

Capítulo XXIII

Enfermedades heredables de las razas para cruzamientos

Luis F. Yáñez Cuéllar
José A. Aranguren Méndez

La mayoría de los reportes de investigación en mejoramiento genético en el trópico, sugieren para las diversas modalidades de los sistemas de doble propósito el uso de cruzamientos (Atencio, 2005; Osorio, 2008). Independiente de las estrategias de cruzamiento propuestas, *Brahman* es la raza más recomendada como materna, en virtud de su comportamiento para crecimiento y especialmente por las ventajas adaptativas de tolerancia o resistencia a las enfermedades parasitarias e infectocontagiosas presentes en el trópico; así como a las condiciones climáticas de humedad y temperatura.

Al cruzar los animales de esta raza, es necesario complementar sus características con la habilidad de producción de leche de las razas especializadas *Bos taurus*, tales como la Holstein y la Pardo Suiza. Las características funcionales y de producción de estas razas en referencia cuentan, hasta cierto punto, con un valor genético de transmisión, sustentado en las evaluaciones y en el proceso de selección, por esas características dentro de las poblaciones de las mismas.

No obstante, al proponer y de hecho utilizar como reproductores en forma masiva ciertos individuos de estas razas, sobre todo aquellos que han sido identificados como mejoradores de acuerdo a los intereses predominantes; es necesario alertar y en lo posible evitar diseminar en el rebaño nacional material genético inapropiado. En vista que se trata de un compromiso de responsabilidad social de los académicos, compartido con el Estado, los Centros Genéticos y los productores (Yáñez, 2014), es indispensable realizar la certificación que el material genético (Yáñez & Verde, 2011), semen y animales que se comercializan con fines reproductivos, estén libres de ciertos genes de efectos indeseables, ya identificados en cada una de dichas razas.

La discusión de este capítulo versa entorno a las características indeseables y heredables propias de esas tres razas y en las estrategias para su detección, con énfasis en las técnicas moleculares, que permitan proponer una metodología completa de detección y eliminación de las mismas, y que finalmente, contribuyan a estructurar los elementos necesarios para la certificación necesaria del uso inocuo de esos materiales genéticos.

CARACTERÍSTICAS INDESEABLES EN BOVINOS

Formación de razas y características indeseables

Los libros genealógicos de cada raza se iniciaron con la intención de uniformizar y mantener las características cualitativas que definían el animal ideal de la misma; eso es aquellas de su apariencia externa, tales como color, forma de los cuernos, orejas; todo esto, a través del registro de la ascendencia y descendencia de los animales inscritos en los libros; eso se realizó así, tanto para las razas existentes de forma natural, como para aquellas que el hombre fue promoviendo a través de procesos selectivos y de cruzamiento. La variabilidad que se presentaba naturalmente respecto a las características ideales, existente en cada población era inapropiada para la inscripción en el libro genealógico respectivo, por lo que se hizo indispensable buscar la manera de disminuirla.

Para uniformizar el rebaño al animal ideal, todas las razas fueron sometidas al proceso de “*fijación de características*”, que entre otras estrategias pasó por “*cerrar la población*”, proceso que consiste en no incorporar material genético de otras poblaciones, lo que en consecuencia condujo al uso de una consanguinidad estrecha (Atencio, 2009). La estrategia de apareamiento que como efecto genético principal conduce a un aumento de la homocigosis y como el objetivo eran las características cualitativas del ideal, pues los genes de éstas se tendían a fijar, es decir, que sus frecuencias alélicas se aproximarían a la unidad.

No obstante, además de los genes de aquellas características que se pretendían fijar, con este proceso también se incrementó la frecuencia de genes indeseables y peor aún de aquellos que se desconocía su existencia. En ese momento se eliminaron los animales que mostraron homocigosis de esos genes deletéreos, sin embargo, una gran proporción de individuos heterocigotos, normales en apariencia, se mantuvo en la población y con ello también una frecuencia considerable de tales genes. Abundan los ejemplos de esta situación en animales domésticos y son tan conocidos como la displasia de cadera en los perros de la raza Pastor Alemán (Breu *et al.*, 2001).

Banco de información de defectos genéticos en bovinos

Siempre ha existido la preocupación por recopilar la información relativa a los defectos genéticos heredados, Nicholas (1999) reporta que desde alrededor de 1947 se han dedicado esfuerzos a ello, pero también afirma que muchos de los listados conformados no son necesariamente consistentes con información genética fidedigna. El trabajo de compilar un catálogo en un rango amplio de especies animales, disponible electrónicamente, fue iniciado en 1978 por Nicholas, el cual se actualiza regularmente, denominado Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA); este trabajo es hecho a semejanza y complementario al Online Mendelian in Man (OMIM) propuesto por McKusic (Amberger *et al.*, 2009). Este también contiene una cantidad sorprendente de información del ganado, debido a que McKusic siempre ha estado interesado en el potencial de los modelos animales para explicar las enfermedades en humanos. Por ello recomendamos a los interesados una amplia revisión de esas referencias, la que sin duda alguna puede dar una idea general de la gran cantidad de defectos genéticos que pueden encontrarse en los bovinos.

Defectos genéticos descritos en la raza *Brahman*

Glucogenosis generalizada. También conocida como la deficiencia de la enzima lisosomal 1,4- α -glucosidasa o Enfermedad de Pompe, es uno de 10 tipos de desórdenes de acumulación de glucógeno. Descrita en Brahman por O'Sullivan *et al.* (1981) se caracteriza por la acumulación de glucógeno dentro de los lisosomas y se diferencia de las demás glucogenosis porque el glucógeno se acumula en el citoplasma. Las características clínicas más consistentes de la glucogenosis en el ganado Brahman son: dificultad de los becerros de un mes de edad para seguir a la madre, crecimiento retardado, debilidad muscular, temblores, letargo y condición corporal pobre (Zlotowski *et al.*, 2005).

Se considera un defecto letal autosómico recesivo y su base molecular está dada por la terminación prematura de la traducción causada por dos mutaciones separadas; una en el marco de lectura resultante de una delección en el exón 7 del dinucleótido TA (1057 Δ TA), y una transición de C a T en el exón 13 (1783C \rightarrow T), que crean codones de terminación en los exones 8 y 13 respectivamente. Además, existen variantes múltiples de nucleótido único dentro de la secuencia de codificación de la enzima en ganado Brahman. Resultados de un estudio *in vivo* indican que la expresión en una de estas variantes, una transición de citosina a timina en el exón 9 (1351 C \rightarrow T), es responsable de la reducción del 70 al 80% en la actividad de la enzima (Dennis *et al.*, 2002).

Defectos Genéticos Descritos en la Raza *Holstein*

BLAD. Deficiencia de Adhesión Leucocitaria (*Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency*) se caracteriza por la expresión reducida de las moléculas de glicoproteína de la superficie de adhesión en los neutrófilos y el complejo de β -integrinas CD11/CD18, que ayudan a los neutrófilos a migrar al sitio de inflamación. El animal se caracteriza por neumonía recurrente, estomatitis granulomatosa y ulcerativa, enteritis, crecimiento bacteriano excesivo, periodontitis, pérdida de dientes, curación retardada de heridas, neutrofilia (>100.000) persistente y muerte a una edad temprana (Shuster *et al.*, 1992).

Entre los efectos sobre las características productivas se observa: retardo del crecimiento y debilidad, conversión alimenticia menor, efectos controversiales sobre producción de leche, grasa y proteína de las hijas de portadores, tanto es así que se ha sugerido que la exclusión de toros portadores de BLAD de las pruebas de progenie no debería tener un impacto negativo sobre el mejoramiento genético de las características de comportamiento (Powell *et al.*, 1996). Presenta un patrón de herencia autosómica recesiva. Su base molecular es la sustitución en la posición 383 de la A por G, de manera que la GLI sustituye al ASP en el amino ácido 128 de la proteína CD18, resultando en una proteína errónea.

Citrulinemia. Este desorden resulta de la deficiencia de la enzima Arginino-sintetasa, que cataliza la conversión de citrulina y ASP en Argininosuccinato. La consecuencia deletérea probablemente resulta de la acumulación de amonio, en ausencia de un ciclo funcional de la urea (Dennis *et al.*, 1989). Exhibe un patrón de herencia autosómico recesivo. La base molecular consiste en la sustitución de la C por T, de manera que el codón CGA que codifica la ARG se convierte en TGA, un codón de

finalización de la transcripción resultando en un péptido trucado de 85 aminoácidos, en lugar del de 412 (Grupe *et al.*, 1996).

El becerro nace aparentemente normal, pues la madre está en capacidad de eliminar el amonio que éste genera en el útero, aunque inmediatamente después, muestra problemas neurológicos que empeoran progresivamente. La depresión es observable al primer día, seguido de andar inestable, sin rumbo, errante, ceguera aparente, presión de la cabeza, colapso, convulsiones y la muerte en la primera semana (Dennis *et al.*, 1989).

Complejo de malformación vertebral (CVM. *Complex Vertebral Malformation*)

Se caracteriza por anomalías complejas de la columna vertebral y extremidades, acortamiento de las regiones cervical y torácica de la columna vertebral, contracción simétrica bilateral de las articulaciones metacarpofalángica y metatarsfalángica y artrogriposis simétrica de fetos abortados, prematuros, mortinatos y neonatales (Agerholm, 2007). Provoca partos prematuros, abortos y mortinatos. No se ha reportado ninguna diferencia productiva o reproductiva entre los portadores y los animales normales. La única diferencia, que es muy importante, es el incremento en la tasa de mortalidad intrauterina (Agerholm, 2007).

Con un patrón de herencia autosómica recesiva, su base molecular está dada por la sustitución en la posición 559 de la G por T, de manera que la FEN sustituye a la VAL en el aminoácido 180 de la proteína transportadora uridina 5'-difosfato-N-acetilglucosamina (Mahdipour *et al.*, 2010).

Deficiencia de Uridina Monofosfato Sintetasa (DUMPS, *Deficiency of Uridine Monophosphate Synthase*)

Se caracteriza por la actividad disminuida de la enzima uridina monofosfato sintetasa en la sangre, que cataliza los dos últimos pasos de la síntesis de pirimidina, al convertir el ácido orótico a uridina 5-Monofosfato, precursor de los otros nucleótidos de pirimidinas, es decir, cataliza la biosíntesis de los nucleótidos de Pirimidinas T, U y C (Schwenger *et al.*, 1993). Conduce a la muerte embrionaria en la etapa temprana de la gestación. Por lo que tienen lugar algunos problemas reproductivos graves en los rebaños lecheros. Schwenger *et al.* (1993) reporta estimados de mérito genético mayores en los portadores para producción de leche y proteína.

Presenta un patrón de herencia autosómica recesiva y su base molecular está dada por la sustitución de la C por T, con la pérdida de un sitio *AvaI* en el codón 405, que resulta en un codón de parada prematuro con una subunidad catalítica C-terminal truncada de la proteína. Mapeado en el cromosoma bovino 1 (q31-36) (Kamiński *et al.*, 2005).

Defectos genéticos descritos en la raza *Pardo Suizo*

Mal de Weaver

Conocido como Mieloecefalopatía Degenerativa Progresiva Bovina de la raza Pardo Suizo (Leipold *et al.*, 1973) es una enfermedad progresiva con signos clínicos que implican la participación del sistema nervioso central. Los síntomas se inician a los cinco u ocho meses de edad, afecta a ambos sexos, y se caracteriza clínicamente por

la debilidad de las extremidades posteriores, ataxia y dismetría en ausencia de otras anomalías clínicas significativas (Stuart & Leipold, 1985).

Si bien la enfermedad es totalmente indeseable, los portadores de Weaver históricamente han tenido una ventaja económica sobre los no portadores, debido al aumento en las tendencias de la producción de leche (Hoeschele & Meinert, 1990). Desafortunadamente, un buen número de toros importantes se utilizó en los Estados Unidos antes de descubrir que eran portadores de Weaver (Spahr & Opperman, 1995). Una de las preocupaciones es que la frecuencia del alelo Weaver está aumentando lentamente en algunos rebaños y razas, como en la Carora (McClure *et al.*, 2013), que utilizaron la genética Pardo Suizo para la formación de la raza.

El Síndrome de Weaver fue mapeado en el autosoma BTA-4 y se identificó el marcador microsatélite TGLA116 (58,21 Mbp) como un marcador de diagnóstico debido a su vinculación estrecha con el locus que contiene el alelo Weaver (Georges *et al.*, 1993). El lugar fue posteriormente refinado para una ventana de 10 Mbp entre marcadores BMS2646 y MAF50 (46,31 y 56,42 Mpb, respectivamente) (Denise & Medrano, 2005).

ESTRATEGIAS PARA LA DETECCIÓN DE ANIMALES PORTADORES

Antes de la era molecular, sólo era posible intentar identificar los individuos portadores a través de su descendencia. Al nacer un individuo con una característica indeseable se tiene la certeza que ambos progenitores, considerados previamente sanos, son evidentemente portadores. Sin embargo, el hecho que del apareamiento de una pareja de animales determinados nazcan animales sanos, no es prueba irrefutable que ambos progenitores también lo son; se requiere de cierto número de descendientes para tener un 100% de confiabilidad que eso es así, para lo cual se dispone básicamente de dos estrategias (Van Vleck *et al.*, 1987). Otros apareamientos también descritos por este autor incluyen un uso más extremo de la consanguinidad, algo más en desuso en estos casos.

Retrocruza o cruzamiento de prueba

Se trata de aparear el individuo normal que se sospecha portador, por lo general un macho, con una hembra homocigota recesiva para esa característica. Cuando el individuo que expresa la característica indeseable no muere o digamos que esa condición le permite vivir, estos pueden permanecer en el rebaño hasta el fin de su vida productiva, es decir, que los animales homocigotos recesivos son viables, como en el caso de los animales con cuernos (*pp*). Con estos animales se puede realizar el cruzamiento de prueba o retrocruza de animales normales, que se sospecha son portadores, es decir heterocigotos (*Pp*). De este cruzamiento se espera en la descendencia $\frac{1}{2}$ de animales normales pero portadores y $\frac{1}{2}$ con la característica. En este caso, sólo se estará 100% seguro que el animal sospechoso no es portador, es decir, que se trata de homocigota dominante (*PP*) luego de obtener al menos 51 individuos descendientes de fenotipo sano.

Cruzamiento con un portador conocido

En algunos casos la característica indeseable es además letal, de manera que no es posible conservar los homocigotos recesivos (*aa*); en otros casos aunque estos animales no mueren al nacer, presentan desventajas que obligan a su descarte temprano, entonces habría que identificar animales portadores heterocigotos (*Aa*) y conservarlos para realizar cruzamientos con animales sanos pero sospechosos (*Aa*). De este cruzamiento se espera del total de descendientes que $\frac{3}{4}$ de animales sean normales, de los cuales $\frac{2}{3}$ serían normales portadores, pero sin posibilidad de diferenciarlos entre sí y $\frac{1}{4}$ de todo los descendientes presentarían la característica (o muertos según el patrón de herencia), en cuyo caso sólo se estará 100% seguro que el animal sospechoso no es portador, es decir, homocigota dominante (*AA*) luego de obtener al menos 123 individuos de fenotipo sano.

Ambas estrategias de cruzamiento descritas, son muy laboriosas, ofrecen un margen de seguridad muy limitado, son demandantes de gran cantidad de animales y una eficacia dudosa, pues si luego de unos cuantos nacimientos de animales normales, nace un solo animal con la característica indeseable, eso obligaría a descartar todos los descendientes obtenidos y en consecuencia a ambos progenitores involucrados en el cruzamiento.

Detección molecular

Los genes que codifican los defectos genéticos acá mencionados son de naturaleza mendeliana, es decir, que están codificados por un par de genes, los que además ya han sido identificados plenamente, en virtud de lo cual se han desarrollado las pruebas moleculares específicas de detección, a la vez que se sigue investigando para desarrollar pruebas cada vez más prácticas, precisas y con mejoras en la eficiencia de detección, por lo general se han empleado técnicas de Reacción en Cadena de la Polimerasa o PCR (*Polimerase Chain Reaction*).

- Glucogenosis Generalizada. Se realiza la detección molecular con la enzima de restricción *Bgl* I, para detectar las mutaciones (1783C → T) y (1351 C → T) (Dennis *et al.*, 2002).
- BLAD. Se han empleado técnicas tales como Polimorfismos de Fragmentos de Restricción o RFLP (*Restricted Fragment Length Polymorphism*), Reacción en Cadena de la Ligasa o LCR (*Ligase Chain Reaction*) y Análisis de Alta Resolución de Fusión o HRM (*High Resolution Melting*). Detalles de las pruebas se resumen en el cuadro siguiente:

Fragmento	Enzima	Tamaño y número de los fragmentos para identificar los genotipos			Fuente
		LL	BL	BB	
58 pb	<i>TaqI</i> <i>HaeIII</i>	26 32	26-32-58	58	<i>Shuster et al., 1992</i>
343 pb	<i>TaqI</i>	152-191	152-191-343	343	<i>Kriegesmann et al., 1997</i>
367 pb	<i>TaqI</i>	54-313	64-313-367	367	<i>Yatishet et al., 2010</i>

- Citrulinemia. La mutación también elimina el sitio de restricción de la enzima *AvaII*, que hidroliza el gen normal, pero no el mutado. El método de detección consiste en 2 alelos normales para el homocigota dominante, 2 alelos mutados para homocigota recesivo y 1 normal más 1 mutado para el portador, con la técnica de RFLP. Los detalles de las pruebas se presentan en el cuadro siguiente:

Fragmento	Enzima	Tamaño y número de los fragmentos para identificar los genotipos			Fuente
		AA	Aa	aa	
176pb	<i>Taq</i> <i>AvaII</i>	78 - 98	78 - 98 -176	176	Dennis <i>et al.</i> , 1989
185 pb	<i>AvaII</i>	82 - 103	82 - 103 -185	185	Grupè <i>et al.</i> , 1996

- CVM. Esta anomalía ha sido genotipada con la técnica de Sitio de Restricción Creado o CRS (*Created Restriction Site*), como se muestra en el cuadro siguiente:

Fragmento	Enzima	Tamaño y número de los fragmentos para identificar los genotipos			Fuente
		GG	GT	TT	
225 pb	<i>RsaI</i>	24-201	24-201 -225	225	Wang <i>et al.</i> , 2011

- DUMPS. Se han utilizado técnicas de RFLP con los detalles que se presentan en el cuadro siguiente:

Fragmento	Enzima	Tamaño y número de los fragmentos para identificar los genotipos			Fuente
		TT	DP	D	
108 pb	<i>AvaI</i>	19-36-53	19-36-53-89	19-89	Kamiński <i>et al.</i> , 2005

- Weaver. McClure *et al.* (2013) al utilizar el análisis de haplotipo y 41 SNPs de diagnóstico lograron identificar con mayor precisión los portadores de Weaver tanto en rebaños de raza pura como en aquellos influenciados por la raza Pardo Suizo.

Recomendación para las poblaciones puras

En el caso del *Brahman*, al ser preferida como una raza materna son muchos los vientres que se utilizan en la producción de efectivos para los rebaños doble propósito (Atencio, 2008), por tanto, convendría iniciar la revisión de los toros reproductores que se usan masivamente en los rebaños puros, además de iniciar un proceso de recuperación hasta donde sea posible de las genealogías, que permitan hacer el seguimiento de los descendientes de aquellos que resulten portadores de los genotipos inconvenientes.

Dado que tanto la Holstein como la Pardo Suizo son razas muy empleadas a nivel mundial, y en virtud de lo cual muchos de los toros más destacados de las mismas,

ya han sido caracterizados molecularmente para sus defectos hereditarios más conocidos, la identificación de los mismos en las genealogías de los rebaños constituye la herramienta fundamental de esta evaluación.

Recomendación para las poblaciones cruzadas

Es necesario resaltar que los registros seguirán siendo la herramienta fundamental para emprender el mejoramiento genético, y especialmente en este caso, la información genealógica representa un papel fundamental al permitir realizar el seguimiento de animales portadores de genes indeseables.

Resulta recomendable en gran medida considerar la incorporación paulatina; pero progresiva de las pruebas moleculares para el descarte de animales portadores de estas enfermedades, lo cual debe hacerse atendiendo a la implementación de otras metodologías de evaluación, de manera que las pruebas de descarte sean un complemento de aquellas otras. De esta manera se estarán cubriendo tanto las poblaciones puras, como las cruzadas.

CONCLUSIÓN, REFLEXIONES FINALES

Entre las razones para promover la detección de individuos portadores de enfermedades heredables se pueden argumentar las implicaciones del diagnóstico cruzado con otras patologías comunes en los rebaños. Ello pudiera estar enmascarando la causa real del problema, conduciendo a la aplicación de tratamientos inadecuados e innecesarios, con las consecuencias de no resolver la situación, además de los costos involucrados.

La situación se agrava aún más por el hecho de que algunos portadores de estos genes indeseables pueden presentar niveles productivos superiores al promedio, siendo el caso de muchos de los toros de mayor utilización en los rebaños de las razas puras, por lo que han sido los responsables de la diseminación de tales anomalías.

Aunque solo se revisaron algunos de los defectos hereditarios descritos en los bovinos, entre las razas utilizadas para cruzamiento en ganaderías doble propósito, la Holstein es la que mayor atención debe recibir a la hora de exigir su garantía de estar libre de portar cualquiera de las enfermedades hereditarias, tanto porque presenta mayor cantidad de ellas, como por ser la raza que más se emplea para el cruzamiento en los rebaños.

La estrategia convencional de realizar cruzamientos de prueba para detectar animales portadores es ineficaz, además de costosa en tiempo y dinero. Por tanto, es indispensable promover la generalización de las pruebas de detección o 'screening', de manera que aunque a la luz de la situación actual las hace parecer onerosas, sea superado por la conveniencia de su aplicación, además de eficacia y prontitud con la que se obtienen los resultados, en lugar de esperar por un proceso aleatorio y poco eficiente, como son los cruzamientos de prueba.

La detección molecular representa el método más eficiente y efectivo para la detección de los portadores de enfermedades genéticas indeseables. No obstante, aun cuando es posible realizar la detección molecular de cada uno de los animales en un rebaño, esto sólo se justificaría en poblaciones pequeñas y con fines de conservación,

lo que significa que en el caso del rebaño nacional sería impráctico y antieconómico. En tal sentido, los registros genealógicos de los rebaños, tanto puros como cruzados, constituyen una herramienta fundamental para implementar cualquier estrategia con fines de mejoramiento genético.

Resulta necesario recuperar la información de los animales detectados como portadores en los registros genealógicos y la publicidad en la cual se promocionan como mejoradores de alguna característica, para de esa forma, poder hacerles un seguimiento y consolidar los rebaños doble propósito como libres de esos genes inconvenientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agerholm JS. 2007. Complex vertebral malformation syndrome in Holstein cattle: the story so far. *Acta Vet Scand* 49 (Suppl. 1): S5.
- Amberger J, Bocchini CA, Scott AF, Hamosh A. 2009. McKusick's Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®) Nucleic Acids Res 37: D793–D796. Trabajo hecho a semejanza y complementario al Online Mendelian in Man (OMIM). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> propuesto por McKusic (Amberger et al., 2009).
- Atencio A. 2005. Sistemas de Cruzamiento para la Producción de Ganado Tropical. En: Manual de Ganadería Doble Propósito. González-Stagnaro C, Soto-Belloso E. (eds) Ediciones Astro Data, S.A. Maracaibo, Venezuela. II (7): 111-118.
- Atencio A. 2008. La Raza Brahman en la Producción de Ganado Doble Propósito Tropical. En: Desarrollo sostenible de la Ganadería Doble Propósito. 2008. González-Stagnaro C, Madrid-Bury N, Soto-Belloso E. (eds) Ediciones Astro Data, S.A. Maracaibo, Venezuela. Sec 2. XVI: 180-194.
- Atencio A. 2009. Cuaderno de Notas Ganaderas. Editorial Alfa Impresores, C.A. Valencia, Venezuela. 323 pp.
- Breur GJ, Lust G, Todhunter RJ. 2001. Genetics of Canine Hip Dysplasia and Other Orthopaedic Traits. En: The Genetics of the Dog. Ruvinsky A, Sampson J (eds). CABI Publishing. London, United Kingdom. pp 289-298.
- Dennis JA, Healy PJ, Beaudet AL, O'Brien WE. 1989. Molecular definition of bovine argininosuccinate synthetase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*. 86 (20): 7947-7951.
- Dennis JA, Healy PJ, Reichmann KG. 2002. Genotyping Brahman cattle for generalized glyconenosis. *Aust Vet J*. 80 (5): 286-291.
- Denise SK, Medrano JF. 2005. Genetic Analysis of the Weaver (PDME) Locus on Bovine Chromosome 4. USDA-CRIS update.
- Georges M, Dietz AB, Mishra A, Nielsen D, Sargeant LS, Sorensen A, Steele MR, Zhao X, Leipold H, Womack JE, Lathro M. 1993. Microsatellite mapping of the gene causing weaver disease in cattle will allow the study of an associated quantitative trait locus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 90 (3): 1058–1062.
- Grupe S, Dietl G, Schwerin M. 1996. Population survey of citrullinemia on German Holsteins. *Livest Prod Sci*. 45 (1): 35-38.
- Hoeschele I, Meinert TR. 1990. Association of genetic defects with yield and type traits: The Weaver locus effect on yield. *J Dairy Sci*. 73 (9): 2503–2515.
- Kamiński S, Grzybowski G, Prusak B, Ruœæ A. 2005. No incidence of DUMPS carriers in Polish dairy cattle. *J Appl Genet* 46 (4): 395-397.

- Kriegesmann B, Jansen S, Baumgartner BG, Brenig B. 1997. Partial genomic structure of the bovine CD18 gene and the refinement of test for Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency. *J Dairy Sci* 80 (10): 2547-2549.
- Leipold HW, Blaugh B, Huston K, Edgerly CG, Hibbs CM. 1973. Weaver syndrome in Brown Swiss cattle: clinical signs & pathology. *Vet Med, Small Anim Clinic* 68: 645-647.
- Mahdipour M, Sharmal A, Dubey PP, Kumar V, Misra B, Singh A. 2010. Identification of Complex Vertebral Malformation using Polymerase Chain Reaction-Primer Introduced Restriction Analysis in Karan Fries Bulls. *Curr Trends Biotech Pharm* 4 (4):850-854.
- McClure M, Kim E, Bickhart D, Null D, Cooper T, Cole J, Wiggans G, Ajmone-Marsan P, Colli L, Santus E, Liu GE, Schroeder S, Matukumalli L, Van Tassel C, Sonstegard T. 2013. Fine Mapping for Weaver Syndrome in Brown Swiss Cattle and the Identification of 41 Concordant Mutations across NRCAM, PNPLA8 and CTTNBP2. *PLoS ONE* 8(3):e59251.
- Nicolas FW. 1978. Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA), el cual se actualiza regularmente. Disponible en: <http://omia.angis.org.au/home/>
- Nicholas FW. 1999. Genetics of Morphological Traits and Inherited Disorders. En: *The Genetics of Cattle*. Fries R, Ruvinsky A (eds.) CABI Publishing. London, United Kingdom. pp 55-76.
- O'Sullivan BM, Healy PJ, Fraser IR, Nieper RE, Whittle RJ, Sewell CA. 1981. Generalised glycogenosis in Brahman cattle. *Aust Vet J.* 57 (5): 227-229.
- Osoario M. 2008. Sistemas de Cruzamiento con Núcleo de Cría Abierto para los Sistemas de Doble Propósito en el Trópico. González-Stagnaro C, Madrid-Bury N, Soto-Belloso E. (eds) Ediciones Astro Data, S.A. Maracaibo, Venezuela. Sección 2. IX: 109-115.
- Powell RL, Norman HD, Cowan CM. 1996. Relationship of Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency with Genetic Merit for Performance Traits. *J Dairy Sci* 79 (5): 895-899.
- Schwenger B, Schöber S, Simon D. 1993. DUMPS Cattle carry a point mutation in the uridine monophosphate synthase gene. *Genomics* 16 (1): 241-244.
- Shuster DE, Kehrl ME Jr, Ackermann MR, Gilbert RO. 1992. Identification and prevalence of a genetic defect that causes leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle. *Proc Natl Acad Sci USA.* 89 (19): 9225-9229.
- Spahr SL, Opperman GE. 1995. The dairy cow today: U.S. trends, breeding, and progress since 1980. Fort Atkinson, Wis. Hoard's Dairyman. 179 pp.
- Stuart LD, Leipold HW. 1985. Lesions in Bovine Progressive Degenerative Myeloencephalopathy ("Weaver") of Brown Swiss Cattle. *Vet Pathol* 22 (1):13-23.
- Van Vleck LD, Pollak EJ, Oltenacu EA. 1987. Genetics for the Animal Sciences. WH Freeman and Company. New York, USA. 391 pp.
- Wang C, Tong Q, Hu XZ, Yang LG, Zhong XQ, Yu Y, Wu JJ, Liu WJ, Li X, Hua GH, Zhao HQ, Zhang SJ. 2011. Identification of complex vertebral malformation carriers in Holstein cattle in south China. *Genet Mol Res.* 10 (4). 2443-2448.
- Yáñez LF. 2014. La responsabilidad social del mejoramiento genético. *Contacto Veterinario.* 13 (26): 6-7.
- Yáñez LF, Verde O. 2011. Regulación de centros genéticos bovinos en Venezuela. En: *Innovación & Tecnología en la Ganadería Doble Propósito*. González-Stagnaro C, Ma-

drid-Bury N, Soto-Belloso E. (eds). Ediciones Astro Data, S.A. Maracaibo, Venezuela. Sección 2. XIX: 164-174.

Yathish HM Ashwani S, Vijay K, Asit J, Dibyendu C, Avtar S, Tania MS, Joshi BK. 2010. Genetic Polymorphism of CD18 gene in Karan Fries Young bull Calves using PCR-RFLP Analysis. *Curr Trends Biotechn Pharm.* 4 (4): 900-907.

Zlotowski P, Nakazato L, Dutra V, Barros SS, Gimeno EJ, Göcks M, Colodel EM, Drie-meier D. 2005. Glicogenose hereditária em bovinos Brahman no Brasil. *Pesq Vet Bras.* 25 (4): 210-214.

1978 por Nicholas, el cual se actualiza regularmente, denominado Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA), disponible en: <http://omia.angis.org.au/home/> Este trabajo es hecho a semejanza y complementario al Online Mendelian in Man (OMIM), disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim> propuesto por McKusic (Amberger *et al.*, 2009).