



NOVOS RUMOS DA GENÉTICA NO DESENVOLVIMENTO AVÍCOLA

O conhecimento dos genomas é a atual fronteira da genética. A incorporação de informações genômicas no processo seletivo poderá definir a competitividade das empresas de genética avícola.

Por | *Mônica Corrêa Ledur¹, Jane de Oliveira Peixoto² e Gilberto Silber Schmidt¹*

A produção industrial de frango de corte apresenta uma das trajetórias mais interessantes dentre as cadeias produtivas agroindustriais, marcada por constantes avanços tecnológicos e escala comercial. Aplicando controle efetivo de doenças, nutrição adequada, boas condições de alojamento e seleção genética, a produção de aves alcançou graus extremos de eficiência. Dados obtidos no relatório da União Brasileira de Avicultura (UBA³) de 2009 mostram que, em apenas cinco décadas, o peso corporal ao abate aumentou em 35,6% (1800 para 2440 g), acompanhado da redução de 41,4% na idade ao abate (70 para 41 dias) e em 29,6% a necessidade de ração para a obtenção de 1,0 kg de carne (conversão alimentar de 2,5 para 1,76). Por meio de um processo de seleção cuidadoso e equilibrado para várias características comerciais e biologicamente importantes, as empresas de genética vêm preservando características da carne de aves como saudável, lucrativa e relativamente barata e de baixo impacto ambiental.

Em relação ao impacto ambiental, a avicultura apresenta importantes vantagens sobre as outras cadeias de produção animal. A produção avícola tem apresentado menor impacto sobre o consumo de energia e aquecimento global. Grande parte desse melhor desempenho se deve a elevada eficiência produtiva das aves, conseguida graças há anos de intensa seleção genética para a melhoria da conversão alimentar, taxa de crescimento e rendimento de carcaça.

O conhecimento dos genomas é a atual fronteira da genética. A incorporação de informações genômicas no processo seletivo poderá definir a competitividade das empresas de genética avícola. As principais empresas visualizam o potencial que o uso de tecnologias genômicas tem para aumentar o ganho

genético e a flexibilidade dos programas de melhoramento para atender as necessidades dos consumidores e assim manter mercados existentes e ganhar novos mercados.

O rápido avanço no desenvolvimento de tecnologias moleculares e equipamentos capazes de gerar e analisar dados em grande escala tem revolucionado a genômica, permitindo atingir patamares antes não vislumbrados. Essa evolução tem possibilitado um avanço significativo do conhecimento dos genomas, criando tanto expectativas como possibilidades reais de aplicação em várias áreas, da medicina à produção animal. A principal aplicação de metodologias genômicas para melhoria da produção avícola ocorre por meio da inclusão de informações genotípicas em programas de melhoramento que, de forma gradativa e cumulativa, visam melhorar a eficiência da seleção. Contudo, para que marcadores moleculares possam ser aplicados em programas de melhoramento de aves visando benefícios para a produção e qualidade do produto, estes primeiramente devem ser identificados e associados de forma acurada com características de interesse para a avicultura.

NOVAS TECNOLOGIAS - O avanço das técnicas moleculares vem permitindo grande aumento na rapidez, quantidade e complexidade dos dados gerados, mudando o paradigma da genética para uma ciência extremamente rica em dados. Dessa forma, o grande desafio é a análise e interpretação dos dados, ao invés da geração dos mesmos, sendo necessário o avanço no desenvolvimento de metodologias de análise, ferramentas de bioinformática e estratégias de seleção.

O sequenciamento do genoma da galinha em 2004 (Hillier *et al.*, 2004) permitiu a identificação de 2,8 milhões de polimorfismos de base única (SNPs - *Single Nucleotide Polymorphisms*;



Wong *et al.*, 2004), levando ao desenvolvimento de mapas de SNPs em alta densidade no genoma. A partir desses mapas foram desenvolvidos painéis densos e representativos de SNPs (*chip* de SNPs), o que tornou possível a realização de estudos de associação desses SNPs genotipados em grande escala com características poligênicas. Estudos de expressão gênica estão complementando esses achados, indicando genes que apresentam diferentes níveis de expressão e que podem conter a mutação causal que gera a expressão diferenciada.

Mais recentemente, outro tipo importante de variação genômica começa a ser explorada: as variações no número de cópias do DNA - *Copy Number Variation* (CNV), que consistem em cópias adicionais ou deleções de segmentos genômicos. Os CNVs podem ter grande impacto sobre a regulação e expressão gênica e são provavelmente uma fonte importante de variabilidade ao nível de fenótipo. Em aves, um consórcio envolvendo várias instituições identificou CNVs no genoma da galinha. Assim como foram gerados mapas de SNPs, mapas de CNVs também vêm sendo desenvolvidos. Este tipo de variação genética poderá então ser utilizado em estudos de associação e na seleção genômica de forma semelhante aos SNPs.

Atualmente, vem sendo disponibilizados dados de sequências completas do genoma provenientes de sequenciamento de

nova geração pelas plataformas 454 FLX da Roche, a Solexa da Illumina e SOLiD System da Applied Biosystems. Essa metodologia possibilita capturar todo tipo de variação genética existente quando se comparam sequências completas entre indivíduos (Pérez-Enciso e Ferretti, 2010). Em aves, por meio da plataforma SOLiD, em 2010, foram identificados mais de sete milhões de SNPs e cerca de 1300 deleções utilizando oito populações distintas de galinha doméstica e a ancestral Red Jungle Fowl (Rubin *et al.*, 2010). Os dados provenientes do sequenciamento de nova geração, além de permitir a identificação de maior número de SNPs e CNVs, poderão ser incorporados em análises que permitam a integração das diferentes metodologias para o melhor entendimento da arquitetura genética das características poligênicas, bem como para definição de direcionamentos e novas estratégias de seleção em programas de melhoramento.

PRINCIPAIS VANTAGENS - A grande expectativa das empresas de genética é que o conhecimento em nível molecular possa contribuir, sobretudo, para a obtenção de estimativas de valor genético mais acuradas, principalmente para características cujos ganhos ainda são limitados no melhoramento convencional, como exemplo a resistência genética a doenças,

tanto resistência imune inata como resistência a patógenos específicos, o que poderá diminuir o uso de medicamentos e vacinas.

Em frango de corte a seleção genômica poderá melhorar a resposta à seleção principalmente pela maior acurácia na estimativa dos valores genéticos e em menor grau pela redução do intervalo entre gerações, que já é pequeno. Um aspecto importante do uso das informações genômicas será o de reduzir problemas evidenciados decorrentes da seleção para crescimento rápido, como ascite e morte súbita, por exemplo.

No melhoramento de aves de postura a aplicação da seleção genômica poderá aumentar os ganhos genéticos pela redução do intervalo entre gerações e pela maior acurácia na estimativa dos valores genéticos dos candidatos a seleção. O aumento da acurácia dos valores genéticos em idades precoces, especialmente nos machos e a redução da consanguinidade são as maiores vantagens do uso de informações genômicas. A seleção entre irmãos completos em estágios precoces para a persistência de produção e qualidade do ovo é de grande interesse para os machos uma vez que esses são selecionados tradicionalmente com base no desempenho de suas irmãs, meio-irmãs e outras fêmeas parentes.

Uma contribuição fundamental da genômica está em contornar possíveis problemas decorrentes de correlações genéticas

indesejáveis existentes entre características sem, contudo, comprometer os ganhos genéticos já alcançados. O conhecimento do efeito de genes específicos permitirá a alteração dessas correlações genéticas indesejáveis por meio da seleção assistida por marcadores. Também, as análises genômicas permitem descrever o *pool* de genes mais acuradamente e otimizar o tamanho efetivo das populações sem perdas na intensidade de seleção. Além disso, não há risco de rejeição da tecnologia por parte da sociedade, pois a análise genômica apenas detecta e seleciona variabilidade genética pré-existente, não sendo capaz de gerar variabilidade genética, como acontece na transgenia.

APLICAÇÕES NA GENÉTICA AVÍCOLA - O mercado mundial de genética avícola é dominado por pouquíssimas empresas. Nesse mercado competitivo, a inclusão de informações genômicas pode ser um fator crítico para o sucesso. O uso da genética molecular é uma solução atrativa para aumentar a intensidade e acurácia de seleção. Além do impacto na estimação dos valores genéticos, a seleção genômica assistida por marcadores (GWMAS) também permitirá a reestruturação de programas de melhoramento, possibilitando a seleção direcionada para obtenção de produtos diversificados. Cientes dessa importância, as grandes empresas de genética avícola tiveram a iniciativa de formar e apoiar consórcios que unem os esforços e competências da indústria, universidades e

institutos de pesquisa governamentais para a implementação de tecnologias genômicas em seus programas de melhoramento.

A Aviagen Ltd. está incorporada em um grande projeto genômico que visa identificar SNPs associados a características de interesse em suas linhas puras. Nesse consórcio, a empresa conta com a parceria de instituições que dominam tecnologias de ponta nos Estados Unidos e Reino Unido. O Grupo EW (Erich Wesjohann), que inclui a Aviagen Ltd., a Hy-Line International e a Lohmann LTZ, está atualmente trabalhando no desenvolvimento de um painel de mais de 500 mil SNPs, com base em informações de sequenciamento de todo genoma envolvendo linhagens de frangos de corte e de poedeiras com máxima diversidade filogenética (Avendaño *et al.*, 2010).

A Hendrix Genetics e a Cobb-Vantress iniciaram, em 2008, um projeto de quatro anos para a implementação da seleção genômica no melhoramento de aves. Essas

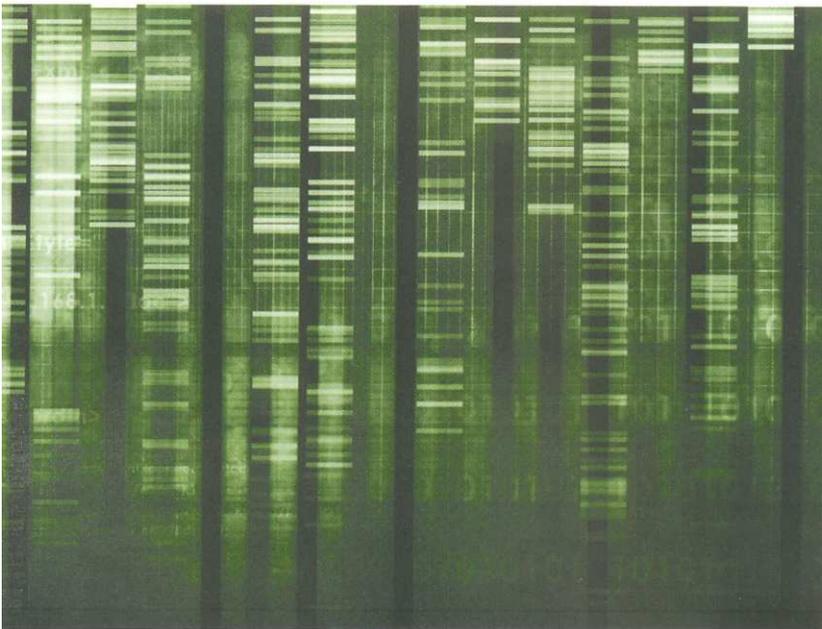


Ilustração de análise por PCR do DNA

empresas participam do consórcio GWMAS que conta com parcerias do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) e universidades americanas, canadenses, holandesas e do INRA, na França, entre outros. Esse consórcio participou da confecção do *chip* 60K SNP Illumina iSelect para o genoma da galinha. As informações para escolha dos marcadores foram obtidas por meio do sequenciamento Solexa e consultas a bases públicas. O principal objetivo do projeto é comparar a GWMAS partindo de informações desse painel de 60 mil marcadores com a seleção tradicional.

O grupo Grimaud, subsidiário da Hubbard, iniciou, em 2007, um projeto conjunto de pesquisa com a empresa de biotecnologia MetaMorphix para desenvolver marcadores genéticos associados ao desempenho de frangos de corte. Para isso foi utilizada a tecnologia GENIUS - Whole Genome System™ que permite o mapeamento e a caracterização de regiões de interesse no genoma da galinha, partindo da genotipagem de SNPs.

A divulgação dos resultados da utilização de informações genômicas é ainda restrita. Os resultados disponíveis se referem a abordagens iniciais como a identificação dos SNPs que estão segregando nas populações, e ao desenvolvimento de métodos estatísticos acurados e eficientes para determinar os valores genéticos usando informações dos marcadores moleculares. Contudo, mesmo sendo resultados iniciais as empresas têm

considerado esses resultados promissores e mantêm altos investimentos nessa área.

O uso rotineiro dessas tecnologias genômicas no melhoramento genético de aves tem sido objetivado como muita cautela, uma vez que o mercado de genética é bastante competitivo e trabalha com mínima margem de erro. Por isso, estratégias de validação da seleção genômica como avaliação em gerações sucessivas e uso de populações duplicadas, entre outras, tem sido utilizadas. Testes de desempenho e avaliações fenotípicas convencionais continuam sendo realizados como forma de assegurar a competitividade das poucas empresas de genética avícola existentes hoje no setor, até que a implementação da seleção genômica seja comprovadamente efetiva na prática.

Os resultados obtidos até o presente são pouco divulgados, principalmente pelo fato de fazerem parte da estratégia dos programas de melhoramento genético de cada empresa, sendo estes confidenciais. Contudo, a preocupação das empresas com o armazenamento de tecidos para recuperação de informações genotípicas das linhas puras demonstra claramente que estas estão se preparando para a incorporação de informações genômicas em seus programas de melhoramento genético.

PESQUISAS NO BRASIL - A Embrapa Suínos e Aves e a Esalq/USP iniciaram estudos em genômica de aves no Brasil em 1999

com o objetivo de mapear regiões associadas a características de interesse econômico para a avicultura. Posteriormente, os projetos na área de genômica levaram à formação da Rede de Genômica de Aves, que une esforços da Embrapa, universidades e o direcionamento da agroindústria.

Como resultados, além de alguns marcadores potenciais que vem sendo validados (Ledur *et al.*, 2010), foram identificadas e mapeadas regiões do genoma da galinha associadas a características de desempenho, carcaça, peso de órgãos e também as associadas ao metabolismo e deposição de gordura (Nones *et al.*, 2006; Ambo *et al.*, 2009; Campos *et al.*, 2009 e Baron *et al.*, 2010). Além de contribuir para o avanço da ciência, esses estudos de genômica de aves vêm contribuindo também para a formação de recursos humanos com capacidade para estudos avançados na área de genômica e para utilização de marcadores moleculares em programas de melhoramento.

As próximas etapas dessa linha de pesquisa envolvem o mapeamento fino de regiões importantes previamente identificadas, a validação de marcadores e a identificação de genes candidatos por posição. Outra linha de interesse é o mapeamento de QTLs associados à integridade óssea em aves, que além de estarem relacionados com problemas metabólicos e de produção, estão diretamente associados ao bem-estar animal. Entretanto, um ponto crítico para o avanço nessa linha de pesquisa é o estabelecimento de estratégias para viabilizar parcerias com empresas de melhoramento genético avícola. Essa dificuldade se deve ao fato de que as estratégias utilizadas pelas empresas, suas bases de dados e a maioria dos resultados obtidos são de caráter confidencial e que determinam a competitividade das mesmas.

DESAFIOS - A identificação de genes responsáveis pela variação das características, suas mutações causais e seus efeitos ainda serão um grande desafio da genômica. As metodologias para estimar os efeitos dos SNPs e dos CNVs necessitarão de ajustes contínuos. O aumento exponencial dos dados gerados vem exigindo maior complexidade dos modelos e software necessários para comportar as interações, especialmente a epistasia, a qual tem sido comprovadamente importante em aves (Ankra-Badu *et al.*, 2010).

No que diz respeito às características de interesse para a avicultura, a identificação de marcadores genéticos associados à conversão alimentar, gordura na carcaça, a problemas metabólicos, como ascite e morte súbita e a outras doenças da produção como a coccidiose, prometem grandes benefícios para a cadeia produtiva avícola. Estas características estão altamente relacionadas com o custo de produção, que poderá

ser melhorado significativamente com a seleção de aves mais eficientes e mais resistentes. Além disso, marcadores genéticos visando o aumento do rendimento de cortes nobres continuam a ser importantes, devido ao grande impacto econômico dessas características.

Uma grande limitação para a incorporação de tecnologias que utilizem dados genômicos em grande escala é o elevado custo da genotipagem. Isso é observado particularmente em aves, nas quais a intensidade de seleção é elevada, apresentando grande número de candidatos à seleção e o preço do pinto de um dia é extremamente baixo se comparado com outras espécies animais. Dessa forma, a redução do custo com genotipagens é um fator crucial para a implementação da seleção genômica em aves. Com os valores atuais, uma possível estratégia seria utilizar os *chips* de alta densidade para o estabelecimento de associações de SNPs com características de interesse e consequente descoberta de genes e de suas funções, e selecionar painéis de baixa densidade contendo os SNPs de maior relevância para uso na seleção, juntamente com os efeitos poligênicos (Ledur *et al.*, 2010). Outra alternativa para a redução do custo de genotipagem é a utilização de métodos que possibilitam a inferência dos genótipos a partir de painéis de SNPs.

PERSPECTIVAS - Com o avanço das tecnologias genômicas o custo de processamento de amostras e de genotipagem deverá ser reduzido.

As estimativas são de continuidade de ganhos genéticos e evidências de manutenção da variabilidade genética, mesmo sob intensa seleção.

A busca por informações genômicas associadas às análises de comportamento e bem-estar animal oferece oportunidades de avanço no estudo da relação entre comportamento e produção e suas implicações na qualidade e perspectivas de uma produção sustentável.

Superados os contínuos desafios metodológicos e de custo, permanecerão as buscas por melhores estratégias de incorporação dos dados genômicos e melhores combinações de índices fenotípicos e genotípicos em programas de melhoramento genético. 

¹ Pesquisadores da Embrapa Suínos e Aves

² Em 2010 a União Brasileira de Avicultura (UBA) e Associação Brasileira dos Produtores e Exportadores de Frango (Abef) se uniram formando uma entidade única, cuja sigla ficou Ubabef.

As Referências Bibliográficas deste artigo podem ser encontradas no link: www.aviculturaindustrial.com.br/?embrapa0111