



## Estudios de asociación genómica en ovinos de América Latina. Revisión



Karen Melissa Cardona Tobar<sup>a\*</sup>

Diana Carolina López Álvarez<sup>a</sup>

Luz Ángela Álvarez Franco<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidad Nacional de Colombia. Sede Palmira. Facultad de Ciencias Agropecuarias, Maestría en Ciencias Agrarias, Énfasis Producción Animal Tropical. Colombia. Grupo de Investigación en Recursos Zoogenéticos.

\*Autor de correspondencia: [kmcardonat@unal.edu.co](mailto:kmcardonat@unal.edu.co)

### Resumen:

Los ovinos, son una de las especies domésticas más importantes a nivel mundial, debido al potencial productivo y reproductivo que poseen. En este sentido, identificar los mejores animales para características productivas de interés económico, es el objetivo principal en los programas de selección y mejoramiento genético de los rebaños. Sin embargo, en la mayoría de los países de América Latina la selección de los animales no es eficiente, debido a la elección subjetiva de los mismos y a la naturaleza compleja de estas características, ya que, al ser de carácter cuantitativo, su expresión involucra la interacción de múltiples genes con el ambiente. En la actualidad, gracias a los avances en las tecnologías de nueva secuenciación, genotipado y análisis de asociación genómica (GWAS), se han podido identificar numerosas variaciones en el ADN de los animales, principalmente polimorfismos de nucleótido simple (SNP) que pueden encontrarse en genes que afectan la expresión de rasgos económicos de interés. Esta revisión presenta los avances de la implementación de los análisis de asociación genómica (GWAS), en América Latina, su aplicación en los sistemas productivos de ovinos y los resultados que se han obtenido al indagar en características de tipo productivo, reproductivo, funcional o de calidad.

**Palabras clave:** Genes candidatos, GWAS, Mejoramiento genético, Caracteres fenotípicos, Caracteres genotípicos, SNP.

Recibido: 09/05/2019

Aceptado: 18/09/2019

## Introducción

Los ovinos son una de las especies más distribuidas por todo el mundo, se les encuentra en todos los climas y ecosistemas<sup>(1)</sup>. En América Latina, se estima una población de 80 millones de cabezas la mayoría concentradas en países como Brasil, Argentina, Perú, Bolivia, México y Uruguay<sup>(2)</sup>; constituyendo su cría, una actividad que genera gran impacto en la economía y alimentación de comunidades indígenas y pequeños campesinos<sup>(3)</sup>. En estas regiones los sistemas se caracterizan por utilizar ecotipos criollos y ser manejados de forma tradicional, lo que los hace menos competitivos frente a países de Asia y Europa, que se perfilan como los principales productores de carne, leche y lana<sup>(4,5)</sup>.

Actualmente, uno de los principales objetivos para mejorar la producción de los rebaños en América Latina, es identificar y mejorar genéticamente los animales superiores para características importantes económicamente; se ha reconocido que una de las alternativas para aumentar la productividad de los rebaños, a través de la selección, es utilizar herramientas biotecnológicas que combinen las técnicas de mejoramiento genético tradicional con información molecular<sup>(6)</sup>. Estas herramientas involucran tecnologías de secuenciación del ADN, lo que permite identificar una cantidad considerable de marcadores en los genes de los animales, principalmente polimorfismos de nucleótido simple (SNP, por sus siglas en inglés), los cuales pueden tener efecto sobre rasgos productivos importantes<sup>(7,8)</sup>. En este sentido, la genómica ha comenzado a impactar el estudio genético de los animales de producción, a través de metodologías como el estudio de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés: Genome Wide Association Studies), que utiliza información de miles de SNP distribuidos a lo largo de todo el genoma y de la estimación de sus efectos para seleccionar e identificar regiones o loci involucrados en la variación de características cuantitativas (QTL)<sup>(9)</sup>. Estos marcadores son utilizados para definir genes candidatos donde se localizan aquellos nucleótidos que influyen en la variación fenotípica (QTN) y descubrir los mecanismos moleculares que dirigen la expresión de características complejas en especies domésticas<sup>(10,11)</sup>. En ovinos, los GWAS se han enfocado principalmente en estudiar rasgos de tipo productivo y algunos fenotípicos como el color del pelaje, presencia o ausencia de cuernos, entre otros<sup>(9)</sup>.

## Estado actual de los ovinos en América Latina

La importancia de los ovinos como especie doméstica radica en su alto potencial productivo y reproductivo, ya que aparte de utilizar ecosistemas no útiles para otras especies, se puede criar un mayor número de animales por unidad de área, poseen un intervalo generacional corto, elevada prolificidad, altas tasas de desarrollo, buena eficiencia alimentaria, son excelentes controladores de malezas y se puede obtener valor agregado de los productos derivados de la leche y carne<sup>(12-14)</sup>. Al igual que otras especies de interés económico, los ovinos son producto de la domesticación de especies salvajes, la mayoría provenientes del Oriente medio en el denominado creciente fértil de Asia<sup>(15,16)</sup>. Debido a la evolución y a la selección realizada por el humano, existen en el mundo una gran variedad de razas con características y aptitudes para diversos tipos de producción<sup>(17)</sup>.

La base racial de los ovinos de lana y pelo que existen en América Latina está compuesta principalmente por genotipos traídos durante la época de la colonización, que se criaron sin ningún orden reproductivo hace más de 500 años; esta situación produjo un mestizaje que perduró por siglos y que dio origen a una variedad de ovinos adaptados a diversos ecosistemas y a condiciones especiales de cada región, denominados criollos<sup>(16,18,19)</sup>. En América Latina la mayoría de la población de ovinos es de este tipo, a excepción de Argentina, Chile y Uruguay cuya población está compuesta principalmente por animales mejorados importados de Australia y Europa. Los ovinos criollos constituyen un recurso zogenético muy importante para América Latina, debido a que son animales adaptados al medio tropical, prolíficos y de fácil manejo; aparte, desempeñan una importante función social y económica, pues garantizan la seguridad alimentaria e ingresos económicos a poblaciones marginales y de extrema pobreza<sup>(13,14,18)</sup>.

En los últimos años la población de ovinos en América Latina ha sido fluctuante, pasando de tener junto a Oceanía y Europa más del 60% de la población en los años 80 y 90 a tener en la actualidad menos del 30 %<sup>(20,21)</sup>. La población de América Latina participa con el 6.4 % de la población total de América, con el mayor número de animales reportados en Brasil, Argentina, Perú, Bolivia, México y Uruguay (Cuadro 1)<sup>(2)</sup>. La disminución de este tipo de ovinos se debe principalmente a la falta de información acerca de estos animales y al hecho de que los productores se han limitado a usar razas foráneas para cruzamientos absorbentes, bajo el supuesto de que el desempeño productivo de este ganado es mejor, lo que ha hecho que la riqueza genética de estos ovinos se vea amenazada, poniendo en peligro su conservación<sup>(22,23)</sup>.

**Cuadro 1:** Cabezas de ovinos en América latina (2014-2019)

<b>País</b>	<b>Población de ovinos</b>
Brasil	17'976,367
Argentina	14'866,000
Perú	12'415,395
Bolivia	9'499,147
México	8'575,908
Uruguay	6'567,000
Cuba	2'173,400
Chile	2'037,516
Colombia	1'578,684
Ecuador	739,475
Guatemala	692,900
Venezuela	550,000
República Dominicana	123,000
Costa Rica	35,800
Panamá	18,665
Honduras	16,000
Nicaragua	13,800
El Salvador	11,493
Puerto Rico	10,759

Adaptado de<sup>(2, 21)</sup>.

En América Latina, los sistemas de producción de ovinos se desarrollan generalmente con animales lanares y de pelo; obteniéndose del primero leche y derivados, lana y productos artesanales y del segundo productos cárnicos y vientres, algunos productores se dedican a ambas actividades<sup>(24,25)</sup>. En este sentido los principales países productores de carne en América Latina son: Brasil con 21.13 %, México 14.26 % y Argentina con 12.05 %; mientras que para lana son: Argentina (30.59 %) y Uruguay (24.47 %). Por otro lado, la producción de leche de oveja en el continente americano representa solo el 0,9 % del total del mundo, la FAO reportó para el año 2017 datos de producción, solamente para México 57,754 t, Bolivia 35,000 t y Ecuador 4,300 t<sup>(26)</sup>.

Existen diferentes sistemas de producción con características particulares, destacándose principalmente los sistemas intensivo, extensivo y semi-extensivo; el sistema intensivo se caracteriza por el uso de tecnologías avanzadas y de razas mejoradas como Texel, Ile de France, Suffolk, Hampshire y Dorper en Brasil; Merino, Corriedale, Romney Marsh, Lincoln, Frisona, Manchega y Pampinta en Argentina; Black Belly, Charollais, Dorper, Dorset, East Friesian, Katahdin, Pelibuey Cubano, Rambouillet, Romanov, Saint Croix, Damara y Texel en México, entre otros; en el sistema intensivo los índices productivos y reproductivos son mejores que en los sistemas extensivo y semi-extensivo<sup>(27)</sup>. El sistema

extensivo se caracteriza por utilizar animales criollos o sus cruzamientos con razas mejoradas, ubicándose en grandes extensiones de tierra generalmente de baja capacidad agrícola y pocas prácticas de manejo<sup>(3)</sup>. Finalmente, los sistemas semi-extensivos poseen características tanto de los sistemas intensivos y extensivos; los animales pastorean y a la vez son suplementados con forrajes, concentrados o bancos de proteína alternos, en este sistema generalmente se crían animales de doble propósito, ya sea para producir carne y leche o carne y lana, los parámetros productivos son mejores que los del sistema extensivo<sup>(12)</sup>. Los principales ecotipos criollos utilizados en los sistemas semi- extensivos y extensivos de América Latina son: Morada nova y Santa Inés en Brasil<sup>(28-30)</sup>, Pantaneira en Argentina y Brasil, Junin, Piura, Criollo de la Sierra y Criollo de Arequipa en Perú<sup>(31)</sup>, Pelibuey en Cuba y México<sup>(32,33)</sup>, Etíope y Sudan en Colombia<sup>(34-36)</sup>, Ovino Criollo Uruguayo en Uruguay<sup>(37)</sup>, Ovino Criollo Araucano en Chile<sup>(38)</sup>, entre otros.

### **Estudios de asociación genómica GWAS y su aplicación en ovinos**

Los GWAS son una metodología relativamente nueva en ovinos, puesto que estos surgieron inicialmente en medicina y genómica de humanos, como una herramienta para caracterizar y encontrar variantes asociadas a patologías o predisponentes al desarrollo de las mismas<sup>(39)</sup>; también para conocer las interacciones existentes entre genes, la modificación de éstas y para detectar haplotipos de alto riesgo o combinaciones de múltiples SNP dentro de un único gen<sup>(40)</sup>. Gracias a la popularidad de este tipo de estudios en humanos, su uso se extendió al campo de la medicina y producción animal<sup>(41)</sup>, siendo una herramienta útil para la identificación de genes o regiones genómicas que causan la variación genética en los rasgos más importantes de interés productivo<sup>(10,19,40,42)</sup>.

En ovinos, los GWAS han evolucionado de forma cada vez más rápida tanto en ecotipos domésticos como silvestres, debido a la colaboración y beneficios que presentan proyectos liderados en los últimos años por instituciones como el International Sheep Genomics Consortium (ISGC por sus siglas en inglés, <http://www.sheephapmap.org>), EBI (The European Bioinformatics Institute por sus siglas en inglés) y el instituto Baylor College of Medicine Human Genome Sequencing Center, quienes secuenciaron el genoma de la oveja doméstica (*Ovis aries*), silvestre (*Ovis aries musimon*) y algunas razas de importancia económica como la Rambouillet<sup>(43)</sup>. Actualmente, esta información se encuentra en bases de datos públicas como NCBI, ENSEMBL y UCS y se pueden encontrar diferentes versiones del genoma de la oveja doméstica, Ovis\_aries\_1.0 (2010), Oar\_v3.1 (2012) y Oar\_v4.0 (2015), estos datos han facilitado a la comunidad científica popularizar el uso de los GWAS en diferentes campos<sup>(44)</sup>.

El abordaje de esta técnica en los ovinos también ha sido posible gracias al desarrollo de grandes colecciones o paneles de marcadores moleculares denominados microarreglos o chips de ADN, los cuales permiten identificar y explorar el genoma en busca de regiones o marcadores polimórficos asociados a caracteres de interés productivo<sup>(10,45)</sup>. Generalmente, los polimorfismos incluidos en estos paneles son los SNP, ya que representan la mayor variación genética en un individuo, son los más comunes en el genoma, y se pueden ubicar en diferentes zonas de este: tanto en regiones que presiden la codificación del ARN y control de la replicación, como promotores, zonas blanco de microARN y regiones codificantes de proteínas; además; presentan baja tasa de mutación, niveles bajos de homoplasia y son fáciles de genotipar<sup>(7,46-49)</sup>.

En la actualidad casas comerciales como Illumina y Affymetrix, en compañía del Sheep Genomics Consortium, así como otras entidades alrededor del mundo han desarrollado matrices de genotipado con diferentes tipos de cobertura dentro del genoma. Illumina cuenta con: Ovine Infinium® HD SNP BeadChip, Ovine SNP50 BeadChip, OvineLD BeadChip con sondas dirigidas a 606.000, 54.241 y 15.000 SNPs y cobertura alta, media y baja, respectivamente. Affymetrix con Axiom™ Ovine Genotyping Array de densidad media y cobertura de 54.236 SNP<sup>(50)</sup>. En la actualidad el chip más utilizado en ovinos es el OvineSNP50, el cual se diseñó con más de 3.000 muestras pertenecientes a 75 razas de ovejas domésticas (*Ovis aries*) y especies silvestres tales como muflones (*Ovis aries musimon*), borrego cimarrón norteamericano (*Ovis canadensis*), ovejas delgadas (*Ovis dalli*), uriales asiáticos (*Ovis vignei*) y argali (*Ovis ammon*)<sup>(19,51-53)</sup>. Con este chip se pueden analizar doce muestras de forma simultánea en una micro-matriz con las 54.241 sondas, cada matriz es de densidad media porque la distancia promedio entre cada SNP en el genoma es de 50.9 kb<sup>(54)</sup>. Los primeros estudios de GWAS en ovinos se realizaron para identificar la estructura genética de polimorfismos asociados a la presencia o ausencia y tipo de cuernos en fenotipos silvestres de ovejas, encontrando que al analizar el genoma por medio de 36.000 SNP, el principal gen candidato para el carácter cuernos era RXFP2, un gen autosómico con implicación conocida en la determinación de las características sexuales primarias en humanos y ratones<sup>(43)</sup>. Por otra parte, Zhao *et al*<sup>(55)</sup> realizaron un GWAS para encontrar mutaciones causales en el genoma de ovejas Corriedale con raquitismo y obtuvieron que la mutación R145X en el gen DMP1 era responsable de la aparición y herencia de esta patología.

Otros estudios se han realizado para dilucidar la estructura filogenética de las poblaciones de ovejas y el resultado de siglos de evolución, Kijas y colaboradores encontraron la relación en términos de tiempos de divergencia entre 74 razas de ovejas estimada a partir del intercambio de haplotipos<sup>(44)</sup>. En el 2012, identificaron 31 regiones genómicas que contienen genes para la pigmentación del pelaje, la morfología esquelética, el tamaño corporal, el crecimiento y la reproducción<sup>(53)</sup>.

Nanekarani *et al*<sup>(56)</sup> encontraron que los genes de Calpastatina (CAST) y Callipyge (CLPG) se asociaron con características de calidad de carne; por ejemplo, animales que expresan el gen Callipyge presentan porcentajes de deposición de músculo superiores, mayor área del ojo del lomo y carne más magra. Guðmundsdóttir<sup>(42)</sup> encontró en ovejas islandesas 13 genes candidatos para la formación de músculo: SF3R, ADAM17, GADD45B, GRID2, SPG11, DAB2, FREM3, GAB1, KLF13, AKAP6, PNN, DOCK1, TRRAP y GADD45B.

Otros autores<sup>(57)</sup>, se centraron en dilucidar los mecanismos funcionales que regulan la producción de glucocorticoides inducidos por el estrés y su efecto en la salud de los ovinos; su estudio consistió en identificar aspectos genéticos claves que influyen en la respuesta del cortisol a un modelo de estrés inducido por endotoxinas bacterianas (BEIS)<sup>(57)</sup>. Los resultados arrojaron que un total de 16 SNPs se asociaron significativamente con los niveles de cortisol; estos SNPs se encontraban cerca de genes importantes como CD14, ITGAM, ITGAL y SNX2.

Aali *et al*<sup>(58)</sup> indagaron sobre la relación entre polimorfismos dentro del exón 6, los límites intrónicos del gen CAST y los perfiles de ácidos grasos, la composición fisicoquímica y las características de calidad del músculo *Longissimus dorsi* (LD), encontrando que seleccionar corderos con los genotipos "I", el haplotipo CAST-10, el genotipo "AA" de SNP G62A, y el genotipo "GT" de SNP G65T resulta en una mayor proporción de ácidos grasos saludables y carnes más tiernas<sup>(58)</sup>. Otros investigadores<sup>(59)</sup> estudiaron el tamaño corporal de ovejas lecheras Frizarta y encontraron evidencia acerca de la influencia de 39 genes sobre este rasgo, incluidos algunos previamente descritos en otros estudios y algunos nuevos como TP53, NTN1 y ZNF521. En Francia, analizaron la estructura de una población de 547 ovejas, encontrando marcadores de selección tales como ABCG2, LCORL, NCAPG, MSTN y genes involucrados en la pigmentación de la capa (ASIP, MC1R, MITF, TYRP1, EDN3 y BNC2), estatura y morfología (NPR2, MSTN (GDF-8), LCORL, NCAPG, ALX4 y EXT2), producción de leche (ABCG2), cuernos (RXFP2) y lana (IRF2BP2)<sup>(60)</sup>.

## Estudios de GWAS en ovinos de América Latina

En América Latina las técnicas de mejoramiento genético tradicionales aún son las más usadas en la mayoría de las especies; éstas se basan en la identificación y selección de individuos superiores a partir de la expresión fenotípica de las características de interés productivo<sup>(61)</sup>, los resultados de este tipo de técnicas permiten caracterizar y categorizar los animales a partir de la estimación de parámetros genéticos poblacionales como heredabilidad ( $h^2$ ), correlaciones genéticas, varianzas ( $\sigma^2$ ) y covarianzas<sup>(46)</sup>. A partir de estos datos, se pueden identificar y evaluar los polimorfismos de las secuencias de genes que puedan tener efectos sobre rasgos productivos de interés y realizar así, evaluaciones en las que se incorpore

la información molecular a los modelos de evaluación de datos productivos, generando como resultado parámetros genéticos más precisos<sup>(8)</sup>. En este sentido, la tendencia en algunos países es utilizar herramientas como los GWAS que combinan el uso de información genómica con genealógica, registros productivos (información detallada de las actividades que se realizan en los sistemas productivos) y caracteres fenotípicos (cualquier característica detectable de un organismo (estructural, bioquímico, fisiológico o conductual, determinado por una interacción entre su genotipo y su medio) para mejorar la estimación de valores genéticos para características complejas, tales como crecimiento, prolificidad, calidad de carne, entre otras<sup>(7)</sup>.

Los reportes de GWAS en ovinos son pocos si se comparan con los realizados en bovinos y cerdos, encontrándose que la mayoría de los estudios en ovejas corresponden a Brasil<sup>(29,30,62)</sup>, Colombia<sup>(23,34,63)</sup>, Chile<sup>(38,64)</sup> y Uruguay<sup>(65)</sup>. Estos estudios se han centrado en encontrar genes relacionados con el crecimiento, característica importante que se asocia con la producción de carne y por ende presenta una repercusión económica para el productor y la industria. En Colombia, estudiaron la variabilidad genética de veintitres SNP obtenidos de ovinos criollos y encontraron que veintiuno se ubicaron en genes con funciones conocidas y dos en proteínas que no han sido caracterizadas, estos y sus diferentes loci están relacionados con el sistema inmune y el crecimiento (formación de musculo y huesos)<sup>(66)</sup>(Cuadro 3). Por otro lado, se evaluó el genoma de una población de Camuros Criollos genotipados con el chip OvineSNP50 BeadChip para establecer la asociación entre el componente genético y la ternera de la carne del musculo *Longissimus dorsi*<sup>(63)</sup>, encontrando efecto significativo de tres SNP, ubicados en los cromosomas OAR3, OAR4 y OAR9; el SNP OAR3\_130491628.1 cuyo cambio nucleotídico es [C/T], se asocia con una porción exónica del gen MGAT4C el cual ha sido mapeado en el brazo q del cromosoma, cercano al gen DCN (Decorin) responsable de la degradación del colágeno postmortem. El SNP OAR4\_118954127.1 cuyo cambio nucleotídico es [A/G], no se encontró asociado a ningún locus específico, pero el SNP s43296.1 perteneciente al cromosoma 9 y cuyo cambio nucleotídico es [A/G] se encontró asociado a un locus que aún no ha sido caracterizado. Otro estudio de GWAS, relacionó las características de crecimiento muscular y calidad de la canal en ovinos de pelo colombiano, Etíope, Sudán y Pelibuey, en los departamentos de Cesar, Córdoba y Valle del Cauca, encontrando ocho genes candidatos (SLC44A3, PAM, CEP135, EMCN, PRDM13, BEND3, CHAMP1 y PIAS2; Cuadro 2) relacionados con crecimiento celular, apoptosis y angiogénesis, principalmente; además, la asociación permitió encontrar diferencias entre las variedades raciales, a pesar de que en Colombia los ovinos Etíope y Sudán aun no son reconocidos como razas<sup>(34)</sup>. Lenis encontró polimorfismos en los SNP de los loci CAPN, CAST, LEP, GH e IGF-1 (Cuadro 2), al igual que una asociación significativa entre el gen CAST con la característica PN en ovinos criollos absorbidos por Pelibuey. Un estudio similar a los anteriores, pero en Uruguay, reporto SNPs ubicados dentro de genes que se asociaron con crecimiento, calidad de carne y canal PPARGC1A, DGAT1, CAST, GHR, GHRHR<sup>(67)</sup>(Cuadro 2).

**Cuadro 2:** Genes reportados por algunos autores de América Latina para características de importancia económica

Gen	Característica	Autor	País
CYP11A1, CYP1A1, CYP19, SFXN1	Transporte y construcción de moléculas de hierro, indicador de anemia.		
B2M, SFXN1, IL25, BMP4, TSHR, CCL28, PIK3R1, FGF10, IL15, IL2, TP-1, BPMG, BCL10, HSPD1, MALT1	Respuesta inmune y defensa del cuerpo	Berton <i>et al.</i> , 2017	Brasil
ADAM10, IL6ST, TNFRF13B, SIVA1, JUN, PAX1, PIK3R1, SIT1, AKT1	Diferenciación de las células T		
SLC44A3, PAM, CEP135, EMCN, PRDM13, BEND3, CHAMP1, PIAS2	Crecimiento y calidad de canal	Palacios, 2018	Colombia
NPAS2, MRPS30, TPH2, TRHDE, CDH12, PARP14, DGAT2, WNT11	Perfil de ácidos grasos saturados		
COPB2, DGAT2, ALCAM, PARP14, TPH2, TRHDE, FOXO3, OSTM1,	Perfil de ácidos grasos monoinsaturados	Rovadoscki, 2017	Brasil
TPH2, TRHDE, TNFAIP8, UBE3D, ME1, PLCXD3, C6, C7, CCDC88C, FBLN5, CACNA1C	Perfil de ácidos grasos poliinsaturados		
DGAT2, TRHDE, TPH2, ME1, C6, C7, UBE3D, PARP14 y MRPS30	Composición de grasa	Rovadoscki <i>et al.</i> , 2018	Brasil
GDF9, BMPR1-B, BMP15	Prolificidad	Lacerda, 2016	Brasil
TNNT2, HTRA3	Peso adulto		
CARTPT, PIK3R1, GHR	Habilidad materna		
MSX1, DRD5,	Eficiencia metabólica materna		
SLCO4C1, OOEP, GATA6, CUL4A, ZFAND5, OPEP, PAGS	Partos gemelares	Amorim <i>et al.</i> , 2018	Brasil

LDHA, MYC, BHLH, MDFIC, MSTN	Peso metabólico adulto		
AOX1, LTBP1, PAK1, THRSP	Score de condición corporal		
ADAMTS12, AMHR2, AQP3, ARHGAP24, C6, C9, COL1A1, COPS7B, DAB2, DROSHA, FGR, FYB, GDNF, GOLPH3, GPR158, GPR65, IL1RL1, KR8, MACROD2, MAPKAP1, MSRB3, NIPBL, PIK3CB, PLCB1, SKAP2, SMAD6, SNX27, SPEF2, TRPM8	Inmunidad	Simoni Gouveia Brasil <i>et al.</i> , 2017	
CNTNAP2, FUT9, GDNF, ISPD, LIFR, MACROD2, MAPKAP1, NIPBL, CPLPP.P	Desarrollo del sistema nervioso		
COL1A1, NIPBL, PDE6D y TRPM8	Percepción sensorial		
AMHR2, KRT8, NIPBL, PLAG1, PLCB1, RXFP2, SPI, SPAG6 y SPEF2	Reproducción		
CAPN, CAST, LEP, GH e IGF-1	Crecimiento	Lenis, 2019	Colombia
UBE2N, SOCS2, LAMC1, EPS15, ATP2B1, LRP8, GALNT4, MUC15	Inmunidad	Benavides <i>et al.</i> , 2015	Brasil
CAST, GHR, DGAT1, SERPINA3, GHRHR, HSPB1, DGAT2, SCAP, SCD5, ITGB1,	Calidad de canal, crecimiento y calidad de carne	Armstrong <i>et al.</i> , 2018	Uruguay

En Brasil, principal productor de carne de ovino en América Latina, los estudios se han enfocado en mejorar los aspectos nutricionales del producto final, como el perfil de ácidos grasos y calidad de la carne; en este sentido Rovadosky<sup>(29)</sup>, al analizar información genotípica y fenotípica de ovinos Santa Inés, encontró 28 genes candidatos relacionados con las características mencionadas anteriormente, de los cuales, solo los genes DGAT2 y TRHDE se encuentran anotados y relacionados con el perfil de ácidos grasos (Cuadro 2). Rovadoski junto a otros investigadores indagaron acerca de la arquitectura genética de la

composición de ácidos grasos en el músculo *Longissimus dorsi* en ovinos Santa Inés, encontrando que existe variación genética para los rasgos evaluados, por lo tanto, es posible alterar los perfiles de ácidos grasos a través de la selección<sup>(30)</sup>. Del GWAS obtuvieron diez SNP asociados con veintisiete regiones genómicas que influyen en la composición de ácidos grasos estos se ubicaron en los cromosomas 1, 2, 3, 5, 8, 12, 14, 15, 16, 17 y 18; estas regiones corresponden a 23 genes, entre los cuales se encuentran DGAT2, TRHDE, TPH2, ME1, C6, C7, UBE3D, PARP14 y MRPS30 (Cuadro 2).

Otra característica de importancia económica estudiada en América Latina es la prolificidad. En Chile estudiaron el tamaño de camada a través de los genes BMP15 y GDF9 en la oveja Criolla Araucana, uno de los recursos zoogenéticos más importante para los agricultores del grupo étnico Mapuche. Para el gen GDF9 encontraron ocho SNP, siete documentados previamente para este gen y uno nuevo, llamado FecGA; de los SNP dos c.978A y c.994G son marcadores genéticos de fecundidad en ovinos criollos Araucanos<sup>(38)</sup>. Previamente se estudiaron los polimorfismos de los genes BMP1B, BMP15, GDF9 en tres razas de ovejas criollas Chilota, Araucana y Austral y encontraron que el alelo FecG1 se relacionó con el tamaño de la camada, en las tres razas<sup>(64)</sup> (Cuadro 3).

**Cuadro 3:** Resumen de genes reportados por diferentes autores en América Latina

SNP	OAR	Gen	Característica	Autor	País
G1	5	GDF9	Factor 9 de diferenciación de crecimiento	Paz <i>et al.</i> , 2014	Chile
FecBB	6	BMP1B			
FecXI, FecXB, FecXH, FecXG	X	BMP15	Tamaño de camada	Bravo <i>et al.</i> , 2016	Chile
FecGH, FecG1	5	GDF9	Prolificidad		
FecXG, FecXL	X	BMP15	Parto múltiple	Argüello <i>et al.</i> , 2014	México
OAR18_52089434.1	18	SLC44A3, PAM, CEP135,	Peso al nacimiento, peso al año,		
OAR5_37738161.1	5	EMCN, PRDM13,	Ganancia pre-destete, área del ojo del lomo, índice de compacidad de la canal y peso de la canal fría	Palacios, 2018	Colombia
OAR8_87794040.1	8	BEND3, CHAMP1 y PIAS2			

OAR14_14650208.1, s50332.1, s26449.1, s72056.1, s56356.1, OAR14_15968361.1	14	MC1R	Pigmentación del pelaje		
OAR10_55949918.1	10	SPRY-2	Miogénesis	Muniz <i>et al.</i> , 2016	Brasil
s11567.1	14				
OAR3_56021384.1	3	CDH13	Melanoma		
OAR7_82985623.1	7	YLPM1	Apoptosis celular		
OAR21_52583090.1,	21	KAPS			
OAR12_17005059.1	12	CAPN2	Resistencia a endoparásitos	Biagiotti, 2016	Brasil
OAR8_91253490_X.1	8	QTL-OPG			
s23985.1, OAR2_148350187.1, s26633.1	2 6	QTL-CE SPP1			
OAR1_189179554.1		CD200			
OAR1_23734999.1	1	LOC105605154			
s12060.1		PLPPR4			
s25125.1		PDE4DIP	Crecimiento	Noriega <i>et al.</i> , 2018	Colombia
OAR2_96008804.1	2	MTAP			
OAR3_61737307.1		RFN103			
OAR3_89348294.1	3	TMEM178A			
s62226.1		RDH14			
OAR5_107977075.1	5	PAM			
OAR5_112451694.1		EFNA5			
s11274.1		GABRG2			
OAR6_27552838.1		EMCN			
OAR6_77919148.1	6	CEP135			
OAR7_85269064.1	7	CIPC			
OAR8_39977285.1		PRDM13			
OAR8_50320412.1	8	MAP3K7			
s33129.1	9	CNGB3			
OAR10_59207797.1		SLITRK1			
OAR10_91128145.1	10	CHAMP1			
OAR12_20575087.1	12	USH2A			

s01263.1	14	LOC101113879			
OAR23_49635171_X.1	23	PIAS2			
DU261801_281.1	26	PSD3			
OAR3_130491628.1	3	MGAT4C	Terneza de la carne	Ortiz	<i>et al.</i> , 2015

En Brasil, se estudió la prolificidad (número de corderos nacidos por oveja) a través de asociación genómica en ovinos de la raza Morada Nova, encontrándose que los genes GDF9, BMP15 y BMPR1-b se expresan en aquellos animales de partos múltiples<sup>(62)</sup> (Cuadro 2). Con los SNP obtenidos en este estudio se realizó un panel de baja densidad para la prolificidad, después de ser validado en ovejas de razas prolíficas con historial de parto simple y múltiple. Amorim *et al.*<sup>(68)</sup> estudiaron la prolificidad en ovinos de la raza Santa Inés y al realizar GWAS para las variables eficiencia materna, eficiencia materna metabólica, parto de gemelos, peso del adulto, peso metabólico del adulto y el puntaje de condición corporal, encontraron seis regiones candidatas comunes para todas las variables; por otro lado, para peso adulto y peso metabólico del adulto, se hallaron 15 regiones en común, y finalmente peso adulto y condición corporal, coincidían en una región ubicada en el cromosoma 21. La única característica que no se relacionó con las demás variables fue el parto gemelar. Dentro de los genes encontrados en los cromosomas 16 y 5, se identificaron CARTPT, MSX1, DRD5, SLCO4C1, OOEP, GATA6, CUL4A, ZFAND5, OOEP, TNNT2, LDHA, MYC y MDFI; Cuadro 2, relacionados con la regulación del apetito, el balance energético, el mantenimiento del peso corporal y la respuesta al estrés, crecimiento muscular, desarrollo embrionario, comportamiento reproductivo, transportadores de membrana, secreción de progesterona, maduración de ovocitos y ovogénesis, complejo materno subcortical, contracción del músculo, regulación del calcio, regulador de la glucólisis y transcripción. En México, en ovinos Pelibuey encontraron por primera vez los polimorfismos FecXG y FecXL del gen BMP15 (Cuadro 3) y al realizar GWAS encontraron que los genotipos homocigotos de dichos polimorfismos se relacionaron con un mayor número de corderos, al haber más partos dobles<sup>(32)</sup>.

En América Latina, una de las principales causas que afecta la eficiencia de los sistemas de producción es la infestación por parásitos, los animales menos resistentes y adaptados a las condiciones ambientales son más susceptibles de perder peso, y hasta incluso morir, porque no se recuperan de la infestación parasitaria. En este sentido algunos estudios de asociación y selección genómica en programas de mejoramiento se han enfocado en buscar y seleccionar animales que presenten resistencia a la infección gastrointestinal por parásitos, como el caso de Biagiotti<sup>(69)</sup>, que realizó un GWAS para estudiar la resistencia a parásitos en ovinos Santa Inés y encontró SNP (Cuadro 3) significativos asociados con puntuación de la condición corporal en el cromosoma 2, presencia de temblores en el cromosoma 21 y presencia de huevos del género *Strongylus* en los cromosomas 8 y 12. Posteriormente, en ovinos de la misma raza, también estudiaron la resistencia a parásitos particularmente *Haemonchus*

*contortus* a través de un panel de baja densidad (SNP12k BeadChip) de 12.785 SNPs, donde se encontraron varios genes candidatos ubicados en los cromosomas OAR1, OAR2, OAR3, OAR5, OAR8 y OAR15, relacionados con el desarrollo y activación del sistema inmune, respuesta inflamatoria y regulación de la proliferación de linfocitos y leucocitos<sup>(61)</sup>. Estos genes (Cuadro 2) pueden ayudar en la selección de animales con mayor resistencia a los parásitos y el BeadChip Ovine SNP12k podría ser una herramienta adecuada para identificar regiones genómicas asociadas con rasgos relacionados con la resistencia a los parásitos gastrointestinales.

En otro estudio, al realizar un GWAS para encontrar asociación entre la resistencia al parásito y el tipo de huésped, llevado a cabo en ovejas Maasai y Dorper adaptadas al ambiente tropical de Brasil, donde la exposición extrema al parásito es constante, especialmente *Haemonchus contortus*<sup>(70)</sup>, se encontraron variantes inmunes candidatas para los genes involucrados en la respuesta a la infección, también información adicional de SNP útiles para la selección por resistencia a parásitos gastrointestinales en ovejas con antecedentes genéticos similares a la población estudiada. Dentro de los genes que se encontraron están: UBE2N, SOCS2, LAMC1, EPS15, ATP2B1, LRP8, GALNT4, MUC15 (Cuadro 2).

Un estudio realizado por Periasamy *et al*<sup>(71)</sup> en 713 ovejas no relacionadas, involucrando ovinos Junin, Corriedale y Pampinta de Perú y Argentina, respectivamente; se identificaron 41 SNP en 38 genes candidatos, afines con la resistencia a nematodos gastrointestinales. Otros parámetros estudiados, se relacionan con características fenotípicas tales como el color del pelaje, asignación de razas y estructura de la población; importantes en los programas de selección dirigido a individuos puros, como el caso de la oveja de pelo Morada Nova en Brasil, que presenta animales de color blanco y rojo reconocidos por la Asociación Brasileña de Criadores de Ovejas, pero existen otras variantes de color negro y con la nariz pigmentada que no son aceptados en los registros genealógicos y algunos estudios sugieren que son similares. Otros investigadores<sup>(72)</sup> realizaron un GWAS para identificar regiones genómicas asociadas con el color de la capa y confirmar que las ovejas de color negro son similares a otras variedades de Morada Nova; encontrando que las diferencias entre las capas negras y rojas son el resultado de la expresión de diferentes alelos del mismo gen (MC1R ubicado en el cromosoma OAR14) sin afectar directamente las características productivas/reproductivas. Por otro lado, concluyeron que estas dos variedades mostraron una baja variación genética, insuficiente para definir las como grupos diferentes.

En Uruguay indagaron acerca de la diversidad genética de tres razas de ovinos Corriedale, Merino y Criolla, con el fin de confirmar la asignación de razas y analizar la estructura de la población de razas comerciales vs criollas y encontraron que al usar un subconjunto de 18.181 SNP, el análisis de componentes principales y el STRUCTURE arrojó la estratificación de la población dentro de las razas<sup>(52)</sup>. Las líneas divergentes de Merino y Corriedale mostraron altos niveles de polimorfismo (89.4 y 86 %, respectivamente) y una

moderada diferenciación genética entre ellos ( $F_{st}= 0.08$ ). En contraste, la oveja criolla solo tenía un 69 % de SNP polimórficos y mostró una mayor diferenciación genética ( $F_{st}= 0.17$ ) con las otras dos razas. En Brasil, realizaron un estudio similar pero con ovejas de las razas criolla brasileña, Morada Nova y Santa Inés con el fin de encontrar regiones genómicas que pueden haber estado bajo selección y, por lo tanto, explicar las diferencias ecológicas y de producción observadas entre las tres razas<sup>(19)</sup>; Cuadro 2. Los análisis realizados les permitieron identificar 86 genes candidatos; el análisis funcional reveló genes relacionados con la inmunidad, el desarrollo del sistema nervioso, la reproducción y la percepción sensorial, algunos de los genes son de particular interés, entre ellos: RXFP2, que recientemente se ha asociado con la presencia/ausencia y morfología de cuernos en ovejas; el gen TRPM8, involucrado en la regulación de la temperatura corporal a bajas temperaturas; DIS3L2, PLAG1 y NIPBL, asociados con la variación de altura; y finalmente, SPEF2 y SPAG6, importantes para la espermatogénesis. De Simoni Gouveia *et al*<sup>(19)</sup> también encontraron señales específicas de cada raza, que se relacionan con la adaptación al clima y condiciones de Brasil.

### **Ventajas y desventajas del uso de GWAS y selección genómica**

Los GWAS y las pruebas basadas en información genómica permiten realizar selección de los mejores animales y aumentar la eficiencia de cría de los mismos<sup>(9,10)</sup>, a través de la exploración del Desequilibrio de Ligamiento, es decir, la asociación entre genes que no es producto del azar debido a la cercanía de estos en un mismo segmento cromosómico<sup>(73-75)</sup>; y de una gran cantidad de marcadores tipo SNP distribuidos a lo largo del genoma<sup>(9,72)</sup>. De este modo, la suma de todos los efectos pequeños de los SNP permitirá predecir con mayor precisión los valores de cría, al recuperar las combinaciones haplotípicas favorables para las características de interés en todo el genoma<sup>(33,42)</sup> e identificar genes que afectan los rasgos de producción en los animales domésticos<sup>(43,72,76)</sup>.

En este sentido, se ha observado que en selección genómica, las características más favorecidas son aquellas que presentan baja heredabilidad y que están influenciadas fuertemente por el ambiente (peso al nacimiento, peso al destete, edad al primer parto, intervalo entre partos y ganancia diaria de peso al destete, entre otras)<sup>(34,36,77)</sup>, lo cual representa un importante avance en la mejora genética de los animales pues se tiene un mayor control de los aspectos genéticos y se separa los efectos ambientales. En cuanto a caracteres difíciles de medir, la selección a partir de información genómica supone una desventaja, ya que la disponibilidad para descubrir nuevas variantes o validar las que ya existen requiere de infraestructura, recursos, muestras significativas y, sobre todo, de la generación de fenotipos<sup>(33)</sup>.

A partir de la información genómica también se puede identificar individuos portadores de defectos genéticos, con el uso del SNP50 BeadChip en los GWAS se han encontrado con éxito los genes responsables de un gran número de enfermedades que afectan las ovejas, tales como microftalmia<sup>(78)</sup>, epidermólisis ampollosa<sup>(79)</sup>, raquitismo<sup>(55)</sup>, lentivirus ovino<sup>(75)</sup> y condrodisplasia<sup>(80)</sup>. El reconocimiento de cuál o cuáles son los animales portadores contribuiría a reducir el riesgo de pérdidas o incidencia de portadores de estas enfermedades en los rebaños. Una desventaja en este sentido radica en que estos estudios son útiles si los patrones a estudiar siguen un modelo de herencia recesiva, ya que solo se puede identificar regiones genómicas fijadas para un haplotipo que se comparte solo entre los individuos afectados, por el contrario, el mapeo de la homocigosidad no es aplicable a los rasgos dominantes donde los individuos sintomáticos pueden ser homocigotos o heterocigotos en la mutación causal<sup>(76)</sup>.

A través de la información generada por los GWAS también ha sido posible identificar aquellas modificaciones que han sufrido las especies domésticas y que son de interés desde el punto de vista morfológico, conductual, productivo, adaptativo y, en consecuencia, genético; aspectos que han permitido comprender mejor los procesos involucrados en la evolución de su genoma, así como descubrir y validar regiones genómicas involucradas en la manifestación de rasgos de interés económico y ecológico<sup>(19)</sup>.

Finalmente, la genómica genera gran cantidad de información acerca de la composición genética de los animales domésticos; actualmente se tiene a disposición el genoma completo de bovinos, aves, cerdos, ovejas, caballos, peces y otras especies de interés agrícola<sup>(9,10)</sup>. En los últimos años se ha mejorado el ensamblaje de los genomas con el fin de anotar funcionalmente toda la información genética, una vez completada la anotación funcional, los nuevos genomas proporcionarían herramientas más eficaces para estudiar los mecanismos genéticos que controlan los rasgos de interés de los animales y aprovechar o mejorar los estudios basados en esta información<sup>(42)</sup>. Otro tipo de información generada por la genómica son los SNPs, que pueden ser utilizados de forma simultánea como marcadores de población para verificar las filiaciones, el pedigrí y realizar estudios filogenéticos<sup>(81)</sup>.

### **Perspectivas y retos de la ganadería ovina ante el uso de GWAS y selección genómica**

El descubrimiento y desarrollo de nuevos marcadores para características de interés, o que resuelvan algún problema en los sistemas de producción está condicionado con la disponibilidad o generación de información fenotípica (registros), aspecto que no difiere de

la selección tradicional. En América Latina, el uso y disponibilidad de los registros es escaso, por lo tanto, así mismo son los progresos genéticos.

Diversos estudios de GWAS y selección genómica han encontrado que los animales criollos son reservorios importantes de biodiversidad, presentan resistencia a enfermedades, elevada prolificidad, buen desempeño y productividad en ambientes difíciles, características que están determinadas genéticamente y que serían de gran importancia introducir en otras poblaciones. En este sentido, la cadena productiva de ovinos en América Latina debe considerar más la utilidad de los recursos zoogenéticos, ya que estos animales constituyen una alternativa a futuro para apoyar la producción comercial.

Un reto para los productores de América Latina es mejorar la trazabilidad de los productos obtenidos a partir de la cría de ovinos. Con las técnicas moleculares actuales se pueden establecer mecanismos de trazabilidad donde a partir de la identificación del ADN de los productos, se puede rastrear los mismos, lo que contribuiría a revalorizar los sistemas de producción tradicionales.

Implementar programas de conservación y de mejora en las razas locales de América Latina, que generalmente son mantenidas por productores a pequeña escala, implica un gran desafío. El registro de datos de comportamiento en estas condiciones es una labor extremadamente difícil y en algunas situaciones imposible.

La relación costo-beneficio de la implementación de pruebas de ADN para asistir la selección genómica de características de interés económico en los ovinos está relacionada con los objetivos de cada sistema productivo. Es decir, se justifica la inversión en este tipo de pruebas, si la magnitud del cambio provisto por las mismas genera utilidad económica a través de los resultados esperados.

En América Latina, el uso de estas herramientas ha sido efectivo en producción comercial, generalmente intensiva con animales de raza o mejorados, donde es posible obtener fenotipos que pueden validar la utilidad práctica del uso de marcadores genéticos. En América Latina existe una amplia variedad de razas, sin contar aquellas que han desaparecido y que son importantes debido a la adaptación que presentan a diversos ecosistemas, determinantes en algunas regiones. En este sentido, el uso de este tipo de estudios para detectar genes o huellas de selección que puedan ser de importancia para la conservación de estos animales resulta de gran utilidad.

## Conclusiones

A pesar de ser la genómica una herramienta que ayuda a comprender la arquitectura de rasgos complejos de interés productivo, y contribuir a mejorar los sistemas de producción de ovinos, su uso en América Latina se limita a unos pocos países, generalmente aquellos que tienen más población de ovinos y su producción es representativa a nivel mundial. En este sentido, resulta pertinente seguir indagando acerca del uso de los GWAS en América Latina y así, identificar más genes que influyen en la productividad de los ovinos, que por lo general son animales Criollos, adaptados a las condiciones de trópico.

## Agradecimientos

A la Universidad Nacional de Colombia-Sede Palmira por su apoyo a través de la convocatoria para el fortalecimiento de la investigación y creación artística de la Facultad de Ciencias Agropecuarias 2017-2018.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés con respecto al trabajo presentado en este reporte.

## Literatura citada:

1. Peacock C. Goats - A pathway out of poverty. *Small Ruminant Res* 2005;60:179-86.
2. FAO. Población de ovinos en el mundo. FAO; 2016.
3. Moreno D, Grajales H. Caracterización de los sistemas de producción ovinos de trópico alto en Colombia: manejo e indicadores productivos y reproductivos. *Rev Med Vet Zoot* 2017;64:36-51.
4. Mueller JP. Programas de mejora genética de rumiantes menores basados en comunidades. *Arch. Latinoam. Prod Anim* 2017;25:61-75.

5. Martínez H, Amezquita J, Espinal C. Cadena ovinos y caprinos en Colombia. Min Agricultura y Desarrollo Rural, Obs Agrocadenas Colombia 2006;125:40.
6. Jahuey F. Análisis del genoma completo de caracteres de crecimiento en ganado Charolais de registro: Instituto Politécnico Nacional; 2014.
7. Bejarano D. Estudio de asociación genómica para características de crecimiento en las razas bovinas Criollas Blanco Orejinegro y Romosinuano. Universidad Nacional de Colombia; 2016.
8. Martínez C, Manrique C, Elzo M. Cattle genetic evaluation: a historical perception. RCCP 2012;25:293-311.
9. Zhang L, Liu J, Zhao F, Ren H, Xu L, Lu J, *et al.* Genome-wide association studies for growth and meat production traits in sheep. PLoS ONE 2013;8:1-12.
10. Zhang H, Wang Z, Wang S, Li H. Progress of genome wide association study in domestic animals. J Anim Sci Biotechnol 2012;3:1-10.
11. Hu ZL, Park CA, Reecy JM. Building a livestock genetic and genomic information knowledgebase through integrative developments of Animal QTLdb and CorrDB. Nucleic Acids Res 2019;47:701-710.
12. Aréchiga C, Aguilera J, Rincón R, Méndez De Lara S, Bañuelos V, Meza-Herrera C. Situación actual y perspectivas de la producción caprina ante el reto de la globalización. Trop Subtrop Agroecosyst 2008;9:1-14.
13. Arcos J, Romero H, Vanegas M, Riveros E. Ovinos Colombianos de pelo. 1 ed. Tolima: Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria; 2002.
14. Simanca J, Vergara O, Bustamante M. Description of growth in sheep Santa Ines x Creole in extensive grazing in two populations from Cordoba, Colombia. Arch Med Vet 2016;57:61-67.
15. Salazar O. Evaluación de la implementación de Buenas Prácticas Pecuarias en la producción de ovinos y caprinos en la zona metropolitana de los municipios de Bucaramanga y Lebrija. Universidad de Manizales; 2015.
16. Delgado J, Nogales S. Biodiversidad Ovina Iberoamericana. Caracterización y uso sustentable. Libro Diversidad Ovina Latinoamericana; 2009.
17. Scintu MF, Piredda G. Typicity and biodiversity of goat and sheep milk products. Small Ruminant Res 2007;68:221-31.

18. Vivas N. Diversidad genética de ovinos criollos colombianos. Universidad Nacional de Colombia, Sede Palmira; 2013.
19. De Simoni Gouveia J, Paiva S, McManus C, Rodrigues A, Kijas J, Facó O, *et al.* Genome-wide search for signatures of selection in three major Brazilian locally adapted sheep breeds. *Livest Sci* 2017;197:36-45.
20. Rubianes E, Ungerfeld R. Perspectivas de la investigación sobre reproducción ovina en América Latina en el marco de las actuales tendencias productivas. *Arch Latinoam Prod Anim* 2002;10:117-25.
21. SAGARPA. Plan Rector Sistema Productivo Ovinos 2015-2024. 2016;1-47.
22. Montes D, Moreno J, Lugo NH, Ramirez R, Celis A, Garay G. Caracterización faneróptica y morfológica de la hembra ovina de pelo criollo (Camura) colombiana, en la subregión sabanas y golfo de Morrosquillo departamento de Sucre. *RECIA* 2013;5(1):104-115.
23. Lenis CP. Asociación de SNPs con características de crecimiento muscular en una población de ovinos criollos de pelo con alto mestizaje de Pelibuey en el Valle del Cauca. Universidad Nacional de Colombia, Sede Palmira; 2019.
24. Oliveros A. Comportamiento productivo de ovinos alimentados con dietas a base de fruta de pan (*Artocarpus altilis*). Universidad Técnica de Ambato; 2017.
25. Martínez R, Vásquez R, Vanegas J, Suárez M. Parámetros genéticos de crecimiento y producción de lana en ovinos usando la metodología de modelos mixtos. *Cienc Tecnol Agropecu* 2006;7(1):42-49.
26. FAO. Producción de ovinos en el mundo. FAO; 2017.
27. Mueller J. La Producción Ovina en la Argentina. *INTA* 2013:1-10.
28. Lima M, Júnior FV, Martins C. Características de carcaça de cordeiros nativos de Mato Grosso do Sul terminados em confinamento. *Rev Agrarian* 2012;5:384-92.
29. Rovadoscki GA. Associação genômica e parâmetros genéticos para características de perfil de ácidos graxos e qualidade de carne em ovinos da raça Santa Inês. Universidad de São Paulo; 2017.
30. Rovadoscki GA, Pertile SFN, Alvarenga AB, Cesar ASM, Pértille F, Petrini J, *et al.* Estimates of genomic heritability and genome-wide association study for fatty acids profile in Santa Inês sheep. *BMC Genomics* 2018;19:1-14.

31. Vargas SA. Biometría del ovino criollo en tres localidades de la sierra del Perú. Universidad Agraria la Molina; 2016.
32. Argüello-Hernández HJ, Cortez-Romero C, Rojas-Martínez RI, Segura-León OL, Herrera-Haro JG, Salazar-Ortiz J, *et al.* Polimorfismos de la proteína 15 morfogénica ósea (BMP15) y su relación con el tipo de parto en la oveja Pelibuey. *Agrociencia* 2014;48:53-69.
33. Landi V, Quiroz J. Los avances de las nuevas tecnologías genéticas y su aplicación en la selección animal. *AICA* 2011;33-43.
34. Palacios Y. Análisis genómico de características de crecimiento muscular y de calidad de la canal en poblaciones ovinas de pelo. Universidad Nacional de Colombia, Sede Palmira; 2018.
35. Ocampo RJ, Martinez RA, Rocha JJ, Cardona H. Genetic characterization of Colombian indigenous sheep. *RCCP* 2017;30(2):116-125.
36. Montes Vergara D, Lenis Valencia C, Hernández Herrera D. Polimorfismos de los genes Calpaína y Calpastatina en dos poblaciones de ovinos de pelo Colombiano. *Rev MVZ Córdoba* 2018:7113-7118.
37. Mernies BM, Filonenko F, Fernández YG. Índices zoométricos en una muestra de ovejas Criollas Uruguayas. *Arch Zootec* 2007;56:473-478.
38. Bravo S, Larama G, Paz E, Inostroza K, Montaldo HH, Sepúlveda N. Polymorphism of the GDF9 gene associated with litter size in Araucana creole sheep. *Anim Genet* 2016;47(3):390-391.
39. Chavez YA, Martinez B. Estudios de asociación mediante rastreo genómico y su contribución en la genética del asma. *Salud Uninorte* 2010;26(2):269-284.
40. Pasandideh M, Rahimi-Mianji G, Gholizadeh M. A genome scan for quantitative trait loci affecting average daily gain and Kleiber ratio in Baluchi sheep. *Sari Agric Sci Natural Resour Univ* 2018;97(2):493-503.
41. Zolezzi I. Genómica y medicina. *Educ Quím* 2011;22(1):15-27.
42. Guðmundsdóttir ÓÓ. Genome-wide association study of muscle traits in Icelandic sheep. Agricultural University of Island; 2015.
43. Johnston SE, McEwan JC, Pickering NK, Kijas JW, Beraldi D, Pilkington JG, *et al.* Genome-wide association mapping identifies the genetic basis of discrete and quantitative variation in sexual weaponry in a wild sheep population. *Mol* 2011;20(12):2555-2566.

44. Miller JM, Poissant J, Kijas JW, Coltman DW. A genome-wide set of SNPs detects population substructure and long-range linkage disequilibrium in wild sheep. *Mol* 2011;11:314-322.
45. Kawęcka A, Gurgul A, Miksza-Cybulska A. The use of SNP microarrays for biodiversity studies of sheep - A review. *Ann Anim Sci* 2016;16(4):975-987.
46. Ángel P, Cardona H, Cerón M. Genómica en la producción animal. *Rev Col Cienc Anim* 2013;5(2):497-518.
47. Heaton M, Leymaster K, Kalbfleisch T, Kijas J, Clarke S, McEwan J, *et al.* SNPs for parentage testing and traceability in globally diverse breeds of sheep. *PLoS ONE* 2014;9(4):1-10.
48. Munnier N. Identificación y validación de Single Nucleotide Polymorphism (SNPs) distribuidos en el genoma de *Eucalyptus globulus*. Universidad de Concepción; 2015.
49. Sevilla S. Metodología de los estudios de asociación genética. *Insuficiencia cardiaca* 2007;2(3):111-114.
50. Chitneedi PK, Gutiérrez-Gil B, Arranz JJ. Evaluación de la imputación de genotipos desde un chip de baja densidad (3K) a media (Chip-50K) y alta (Chip-HD) densidad en el ganado ovino. *AIDA* 2017;522-524.
51. Goldammer T, Di Meo GP, Lühken G, Drögemüller C, Wu CH, Kijas J, *et al.* Molecular cytogenetics and gene mapping in sheep (*Ovis aries*, 2n =54). *Cytogenet Genome Res* 2009; 126:63-76.
52. Grasso AN, Goldberg V, Navajas EA, Iriarte W, Gimeno D, Aguilar I, *et al.* Genomic variation and population structure detected by single nucleotide polymorphism arrays in Corriedale, Merino and Creole sheep. *Genet Mol* 2014;37(2):389-395.
53. Kijas JW, Lenstra JA, Hayes B, Boitard S, Neto LR, Cristobal M, *et al.* Genome-wide analysis of the world's sheep breeds reveals high levels of historic mixture and strong recent selection. *PLoS Biology* 2012;10(2):1-14.
54. Agrigenomics. *OvineSNP50 Genotyping BeadChip*; 2015.
55. Zhao X, Dittmer KE, Blair HT, Thompson KG, Rothschild MF, Garrick DJ. A novel nonsense mutation in the DMP1 gene identified by a genome-wide association study is responsible for inherited rickets in Corriedale sheep. *PLoS ONE* 2011;6(7):1-6.
56. Nanekarani S, Goodarzi M. Polymorphism of candidate genes for meat production in Lori sheep. *IERI Procedia* 2014; 8:18-23.

57. Pant SD, You Q, Schenkel LC, Voort GV, Schenkel FS, Wilton J, *et al.* A genome-wide association study to identify chromosomal regions influencing ovine cortisol response. *Livest Sci* 2016;187:40-47.
58. Aali M, Moradi-Shahrbabak H, Moradi-Shahrbabak M, Sadeghi M, Yousefi AR. Association of the calpastatin genotypes, haplotypes, and SNPs with meat quality and fatty acid composition in two Iranian fat- and thin-tailed sheep breeds. *Small Ruminant Res* 2017;149:40-51.
59. Kominakis A, Hager-Theodorides AL, Zoidis E, Saridaki A, Antonakos G, Tsiamis G. Combined GWAS and ‘guilt by association’-based prioritization analysis identifies functional candidate genes for body size in sheep. *Genet Sel Evol* 2017;49(41):1-16.
60. Rochus CM, Tortereau F, Plisson-Petit F, Restoux G, Moreno-Romieux C, Tosser-Klopp G, *et al.* Revealing the selection history of adaptive loci using genome-wide scans for selection: An example from domestic sheep. *BMC Genomics*. 2018;19:1-17.
61. Berton MP, Oliveira Silva RM, Peripolli E, Stafuzza NB, Martin JF, Álvarez MS, *et al.* Genomic regions and pathways associated with gastrointestinal parasites resistance in Santa Inês breed adapted to tropical climate. *J Anim Sci Biotechnol* 2017;8(73):1-16.
62. Lacerda T. Genes relacionados à prolificidade e seu potencial uso em programas de conservação e melhoramento de ovinos. Universidade de Brasília; 2016.
63. Ortiz Y, Ariza M, Castro S, Ríos M, Sierra L. Identificación genómica de Snps asociados a terneza de la carne de ovino de pelo Criollo Colombiano. *AICA* 2015;6(1):388-397.
64. Paz E, Montaldo HH, Quiñones J, Sepúlveda N, Bravo S. Genotyping of BMPR1B, BMP15 and GDF9 genes in Chilean sheep breeds and association with prolificacy. *Anim Genet* 2014;46:98-99.
65. Casas E, White SN. Aplicación de la genómica en características de importancia económica en poblaciones ovinas. X Seminario internacional de producción de ovinos en el trópico 2015;35-44.
66. Noriega J, Hernández D, Bustamante M, Alvarez L, Ariza M, Vergara O. Polymorphisms of candidate genes to growth in two populations of Colombian Creole sheep. *INDJSRT* 2017;11(46):1-9.
67. Armstrong E, Ciappesoni G, Iriarte W, Da Silva C, Macedo F, Navajas EA, *et al.* Novel genetic polymorphisms associated with carcass traits in grazing Texel sheep. *Meat Sci* 2018;145:202-208.

68. Amorim ST, Kluska S, Berton MP, de Lemos MVA, Peripolli E, Stafuzza NB, *et al.* Genomic study for maternal related traits in Santa Inês sheep breed. *Livest Sci* 2018;217:76-84.
69. Biagiotti D. Associação e seleção genômica ampla em ovinos Santa Ines para características relacionadas a resi A resistência à endoparasitas. Universidade Federal do Piauí; 2016.
70. Benavides MV, Sonstegard TS, Kemp S, Mugambi JM, Gibson JP, Baker RL, *et al.* Identification of novel loci associated with gastrointestinal parasite resistance in a red Maasai x Dorper backcross population. *PLoS ONE* 2015;10(4):1-20.
71. Periasamy K, Pichler R, Poli M, Cristel S, Cetra B, Medus D, *et al.* Candidate gene approach for parasite resistance in sheep-variation in immune pathway genes and association with fecal egg count. *PLoS ONE* 2014;9(2):1-16.
72. Muniz MMM, Caetano AR, McManus C, Cavalcanti LC, Façanha DA, Leite JH, *et al.* Application of genomic data to assist a community-based breeding program: A preliminary study of coat color genetics in Morada Nova sheep. *Livest Sci* 2016;190:89-93.
73. Suazo J, Santos JL, Silva V, Jara L, Palomino H, Blanco R. Estudio de asociación por desequilibrio de ligamiento entre los genes TGFA, RARA, y BCL3 y fisura labio-palatina no sindrómica (FLPNS) en la población chilena. *Rev Med Chile* 2005;133:1051-1058.
74. Cacheiro P. Métodos de selección de variables en estudios de asociación genética. Aplicación a un estudio de genes candidatos en Enfermedad de Parkinson. Universidad de Santiago de Compostela; 2011.
75. White SN, Mousel MR, Herrmann-Hoesing LM, Reynolds JO, Leymaster KA, Neibergs HL, *et al.* Genome-wide association identifies multiple genomic regions associated with susceptibility to and control of ovine lentivirus. *PLoS ONE* 2012;7(10):1-10.
76. Kijas JW, Serrano M, McCulloch R, Li Y, Salces J, Calvo JH, *et al.* Genome wide association for a dominant pigmentation gene in sheep. *J Anim Breed Genet* 2013; 130:468-475.
77. Galeano AP, Manrique C. Estimación de parámetros genéticos para características productivas y reproductivas en los sistemas doble propósito del trópico bajo colombiano. *Rev Med Vet Zoot* 2010;57(2):119-131.

78. Becker D, Tetens J, Brunner A, Burstel D, Ganter M, Kijas J, *et al.* Microphthalmia in Texel sheep is associated with a missense mutation in the paired-like homeodomain 3 (PITX3) gene. PLoS One 2010;5(1):1-9.
79. Momke S, Kerkmann A, Wohlke A, Ostmeier M, Hewicker-Trautwein M, Ganter M, *et al.* A frameshift mutation within LAMC2 is responsible for Herlitz type junctional epidermolysis bullosa (HJEB) in black headed mutton sheep. PLoS ONE 2011;6(5):1-6.
80. Zhao X, Onteru SK, Piripi S, Thompson KG, Blair HT, Garrick DJ, *et al.* In a shake of a lamb's tail: using genomics to unravel a cause of chondrodysplasia in Texel sheep. Anim Genet 2012;43(1):9-18.
81. Kijas JW, Townley D, Dalrymple BP, Heaton MP, Maddox JF, McGrath A, *et al.* A genome wide survey of SNP variation reveals the genetic structure of sheep breeds. PLoS ONE 2009;4(3):1-13.