secuencia del ADN por otra que produzca la inactivación del gen o un cambio en la proteína transcrita, modificando así el fenotipo del individuo.

La edición génica tiene un claro impacto en caracteres mendelianos, sobre todo si la penetrancia alélica es alta. Sin embargo, su impacto no está tan claro cuando se trata de caracteres cuantitativos que se ajustan al modelo infinitesimal (pequeño efecto de los genes sobre el fenotipo, y una notable influencia del ambiente). Algunas simulaciones han mostrado un impacto importante sobre los programas de mejora de caracteres complejos (Jenko et al., 2015) pero, para ello era necesario editar hasta 20 loci y que explicaran un alto porcentaje de la varianza genética. Además asumía un 100% de éxito en la edición. Hasta la fecha son pocos los caracteres de interés económico que están regulados por pocos genes que contribuyen a un alto porcentaje de la variabilidad genética, y además las técnicas de edición génica, incluida la CRISPR/Cas9 no tienen una precisión del 100% (e.g. Ma et al., 2017).

En este trabajo evaluamos las consecuencias que tendría la aplicación de la edición génica en un programa de mejora en las condiciones tecnológicas actuales considerando la disponibilidad o no de información genómica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población base: Se simuló una población de individuos diploides con un genoma de 10 cromosomas de 1 Morgan cada uno. Cada cromosoma contenía 10.000 loci bialélicos neutros distribuidos homogéneamente a lo largo del genoma.

El desequilibrio de ligamiento se creó mediante apareamientos al azar en una población de 1000 individuos (machos:hembras = 1) durante 4000 generaciones con una tasa de mutación de $2,5 \times 10^{-5}$, hasta que la heterocigosidad esperada de la población alcanzó un valor de equilibrio. Se asumió una heredabilidad de 0,40. Este carácter estaba controlado por 1000 loci (QTLs) elegidos de manera aleatoria, con efectos aditivos distribuidos según una normal e ignorando efectos de epistasia. Se simuló un programa de selección durante 40 generaciones de forma simplificada. En cada generación de selección se disponía de 500 hembras que dejaban un macho y una hembra, de manera que se evaluaban 1000 individuos por generación. Los progenitores de la siguiente generación eran los 50 machos con los mejores valores mejorantes estimados y las 500 hembras. Cada macho se apareaba con 10 hembras de forma aleatoria.

Escenarios simulados: Se consideraron cuatro escenarios que se diferenciaban en i) el tipo de evaluación que se realizaba (BLUP o GBLUP) y ii) el uso o no de edición génica en los machos reproductores.

- i) *Evaluación:* El valor mejorante estimado se obtuvo a través de **BLUP** el fenotipo de los candidatos, y la genealogía completa, o mediante **GBLUP** usando sólo los fenotipos y genotipos de los candidatos a la selección en una determinada generación, asumiendo en este caso que se genotipaban 1.500 marcadores bialélicos por cromosoma, distribuidos uniformemente a lo largo del genoma.
- ii) *Edición génica:* En los escenarios que la contemplaban, todos los reproductores machos (50) se sometían a edición génica en aquellos loci que explicaban más de un 1% de la varianza genética y que no fuesen homocigotos para el alelo favorable (12 - 20 loci). Se consideró que la edición génica para cada locus y cromosoma tenía un tasa media de éxito del 75% en cada locus,

provocando mosaicismo en las células germinales. Se distinguen así escenarios con edición (**GE**) y sin edición (**No_GE**) para cada uno de los sistemas de evaluación.

Parámetros de control: En todas las generaciones se calculó el valor fenotípico y mejorante promedio de la población, el cambio en frecuencia global en el genoma y en particular en los QTLs y en los loci editados, la consanguinidad genealógica y la precisión (medida como la correlación entre el verdadero valor mejorante y el estimado) y el sesgo de la evaluación. Cada escenario se replicó 25 veces y los resultados presentados son promedios de esas réplicas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta simulación, se observó que la edición génica aumentó en la ganancia genética en un 77% en las cinco primeras generaciones tanto en un programa tradicional como de selección genómica (Figura 1). No se observó un aumento relevante de la consanguinidad, y en algunos casos se produjo una disminución de la misma debido a que la edición génica permite la elección de familias no portadoras de los alelos mejorantes, pero que disponen de buena combinación genética en el resto del genoma. Contrariamente a la hipótesis inicial, la técnica de edición no perjudicó la precisión de las evaluaciones genéticas, manteniendo una correlación alta entre el verdadero valor genético y el predicho. Sin embargo, la simulación muestra que en las primeras generaciones de edición se produce un sesgo de hasta un 10% en la predicción de los valores mejorantes cuando la evaluación se realiza a través de BLUP. Este sesgo disminuye a medida que se van fijando los loci en los que se hace edición. Dicho sesgo no se produce cuando se implementa una evaluación genómica, ya que podemos identificar que progenie ha heredado el alelo editado, y cual no (Figura 2). Este sesgo puede ser un inconveniente en programas como el vacuno lechero donde existe una alta presión por parte de los ganaderos para que la prueba inicial coincida con la prueba de progenie, a pesar de no afectar a la precisión de los valores genéticos/genómicos (Figura 3).

En el caso de los loci selectivos se observa un mayor aumento de la frecuencia bajo los escenarios de edición génica, sobre todo en los loci editados, de tal manera que todos quedan fijados en la población en unas 12-17 generaciones (Figura 4). De manera que para que la edición génica tenga una utilidad en el tiempo sería necesario reevaluar los loci sobre los que se hace edición.

Este estudio muestra que la edición génica es una herramienta que puede aumentar el progreso genético de los programas de selección, al aumentar de manera mucho más rápida la frecuencia de los alelos favorables.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Champer, J., Buchman, A. & Akbari, O. S. 2016 Nat. Rev. Genet. 17: 146–159.
- Jenko, J., Gorjanc, G., Cleveland, M.A., Varshney R.K., Whitelaw, B.A., Wooliams, J.A. & Hickey, J.M. 2015. Genetics Selection Evolution 47:55.
- Ma, X., Chen, C., Veevers, J., Zhou, X., Ross, R.S., Feng, W. & Chen, J. 2017. Sci. Rep 7: 42244
- Voytas, D.F. & Gao, C. 2014. PLoS Biol 12(6): e1001877. doi:10.1371/journal.pbio.1001877

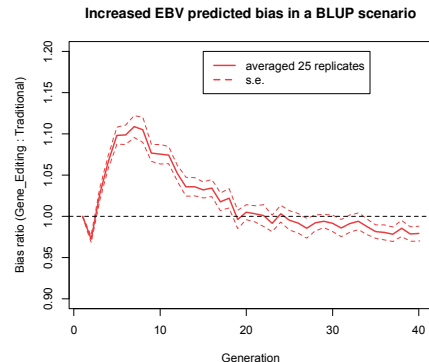
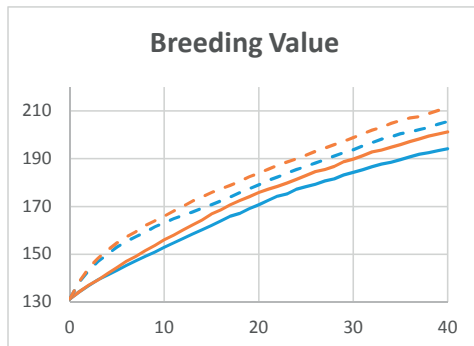


Figura 1. Ganancia genética a lo largo de las 40 generaciones en un programa de selección tradicional (azul) o genómica (naranja) con (línea de trazos) o en ausencia de edición genética (línea sólida)

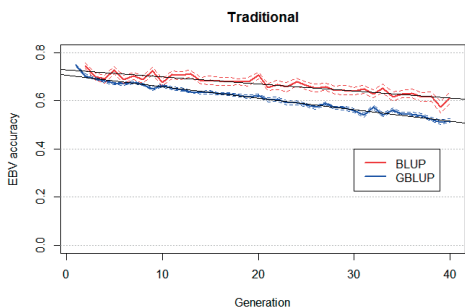
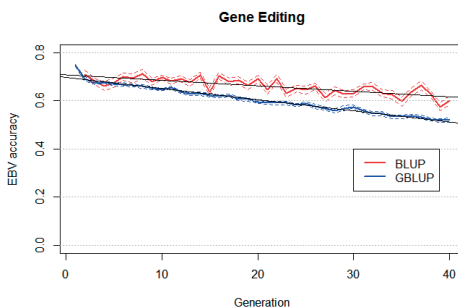


Figura 2. Tasa media (error estándar en línea discontinua) de incremento en el error medio cuadrático en las evaluaciones genéticas al implementar edición génica en el programa de selección.



1

Figura 3. Precisión de las evaluaciones genéticas a lo largo de las generaciones de selección para GBLUP y BLUP en un programa tradicional o de edición génica (error estándar de las 25 réplicas en línea discontinua)

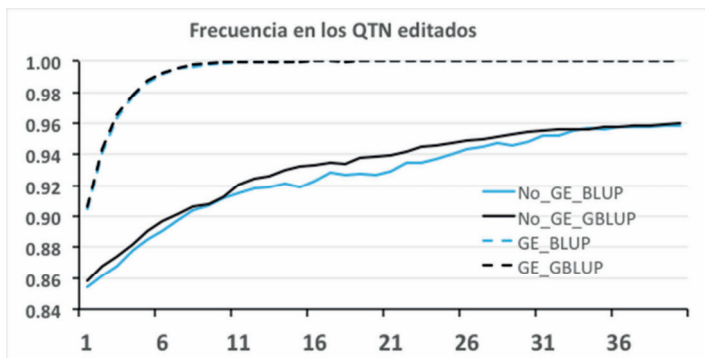


Figura 4. Evolución de la frecuencia de los loci que explican al menos un 1% de la varianza genética en la generación cero. Se muestran los cuatro escenarios estudiados, y los resultados están promediados por las 25 réplicas.

GENE EDITION IN BREEDING PROGRAMS: POSIBILITIES AND CONSEQUENCES

ABSTRACT: Gene edition is a novel technique that can revolutionize breeding programs. It allows changing a given allele in a particular locus of an individual in a precise manner. We aim to evaluate the impact of implementing gene editing in terms of genetic gain, inbreeding, and genetic evaluation accuracy. Gene editing increased genetic gain by 50-75%, however it did not impair inbreeding regarding the current scenario. Gene editing presented more favourable results under a genomic selection scenario than under a traditional BLUP scenario.. The latter showed slower genetic gains, and a bias in predicted breeding values during the first generations of selection.

Keywords: Gene edition, CRISPR/Cas9, breeding program, genomic selection