



Niveles de consanguinidad y sus efectos sobre la expresión fenotípica en ganado Holstein



Adriana García-Ruiz ^a

Gustavo Javier Martínez-Marín ^a

José Cortes-Hernández ^b

Felipe de Jesús Ruiz-López ^{a*}

^a Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias. Centro Nacional de Investigación Disciplinaria en Fisiología y Mejoramiento Animal, Km. 1 carretera Ajuchitlán-Colón, 76280, Ajuchitlán, Querétaro, México.

^b Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Ciudad de México, México.

*Autor de correspondencia: ruiz.felipe@inifap.gob.mx

Resumen:

El objetivo del presente estudio fue calcular los niveles de consanguinidad en la población Holstein de México y evaluar su efecto sobre la producción de leche, grasa, proteína y puntos finales de conformación. La información de pedigrí constó de 326,238 animales, a los cuales se les calculó la consanguinidad a través del algoritmo recursivo modificado (INBUPGF90). Se obtuvieron tendencias de consanguinidad de animales nacidos de 1990 a 2018 a través de un análisis de regresión, y se evaluó el efecto de la consanguinidad sobre caracteres productivos con un análisis de varianzas, para lo cual se incluyó información fenotípica de 68,779 animales. Se formaron seis grupos de acuerdo al nivel de consanguinidad (1= <1%, 2= ≥1 y <2%, 3= ≥2 y <3%, 4= ≥3 y <4%, 5= ≥4 y <5%, y 6= ≥5%). Los resultados mostraron que, por cada punto porcentual de aumento en la consanguinidad, se disminuye la producción de leche, grasa y proteína en 88, 3.16 y 2.57 kg ($P<0.0001$). A niveles bajos de consanguinidad (<5%), no se detectó ningún efecto sobre la producción de grasa y proteína.

Sin embargo, cuando la consanguinidad aumentó a más de 5%, la pérdida en producción fue de 12 kg de grasa y de 9 kg en proteína. También se observó que los animales con menor promedio de conformación, presentan bajos niveles de consanguinidad (<1%) y los niveles más elevados, no mostraron diferencias significativas entre ellos; lo que ratifica que la conformación funcional es menos sensible a los efectos de la consanguinidad que otras características de interés económico. Se recomienda promover programas de selección basados en contribuciones óptimas para maximizar las ganancias genéticas y controlar los niveles de consanguinidad.

Palabras clave: Consanguinidad, Depresión endogámica, Expresión fenotípica.

Recibido: 04/05/2020

Aceptado: 19/04/2021

Introducción

La consanguinidad es originada por el cruzamiento de animales emparentados⁽¹⁾ y representa la probabilidad de que en cualquier locus de un individuo se encuentren genes idénticos por descendencia⁽²⁾. Lo anterior, incide en la modificación de la expresión de los genotipos, fenómeno que se conoce como depresión endogámica. En especies pecuarias, la depresión endogámica incrementa el riesgo de que los individuos padezcan algunas enfermedades genéticas, disminuyan su fertilidad⁽³⁾ y que se vea afectada su aptitud productiva y de salud⁽⁴⁾; además, puede afectar el desempeño de cualquier característica bajo selección⁽⁵⁾. Algunas de las explicaciones genéticas sobre las causas de la depresión endogámica, son los efectos de la sobredominancia, la dominancia incompleta, la epistasis y la interacción genotipo por ambiente^(1,2). La hipótesis que sustenta los efectos de la sobredominancia, indica que la consanguinidad aumenta la frecuencia de homocigóticos, lo que reduce la frecuencia de heterocigóticos y la expresión de su superioridad. La hipótesis de la dominancia incompleta, plantea que un aumento en la consanguinidad, se refleja en una mayor frecuencia de homocigóticos y con ello se incrementa la presencia de alelos recesivos deletéreos⁽⁶⁾, que son eliminados de las poblaciones después de algunas generaciones. Este es el mecanismo que se considera que tiene mayor frecuencia y efecto en las poblaciones⁽⁷⁾.

La tercera hipótesis, plantea una interacción génica (epistasis), que bajo condiciones de consanguinidad, crea combinaciones desfavorables de genes y como consecuencia se reduce el potencial productivo de los animales^(5,7). La interacción genotipo por ambiente, es otro factor que puede explicar la depresión endogámica ya que mientras más heterocigótico sea un individuo, es menos sensible al estrés ambiental en comparación con los individuos

homocigóticos. Esta interacción, afecta principalmente a rasgos relacionados con la aptitud física⁽⁵⁾. Los mecanismos de acción genética descritos anteriormente, tienen un bajo impacto cuando se miden los efectos en loci individuales, pero en caracteres poligénicos el desempeño del individuo se puede disminuir significativamente^(8,9).

En bovinos lecheros, la globalización, el avance tecnológico y la innovación de herramientas genéticas han intensificado el proceso de selección, lo que ha ocasionado un incremento en el apareamiento de animales emparentados, ocasionando una disminución en la diversidad del material genético⁽¹⁰⁾ que se encuentra directamente asociada a un incremento en las tasas de consanguinidad y a una disminución del rendimiento animal. En bovinos Holstein, se ha estimado un incremento en el porcentaje de animales consanguíneos a través de los años y aunque las tasas de consanguinidad no han presentado cambios drásticos (aproximadamente 0.11 a 0.21 % por año, que corresponde a un incremento promedio de 0.59 a 0.96 % por generación)^(11,12), la disminución del intervalo generacional ha promovido una disminución de la consanguinidad por generación⁽¹³⁾, siendo éste mayor en machos que en hembras, por la presión de selección ejercida sobre pocos sementales usados de forma intensiva⁽¹⁴⁾. En el ámbito pecuario, los altos niveles de consanguinidad han causado pérdidas importantes en la producción de leche⁽¹⁵⁾ y sus componentes (grasa y proteína)⁽¹⁶⁾, en la longevidad^(15,17), en caracteres de conformación⁽¹⁶⁾ y de fertilidad⁽¹⁸⁾, causando pérdidas económicas significativas para los ganaderos^(5,16).

El objetivo del presente estudio fue calcular los niveles de consanguinidad en la población Holstein de México, tanto de hembras como de machos, y evaluar su efecto sobre los niveles de producción de leche, grasa, proteína y puntos finales de conformación.

Material y métodos

La información de pedigrí usada para estimar los niveles de consanguinidad, constó de 326,238 animales de la raza Holstein registrados en la Asociación Holstein de México. Para estimar el índice de consanguinidad se utilizó un algoritmo recursivo modificado que en el caso de ancestros desconocidos, incorpora como valor de consanguinidad al promedio de los animales nacidos el mismo año, algoritmo implementado en el programa INBUPGF90 desarrollado por Aguilar y Misztal⁽¹⁹⁾; el cual, lleva como principio el método sugerido por Wright (1922), que a través de la siguiente ecuación, considera la probabilidad de que los gametos del padre y de la madre lleven los mismos genes:

$$F_x = ((1/2)^{(ns + nd + 1)})(1 + Fa)$$

Donde: F_x =coeficiente de consanguinidad del animal x , ns = número de generaciones desde el padre del animal hasta el ancestro común, nd = número de generaciones desde la madre

del animal hasta el antepasado común, Fa = coeficiente de consanguinidad del antepasado común.

Posteriormente, se obtuvieron las tendencias de consanguinidad por año de nacimiento (de 1990 a 2018) a través de un análisis de regresión lineal. El análisis incluyó un total de 321,466 registros; del cual, el 91 % fueron hembras. A los animales nacidos en el periodo bajo estudio, se les incluyó información de producción ajustada a 305 días (leche, grasa y proteína) y de calificación de puntos finales de conformación obtenida en la primera ronda. Los animales que no contaron con registros productivos, fueron eliminados del estudio. Finalmente, la base de datos quedó conformada por un total de 68,779 animales. La información productiva y de conformación, fue recolectada por el sistema de control de producción de la Asociación Holstein de México.

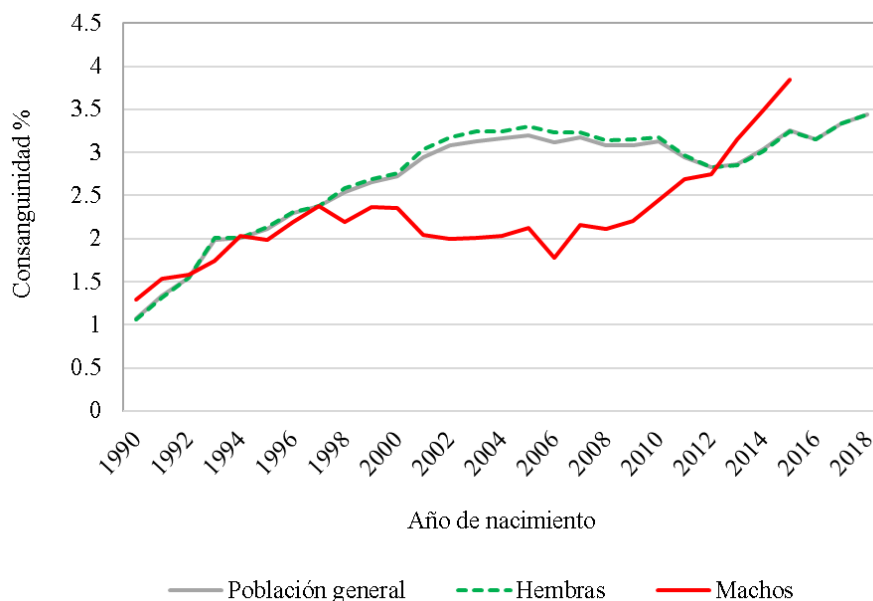
Con el objeto de evaluar el efecto general de la consanguinidad y el año de nacimiento sobre las características estudiadas (leche, componentes y conformación), se realizaron análisis de regresión lineal. Para determinar a qué nivel de consanguinidad se observan efectos en los caracteres de importancia económica, las hembras se clasificaron en 6 grupos, determinados por el nivel de consanguinidad expresada en porcentaje. El grupo 1 incluyó animales con $<1\%$, el grupo 2 a los que presentaron ≥ 1 y $<2\%$, el grupo 3 a los que presentaron ≥ 2 y $<3\%$, el grupo 4 a los que presentaron ≥ 3 y $<4\%$, el grupo 5 a los que presentaron ≥ 4 y $<5\%$, y el grupo 6 a los que presentaron un nivel $\geq 5\%$. A través de un análisis de varianza, se realizó la comparación de medias de las características productivas y de puntos finales de conformación para cada uno de los grupos formados por el nivel de consanguinidad. Para evaluar las tendencias del efecto de consanguinidad por clase, se realizaron contrastes ortogonales. La comparación de medias y prueba de contrastes se realizó con el procedimiento LSMEANS-GLM y las regresiones a través del procedimiento REG, ambos con el paquete SAS® 9.3⁽²⁰⁾.

Resultados y discusión

El promedio y desviación estándar de la consanguinidad para los animales nacidos de 1990 a 2018 en la población Holstein de México fue de 2.60 ± 2.57 , con una tasa de incremento por año de 0.07 ($P < 0.001$), siendo menor para los machos (0.05) que para las hembras (0.07) (Figura 1). La tendencia por sexo difiere de lo observado en la población Holstein norteamericana, donde la tasa de consanguinidad es menor en hembras que en machos⁽²¹⁾, tendencia que puede ser explicada por la mayor presión de selección ejercida sobre estos últimos ejemplares. En la población Holstein de México, la menor tasa de consanguinidad de los machos podría estar explicada por la importación selectiva de los sementales (que resultan ser poco consanguíneos) de diversas poblaciones, especialmente de la norteamericana. La tasa de cambio de consanguinidad presentada en los machos de la población bajo estudio en

la década de 1990 al 2000, coincide con las calculadas en poblaciones de Holstein de Francia, Los Países Bajos y Estados Unidos (0.12)⁽¹¹⁾, y es aproximadamente la mitad de la reportada en ganado Holstein de Canadá (0.26)⁽²²⁾, así como de machos y hembras de Estados Unidos (0.22 y 0.21)⁽²¹⁾ para la misma década.

Figura 1: Tendencias de consanguinidad por sexo en la población Holstein de México



Para las dos décadas posteriores, la tasa de cambio en la población de estudio fue menor (0.03 del 2000 al 2009 y de 0.06 del 2010 al 2018) (Cuadro 1). La baja tasa de consanguinidad del 2000 al 2009 en hembras (0.03) y el nulo incremento en machos puede ser explicado por la eficiente implementación de programas de selección basados en las contribuciones genéticas óptimas de las futuras generaciones, que consideran los valores genéticos estimados y las relaciones genéticas entre individuos seleccionados⁽²³⁾.

Cuadro 1: Tasa de cambio de la consanguinidad por periodo de tiempo de la población Holstein de México, clasificados por sexo

Población Holstein de México	Periodos de año de nacimiento		
	1990-1999	2000-2009	2010-2018
Hembras	0.17	0.03	0.05
Machos	0.12	0.00	0.25
Población general	0.17	0.03	0.06

El uso de los programas de selección basados en contribuciones óptimas en México, ha sido promovido principalmente por las compañías de inseminación artificial, que dan servicio directo a los ganaderos. Las estrategias de cruzamientos empleadas en los programas de

selección basados en contribuciones óptimas y la globalización de las empresas de inseminación artificial, podrían explicar la introducción de material genético proveniente de otros países que no se habían usado en México. De acuerdo a la información de pedigrí, de 1996 al 2000, empezaron a nacer hijas de sementales provenientes de Italia, España, Francia, Bélgica y Australia; suceso al que se le puede atribuir la disminución de la consanguinidad en las siguientes décadas. En el periodo de estudio, se observó el mismo patrón de comportamiento en la población Holstein de Canadá y de Estados Unidos, en las que en los 90s la tasa de consanguinidad aumentó y a principios del 2000 se vio disminuida^(21,24). Sin embargo, las tasas de consanguinidad de otras poblaciones fueron superiores en comparación a la población Holstein de México; por ejemplo, la población Holstein canadiense mostró un incremento de 0.08 por año, del 2000 al 2009 y de 0.23 del 2010 al 2016^(22,24); mientras que la población Holstein de Estados Unidos mostró incrementos de 0.11 y 0.27 para las mismas décadas⁽²¹⁾.

En México, como en Estados Unidos y Canadá, se observó el mismo comportamiento, ya que la consanguinidad se incrementó entre dos y tres veces en la década del 2010 (de 0.03 a 0.06, de 0.11 a 0.27 y de 0.08 a 0.23, respectivamente), en comparación con la década anterior, aunque la diferencia entre México y Canadá o Estados Unidos se mantuvo. El incremento de la consanguinidad de los sementales usados en México en la década del 2010 fue muy notable y puede deberse al uso de sementales que fueron seleccionados a través de selección genómica, ya que la introducción de esta herramienta tecnológica ha disminuido la presencia de genes recesivos deletéreos, pero al mismo tiempo, ha afectado la diversidad de haplotipos en el genoma de poblaciones de ganado lechero⁽²⁵⁾. Este incremento coincide con lo observado en otras poblaciones norteamericanas en los mismos años^(21,24).

En diversas poblaciones se ha mostrado que la consanguinidad puede causar una disminución en la eficiencia de caracteres de importancia económica^(3,26). En la población Holstein de México, se encontró que, por cada punto porcentual de aumento en la consanguinidad, se disminuye la producción de leche, grasa y proteína en 88, 3.16 y 2.57 kg ($P < 0.0001$). En la población Holstein de los Estados Unidos se encontró una menor pérdida para producción de leche (73 kg) que la encontrada en el presente estudio, y menor para grasa (-1.08 kg) y proteína (-0.97 kg)⁽²⁷⁾. En el análisis del efecto del nivel de consanguinidad a la producción de leche, grasa y proteína, así como puntos finales de conformación (Cuadro 2), los resultados muestran que los animales con mayor nivel de consanguinidad (grupo 6, con nivel de consanguinidad $\geq 5\%$), son estadísticamente diferentes a los animales que tienen un menor porcentaje, con diferencias entre las clases extremas de -444 kg, -17 kg y -11 kg de leche, grasa y proteína, respectivamente. Estos resultados son coincidentes con los encontrados por Maiwashe *et al*⁽²⁸⁾ quienes mencionan que la producción de leche y sus componentes son afectados por el incremento en los coeficientes de consanguinidad, viéndose reflejado en el rendimiento anual promedio de la población. En la población estudiada, se observó que, para producción de leche, existen tres clases estadísticamente diferentes, los que tienen $< 3\%$

(grupos 1, 2 y 3), los del 3 a <5% (grupos 4 y 5) y $\geq 5\%$ (grupo 6), implicando para este último una disminución de 260 kg por lactación respecto al promedio de los grupos 4 y 5. El efecto de la consanguinidad sobre la composición de la leche (grasa y proteína) a niveles bajos (<5%), no tiene un efecto negativo. Sin embargo, cuando la consanguinidad sobrepasa el 5 %, la pérdida en producción de grasa es de 11 kg, y de proteína de 10 kg.

También es importante mencionar que las tendencias del efecto de la consanguinidad sobre las características productivas no fueron lineales en ninguna de ellas (Cuadro 2), sugiriendo la idea de que existen valores umbrales de la consanguinidad para que ésta se exprese en deterioro del potencial productivo de los animales^(3,18). Contrario a lo que se observó en los caracteres productivos, los animales con menores niveles de consanguinidad (<1%) fueron los que presentaron menor promedio en puntos finales de conformación y los niveles más elevados (>1%), no mostraron diferencias significativas entre ellos, lo que sugiere que la conformación funcional es menos sensible al efecto de la consanguinidad. Estudios realizados en ganado Holstein de Irlanda mostraron que la consanguinidad no tiene grandes efectos negativos sobre todos los caracteres de conformación, y aquellos que son afectados, muestran detrimentos a niveles altos (>12.5%)⁽¹⁸⁾.

Cuadro 2: Comparación de medias de producción de leche, grasa, proteína (kg) y puntos finales de conformación por nivel de consanguinidad de los animales

Grupo	Nivel de consanguinidad	Número de animales	Leche Δ [¶]	Grasa Δ [¶]	Proteína Δ [¶]	Puntos finales Δ [¶]
1	<1%	21,734	11,699 ^a	384 ^a	344 ^a	79.59 ^a
2	≥ 1 y <2%	11,656	11,754 ^a	380 ^a	343 ^a	80.33 ^b
3	≥ 2 y <3%	11,184	11,636 ^a	379 ^a	340 ^a	80.30 ^b
4	≥ 3 y <4%	9,211	11,519 ^b	376 ^a	339 ^a	80.22 ^b
5	≥ 4 y <5%	6,410	11,511 ^b	378 ^a	343 ^a	80.38 ^b
6	$\geq 5\%$	8,604	11,255 ^c	367 ^b	333 ^b	80.41 ^b

Las medias con índices desiguales presentan diferencias estadísticas significativas ($P < 0.001$).

Tendencias significativas lineales (Δ) y cuadrática (¶), ($P \leq 0.05$).

Con los resultados obtenidos en el presente estudio, se mostraron los efectos negativos que puede tener la consanguinidad cuando se encuentra en niveles superiores al 5 % y que la introducción de herramientas de selección genética pueden modificar los niveles de consanguinidad de forma positiva en la expresión de algunas características, como por ejemplo, en las de conformación, en las asociadas a la longevidad y producción de por vida del animal⁽²⁹⁾, pero al mismo tiempo pueden afectar la expresión de otras⁽²⁷⁾; por lo que sería importante promover los programas de selección basados en contribuciones óptimas de los animales para maximizar las ganancias genéticas y controlar los niveles de consanguinidad a tasas menores del 1% por generación⁽³⁰⁾. Es importante mencionar que los efectos de la

consanguinidad no se limitan a características productivas o de conformación, sus efectos sobre caracteres reproductivos también afectan la rentabilidad de las empresas productoras de leche. Smith *et al*⁽⁴⁾ encontraron que un incremento de un punto porcentual de consanguinidad, puede incrementar en 0.55 días más la edad al primer parto, disminuir en 6 días la vida productiva de los animales y en 4.8 días la producción. Mc Parland *et al*⁽¹⁸⁾ mostraron un efecto negativo de altos niveles de consanguinidad (hasta de 12.5 %) en el rendimiento reproductivo de los animales, observando un incremento del 2 % en la incidencia de distocia, un 1 % más en la incidencia de mortinato, un aumento de 8.8 días en el intervalo de parto y de 2.5 días en la edad al primer parto, una disminución de 1.68 % en la tasa de preñez, cuando las hembras pasan de un nivel de consanguinidad de 6.25 a 12.5%⁽³⁾.

La estimación de los coeficientes de consanguinidad, es un importante indicador del uso óptimo de los recursos genéticos, ya que evalúa la presencia de loci que pueden afectar el rendimiento productivo de los animales dentro de una población. Su cálculo a partir de la información de pedigrí, ha resultado ser una herramienta a considerar en el proceso de selección y ha permitido evaluar su efecto en la expresión fenotípica en diversas poblaciones. También, el uso de herramientas moleculares puede ayudar de forma significativa a conocer los detalles a nivel molecular que conlleva la consanguinidad⁽¹⁾, a brindar la posibilidad de predecir tempranamente las tasas de mejoramiento genético y así minimizar los efectos asociados con altos niveles de consanguinidad⁽³¹⁾. Sin embargo, en los programas de selección genómica, el uso generalizado de sementales ha conducido a una reducción de la diversidad genética dentro de las poblaciones de alto rendimiento productivo⁽¹²⁾, por lo que es necesario establecer esquemas de selección de contribución óptima basados en valores genómicos que mantengan de bajos a moderados los niveles de consanguinidad especialmente en la selección de reproductores^(23,-32). Estudios recientes sugieren la incorporación de la estimación del coeficiente de consanguinidad en los procedimientos de predicción de valores genéticos; por ejemplo, incluirlo como covariable o considerarlo en la inversa de la matriz de relaciones aditivas en la estimación de valores genéticos de las evaluaciones BLUP, así como en la estimación de confiabilidad de los mismos, ya que, de no ser incluidos, se puede incrementar la varianza del error de predicción o se pueden sobre o sub estimar las confiabilidades⁽³³⁾.

Conclusiones e implicaciones

Los resultados obtenidos muestran que los niveles bajos de consanguinidad no afectan la expresión fenotípica de caracteres productivos y que su efecto sobre las características productivas estudiadas no es de forma lineal. Los niveles superiores a 5 % se encuentran asociados a la disminución de características de interés económico como lo son la producción de leche, grasa y proteína. Además, el incremento de la consanguinidad en la población aumentará la probabilidad de que genes letales o enfermedades genéticas asociadas a genes

recesivos se puedan expresar dentro de la población. En contraparte, la manera en que está estructurada la industria del mejoramiento genético ha promovido que sean los animales altos en consanguinidad quienes muestren la conformación más funcional, lo que puede tener repercusiones deseables para los ganaderos. Por lo anterior, se recomienda diseñar programas de mejoramiento genético integral que incluyan tecnología, caracteres reproductivos, de salud y de vida productiva para el control del nivel de consanguinidad de la población y que por consecuencia no se vea comprometida la expresión de caracteres productivos.

Agradecimientos y fuente financiadora

Proyecto financiado por INIFAP-CENIDFyMA con el nombre “Estudio de la consanguinidad y su efecto sobre características productivas y reproductivas en ganado Holstein” con No SIGI: 11513634465. Proyecto financiado parcialmente por Holstein de México A.C.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Literatura citada:

1. Kristensen TN, Pedersen KS, Vermeulen CJ, Loeschcke V. Research on inbreeding in the ‘omic’ era. *Trends Ecol Evol* 2010;25(1):44-52.
2. Ferencaković M, Sölkner J, Curik I. Estimating autozygosity from high-throughput information: effects of SNP density and genotyping errors. *Genet Sel Evol* 2013;45(1):42.
3. González-Recio O, De Maturana EL, Gutiérrez JP. Inbreeding depression on female fertility and calving ease in Spanish dairy cattle. *J Dairy Sci* 2007;90(12):5744-5752.
4. Smith LA, Cassell BG, Pearson RE. The effects of inbreeding on the lifetime performance of dairy cattle. *J Dairy Sci* 1998;81(10):2729-2737.
5. Leroy G. Inbreeding depression in livestock species: review and meta-analysis. *Animal Genetics* 2014;45(5):618-628.
6. Roff DA. Inbreeding depression: tests of the overdominance and partial dominance hypotheses. *Evolution* 2002;56(4):768-775.
7. Charlesworth B, Charlesworth D. The genetic basis of inbreeding depression. *Genet Res* 1999;74(3):329-340.

8. Dekkers JCM, Gibson JP, Bijma P, Van Arendonk JAM. Design and optimisation of animal breeding programmes. [Technical notes]. Wageningen University, Netherlands; 2000:1-16.
9. Marie J, Charpentier E, Williams C. Inbreeding depression in ring-tailed lemurs (*Lemur catta*): genetic diversity predicts parasitism, immunocompetence, and survivorship. *Conserv Genet Resour* 2008;9(6):1605-1615.
10. Lori AS. The effect of inbreeding on lifetime performance of dairy cattle. [Master thesis]. Blacksburg, Virginia, USA: Faculty of the Virginia Polytechnic Institute and State University; 1997.
11. Danchin-Burge C, Hiemstra SJ, Blackburn H. *Ex situ* conservation of Holstein-Friesian cattle: comparing the Dutch, French and USA germplasm collections. *J Dairy Sci* 2011; 94(8):4100-4108.
12. García-Ruiz A, Cole JB, VanRaden PM, Wiggans GR, Ruiz-López FJ, Van Tassell CP. Changes in genetic selection differentials and generation intervals in US Holstein dairy cattle as a result of genomic selection. *PNAS* 2016;113(28):E3995-E4004.
13. VanRaden PM, Olson KM, Wiggans GR, Cole JB, Tooker ME. Genomic inbreeding and relationships among Holsteins, Jerseys, and Brown Swiss. *J Dairy Sci* 2011;94(11):5673-5682.
14. Miglior F, Burnside EB, Dekkers JC. Non-additive genetic effects and inbreeding depression for somatic cell counts of Holstein cattle. *J Dairy Sci* 1995;78(5):1168-1173.
15. Thompson JR, Everett RW, Hammerschmidt NL. Effects of inbreeding on production and survival in Holsteins. *J Dairy Sci* 2000;83(8):1856-1864.
16. Croquet C, Mayeres P, Gillon A, Vanderick S, Gengler N. Inbreeding depression for global and partial economic indexes, production, type, and functional traits. *J Dairy Sci* 2006;89(6):2257-2267.
17. Sewalem A, Kistemaker GJ, Miglior F, Van Doormaal BJ. Analysis of inbreeding and its relationship with functional longevity in Canadian dairy cattle. *J Dairy Sci* 2006; 89(6):2210-2216.
18. Mc Parland S, Kearney JF, Rath M, Berry DP. Inbreeding effects on milk production, calving performance, fertility, and conformation in Irish Holstein-Friesians. *J Dairy Sci* 2007; 90(9):4411-4419.
19. Aguilar I, Misztal I. Technical Note: Recursive algorithm for inbreeding coefficients assuming nonzero inbreeding of unknown parents. *J Dairy Sci* 2008;91(4):1669-1672.

20. SAS. SAS/STAT 9.3. User's Guide: Mathematical Programming Examples. Cary NC, USA: SAS Inst. Inc. 2012.
21. CDCB. Council of Dairy Cattle Breeding. Trend in inbreeding coefficients of Cows for Holstein or Red & White. Bowie, MD, USA 2020. <https://queries.uscdcb.com/eval/summary/inbrd.cfm>. Accessed Apr 6, 2020.
22. Stachowicz K, Sargolzaei M, Miglior F, Schenkel FS. Rates of inbreeding and genetic diversity in Canadian Holstein and Jersey cattle. *J Dairy Sci* 2011;94(10):5160-5175.
23. Weigel KA. Controlling inbreeding in modern breeding programs. *J Dairy Sci* 2001;84:E177-E184.
24. CDN. Canadian Dairy Network. Inbreeding Update. Guelph, Ontario, Canadá 2020. <https://www.cdn.ca/document.php?id=529>. Accessed Apr 8, 2020.
25. Makanjuola BO, Miglior F, Abdalla EA, Maltecca C, Schenkel FS, Baes CF. Effect of genomic selection on rate of inbreeding and coancestry and effective population size of Holstein and Jersey cattle populations. *J Dairy Sci* 2020;103(6):5183-5199.
26. Biémont C. Inbreeding effects in the epigenetic era. *Nature Reviews Genetics* 2010;11(3):234-234.
27. Wiggans GR, VanRaden PM, Zuurbier J. Calculation and use of inbreeding coefficients for genetic evaluation of United States dairy cattle. *J Dairy Sci* 1995;78(7):1584-1590.
28. Maiwashe A, Nephawe K, Theron H. Estimates of genetic parameters and effect of inbreeding on milk yield and composition in South African Jersey cows. *S Afr J Anim Sci* 2008;38(2):119-125.
29. Vollema AR, Groen AF. Genetic correlations between longevity and conformation traits in an upgrading dairy cattle population. *J Dairy Sci* 1997;80(11):3006-3014.
30. Granleese T, Clark SA, Swan AA, Van der Werf JH. Increased genetic gains in sheep, beef and dairy breeding programs from using female reproductive technologies combined with optimal contribution selection and genomic breeding values. *Genet Sel Evol* 2015;47(1):1-13.
31. Howard JT, Pryce JE, Baes C, Maltecca C. Invited review: Inbreeding in the genomics era: Inbreeding, inbreeding depression, and management of genomic variability. *J Dairy Sci* 2017;100(8):6009-6024.
32. Clark SA, Kinghorn BP, Hickey JM, Van der Werf JH. The effect of genomic information on optimal contribution selection in livestock breeding programs. *Genet Sel Evol* 2013;45(1):1-8.

33. Aguilar I, Fernandez EN, Blasco A, Ravagnolo O, Legarra A. Effects of ignoring inbreeding in model-based accuracy for BLUP and SSGBLUP. *J Anim Breed Genet* 2020;37(4):356-364.