

Base genética de la morfología canina

El estudio del genoma canino revela el modo en que pequeños cambios genéticos originan grandes diferencias morfológicas en el seno de una misma especie

Elaine A. Ostrander

Un pequinés pesa apenas un kilogramo; un San Bernardo puede superar los 80 kilogramos. Ambos perros, aunque de aspecto sumamente distinto, pertenecen a la misma especie: *Canis familiaris*. ¿Cómo se explica esa enorme variabilidad interracial y, al propio tiempo, la tenaz conformidad que se observa dentro de una misma raza? Esa sencilla observación se ha convertido en una cuestión fundamental para los genéticos expertos en mamíferos.

El “proyecto genoma canino”, emprendido a principios de los años noventa del siglo pasado, se proponía identificar los genes que contribuían a las enfermedades que sufrían los perros de raza pura. La mayoría de las razas caninas existen desde hace escasos siglos. Exhiben una diversidad genética limitada, ya que suelen descender de un número reducido de fundadores, obtenidos mediante el cruzamiento de individuos estrechamente emparentados entre sí. Además, las razas experimentan a menudo cuellos de botella, asociados al aumento y disminución de su popularidad. Por culpa de esa estructura poblacional, las enfermedades genéticas afectan con mayor frecuencia a los perros de raza pura que a los de raza mixta.

Los científicos utilizan poblaciones caninas para determinar la base genética de las enfermedades que afectan a humanos y perros: cáncer, sordera, epilepsia, diabetes, cataratas y cardiopatías, entre otras. Una estrategia que beneficia simultáneamente al ser humano y a su “mejor amigo”.

En las etapas iniciales del proyecto sobre el genoma del perro se elaboraron mapas que habrían de guiar la exploración del genoma en cuestión. Se allegaron recursos que facilitaron la manipulación de extensos fragmentos de ADN canino y la numeración de sus 38 pares de autosomas (cromosomas no sexuales), así como de los cromosomas X e Y. Por fin, en 2003, se obtuvo una secuencia parcial de un caniche estándar que comprendía casi el 80 por ciento de los 2800 millones de pares de bases que forman el genoma del perro. No tardó en secuenciarse el genoma del bóxer, que dio lugar a lo que se considera hoy la secuencia canina de referencia.

La existencia de un borrador de alta calidad para el genoma canino ha cambiado la forma de trabajar de los genéticos. Antes utilizaban el criterio del “gen candidato” para determinar los genes responsables de una enfermedad o de un rasgo de interés. Según ese criterio, si conocemos parte de la función de un gen o a qué familia pertenece, podremos, a buen seguro, estimar las consecuencias de la disfunción del gen. Pero ese planteamiento, de coste elevado, está abocado con frecuencia al fracaso. De ahí que los genéticos de animales de compañía opten por estrategias genómicas más refinadas, adquiridas tras el éxito del proyecto genoma canino.

La aplicación de los nuevos recursos exige un conocimiento profundo de la estructura de la raza, la solidez y las limitaciones de las técnicas moleculares actuales, junto con la con-

CONCEPTOS BASICOS

- El grado de variación morfológica observado en el perro sobrepasa el de todos los mamíferos terrestres actuales.
- La secuenciación del genoma canino ha facilitado la identificación de los genes que determinan las diferencias interraciales en cuanto al tamaño, forma y aspecto del cuerpo.
- Los conocimientos genéticos también han arrojado luz sobre la definición del concepto de raza. Existen más de 150 razas caninas; exhiben una diversidad genética limitada, ya que provienen del cruzamiento de individuos estrechamente emparentados entre sí.



CORTESIA DE TYRONE SPADY Y ELAINE A. OSTRANDER/American Scientist

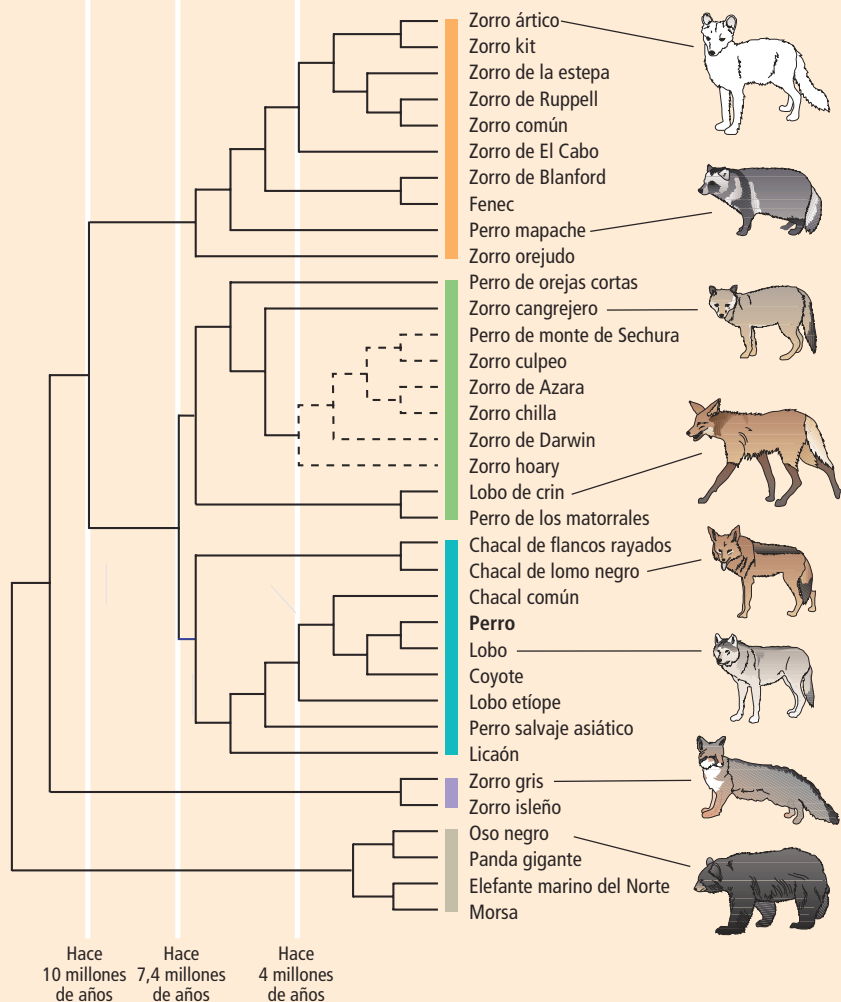
sideración de los rasgos que probablemente se presten a la cartografía genética. En este artículo se ofrece primero un análisis de la definición de raza canina; a continuación se resume el estado en que se encuentra el proyecto de secuenciación del genoma canino. Se presentan también las investigaciones sobre el perro de agua portugués (esenciales para la cartografía de los genes que controlan la forma y el tamaño del cuerpo) y los estudios sobre la determinación genética de la masa muscular.

Las razas caninas

Se cree que el perro doméstico es la especie de la familia de los cánidos con una evolución

más reciente. Dentro de esta familia existen tres grupos filogenéticos diferenciados, o clados; el perro doméstico comparte un clado con el lobo, el coyote y los chacales. Los perros surgieron hace unos 40.000 años; las primeras domesticaciones se produjeron en Asia. Sin embargo, es probable que la mayoría de las razas domésticas que se conocen hoy sean el resultado de la selección realizada por el hombre a lo largo de los últimos dos o tres siglos. Muchas de las razas modernas más corrientes se desarrollaron en Europa en el siglo XIX. Revisten especial interés algunas razas actuales que aparecen representadas en la antigüedad: entre ellas el galgo y el perro del Faraón. Se

1. UNA MEZCLA DE CHIHUAHUA Y CANICHE TOY, Y UN LEBREL ESCOCES juegan juntos. Pertenecen a la misma especie, *Canis familiaris*. La causa de tan amplia variabilidad morfológica constituye una pregunta obligada para los genéticos expertos en mamíferos. La secuenciación reciente del genoma canino ha arrojado luz sobre la definición de raza y ha contribuido al desarrollo de técnicas para cartografiar los genes que controlan la forma y el tamaño del cuerpo.



2. LA FAMILIA DE LOS CANIDOS se divide en cuatro grupos filogenéticos, a partir de la comparación de las secuencias genéticas: las especies próximas al zorro común (naranja), las sudamericanas (verde), las del grupo del lobo (azul) y las especies de zorro gris y zorro isleño (púrpura). Las relaciones evolutivas que se deducen se ilustran para los taxones emparentados entre sí que divergieron de los cánidos hace más de 10 millones de años (gris). Se cree que el perro doméstico, que pertenece al clado lobo, constituye la especie de evolución más reciente en esta familia. Se muestran los tiempos estimados de las divergencias en el pasado, que corresponden a tres nodos a lo largo del árbol. Las líneas discontinuas indican clasificaciones con menor valor estadístico.

desconoce todavía si esas razas del presente corresponden a recreaciones de razas antiguas o si la cuna de su linaje se retrotrae a hace miles de años.

Según el Club Canino estadounidense (American Kennel Club), existen cerca de 155 razas; pero siguen creándose y reconociéndose otras nuevas. ¿Qué define a una raza? Aunque la ascendencia de un can se identifica a partir de sus características físicas (color del pelaje, forma y tamaño del cuerpo, longitud de las piernas y forma de la cabeza, entre otras), la definición formal del concepto de raza proviene de criadores y genéticos.

Los organismos reguladores, como el Club Canino estadounidense, definen la raza de un individuo según su origen. Para que un perro se convierta en miembro registrado de una raza (un golden retriever, por ejemplo), ambos progenitores deben haber sido miembros registrados de la misma raza y, a su vez, los progenitores de éstos. En consecuencia, las razas caninas suelen constituir poblaciones reproductoras cerradas con poca oportunidad para la introducción de nuevos alelos (variaciones en el genoma).

Los perros de pura raza se caracterizan por un bajo grado de heterogeneidad genética, en

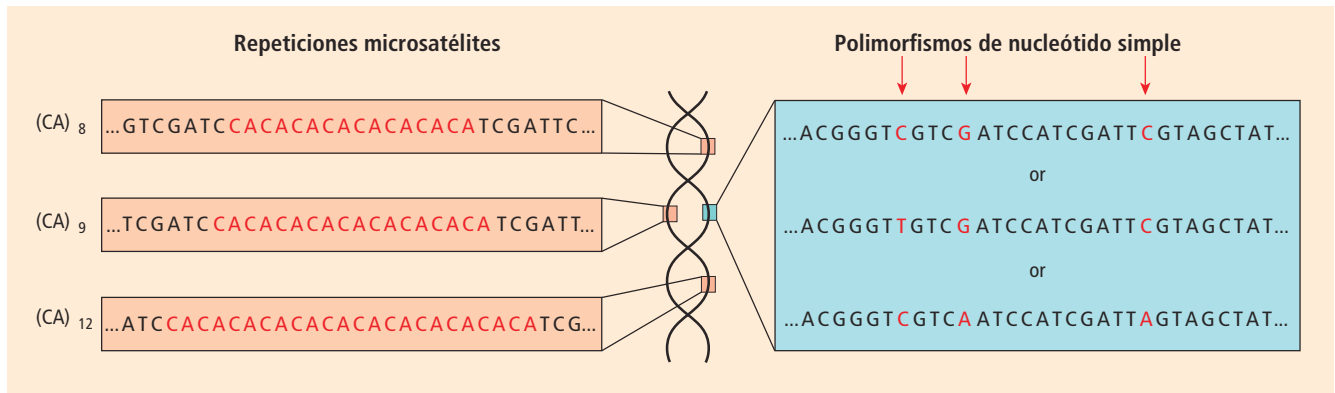
comparación con los perros de raza mixta. Las razas que derivan de un grupo pequeño de fundadores, que han sufrido cuellos de botella poblacionales o que han experimentado los efectos del síndrome de “popularidad del progenitor macho” (el efecto de los ejemplares que destacan por producir un número desproporcionado de descendientes) se caracterizan por una heterogeneidad genética incluso menor.

Entre otros, nuestro grupo de investigación ha empezado a aplicar marcadores y otras herramientas genéticas a la definición del concepto de raza canina. Un marcador genético es una posición en el genoma que presenta variabilidad en la secuencia y que se hereda según una pauta mendeliana (es decir, según las reglas clásicas de la genética). Dos tipos frecuentes de marcadores son los microsatélites y los polimorfismos de un solo nucleótido (PNS). En los primeros, la variación proviene del número de veces que un elemento de repetición se reitera en una posición determinada dentro de un cromosoma; en los segundos, la secuencia de ADN es distinta en un solo nucleótido (denotado A, C, T o G) entre los cromosomas emparejados de un individuo.

Esas alteraciones han permitido comprender la función interracial e intrarracial de las modificaciones genéticas. Dado que los alelos de los marcadores se heredan de padres a hijos según las leyes mendelianas, tales alelos pueden utilizarse para rastrear la herencia de fragmentos adyacentes de ADN a través de las múltiples generaciones de una familia. Existen millares de marcadores microsatélites y millones de PNS distribuidos, de forma aleatoria, por el genoma canino.

Para determinar la exactitud de la asignación racial, empleamos datos de 96 microsatélites repartidos en los 38 autosomas del perro, de un conjunto de 414 individuos que representaban a 85 razas. Encontramos, en primer lugar, que casi todos los individuos se asignaron correctamente a su grupo racial cuando se aplicaron algoritmos de agrupamiento (útiles estadísticos que buscan semejanzas entre individuos en cuanto a frecuencia y distribución alélicas). Las excepciones se debieron a seis grupos de dos razas estrechamente emparentadas entre sí (whippet-galgo y mastín-bullmastiff), que diferían una de otra sólo cuando se analizaban aisladas de otras razas.

Demostramos también que la variabilidad genética entre razas era muy superior a la variabilidad intrarracial. Se estima que la primera es del 27,5 por ciento. Por mor de comparación, entre las poblaciones humanas tal variabilidad es sólo del 5,4 por ciento. Por consiguiente, el concepto de raza canina puede definirse no



sólo por el aspecto del perro, sino también a partir del genoma.

En una segunda etapa de la investigación, aplicamos una prueba de asignación para evaluar la posibilidad de identificar la raza de un perro en razón de su perfil genético, en exclusiva. En un estudio ciego (donde el programa informático desconocía la procedencia racial de los datos), el 99 por ciento de los perros recibió una asignación racial correcta, fundada en su perfil de ADN, sin más.

Para examinar la relación ancestral entre las razas, Heidi Parker, de nuestro laboratorio, utilizó los datos del mismo conjunto de perros y se aprestó a determinar qué razas caninas guardaban mayor parentesco mutuo. Para ello, empleamos el programa informático *structure*, desarrollado por el equipo de Jonathan Pritchard, de la Universidad de Chicago. El programa identifica las subpoblaciones genéticas dentro de un grupo, a partir de los patrones de las frecuencias alélicas, que se suponen derivadas de un acervo génico común.

El análisis inicial de *structure* ordenó las 85 razas en cuatro grupos filogenéticos, generando un nuevo sistema de clasificación canina. El primer grupo comprende los perros de origen asiático y africano (los linajes más antiguos), así como los lobos. El segundo grupo abarca los perros de tipo mastín, con cabeza grande y cuadrada y cuerpo voluminoso y robusto. El tercer grupo corresponde a los perros pastores y lebreles. El cuarto a terriers, galgos y otros cazadores modernos. A medida que se han añadido más razas caninas al estudio, han ido emergiendo nuevos grupos.

Esos datos son extremadamente útiles para los estudios de cartografía genética de las enfermedades. En algunos casos, se analizan de forma simultánea los perros de las razas que pertenecen al mismo grupo, para aumentar el valor estadístico del estudio. Ello facilita no sólo la identificación de las regiones genómicas donde se reside el gen de la enfermedad, sino también los estudios de cartografía fina que se proponen reducir la región de ligamiento de

ADN hasta un tamaño manejable de un millón aproximado de bases. Una vez acotada una región, se empiezan a seleccionar genes candidatos para la contrastación de mutaciones.

Secuenciación del genoma canino

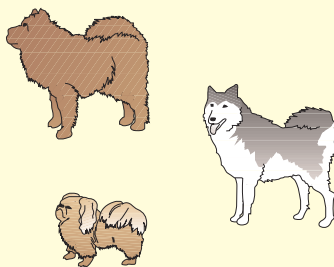
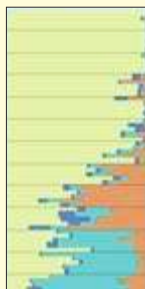
La primera secuencia del genoma canino se publicó en 2003, tarea liderada por Ewen Kirkness, del estadounidense Instituto de Investigación Genómica. Los genomas se secuencian en miles de segmentos traslapantes. Para asegurarse de que se registra el genoma entero por lo menos una vez, deben realizarse siete u ocho iteraciones, o "lecturas", de todo el genoma.

El genoma de 2003, procedente de un caniche estándar, correspondía a una secuencia "de sondeo"; se secuenció sólo 1,5 veces, de modo que los datos finales comprendían cerca del 80 por ciento del genoma. A ese trabajo le siguió la publicación del borrador del genoma del bóxer, con una redundancia de 7,5x. El proyecto lo dirigieron Kerstin Lindblad-Toh y sus colaboradores, del Instituto Broad. Tras millones de lecturas exitosas, la versión final incluye casi el 99 por ciento del genoma.

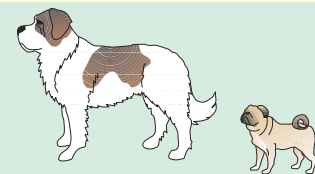
Ambas secuenciaciones han resultado sumamente útiles. La secuencia determinada con una redundancia de 1,5x permitió vislumbrar la organización del genoma canino, el número de genes y la disposición de los elementos de repetición. Constituyó toda una sorpresa encontrarse con una cifra elevada de elementos nucleares cortos dispersos (SINE, de "short interspersed nuclear element"), repartidos por todo el genoma, que en ocasiones se alojaban en posiciones con capacidad de alterar la expresión génica. Por ejemplo, la inserción de un SINE en el gen que codifica el receptor de la hipocretina (hormona neuropeptídica que se halla en el hipotálamo) provoca narcolepsia en el doberman pinscher. De modo semejante, un SINE insertado en el gen *SILV* (relacionado con la pigmentación) es responsable del "merle", el patrón moteado del pelaje de un perro.

3. LOS MARCADORES MOLECULARES acotan la variabilidad del genoma. Se aplican a la identificación de los genes responsables de determinados rasgos. En el caso de los perros, se han aplicado a la definición de raza. Los marcadores que permiten averiguar la herencia de segmentos de ADN cromosómico corresponden a las repeticiones microsatélites (*izquierda*) y a los polimorfismos de un solo nucleótido (*derecha*). Una repetición microsatélite podría corresponder a un par de nucleótidos (indicados aquí mediante letras); los marcadores basados en repeticiones CA son comunes. En este ejemplo, el dinucleótido se reitera 8, 9 y 13 veces en diversas posiciones del genoma. Se produce un polimorfismo de un solo nucleótido (PNS) cuando el mismo fragmento de ADN varía de una copia de un cromosoma a otra en un único nucleótido.

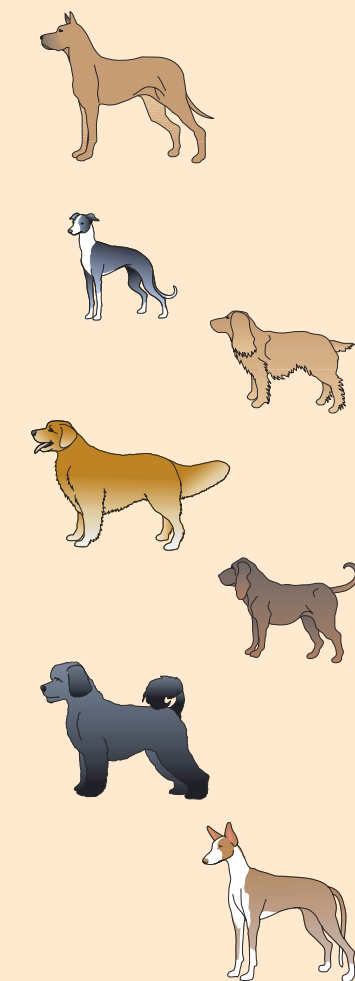
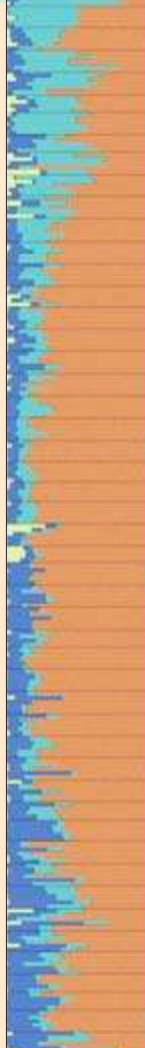
- Shiba inu
- Chow-chow
- Malamute de Alaska
- Basenji
- Shar-pei
- Husky siberiano
- Galgo afgano
- Saluki
- Terrier tibetano
- Lhasa apso
- Samoyedo
- Pequinés
- Shih-tzu



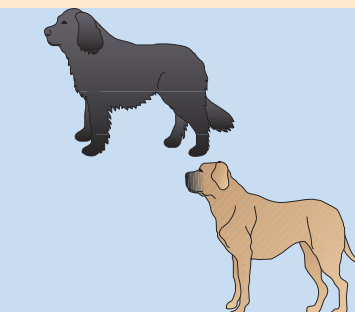
- San Bernardo
- Galgo inglés
- Pastor belga
- Pastor belga tervuren
- Borzoi, galgo ruso
- Collie
- Pastor de Shetland
- Carlino, pug



- Komondor
- Whippet
- Caniche estándar
- Bichón de pelo rizado
- Keeshond
- Terrier de Manchester
- Elkound noruego
- Kubasz
- Gran danés, dogo alemán
- Springer spaniel galés
- Doberman pinscher
- Schnauzer estándar
- Galgo italiano
- Antiguo pastor inglés, bobtail
- Perro de agua americano
- Schnauzer enano
- Terrier australiano
- Cocker spaniel inglés
- Setter irlandés
- Terrier blanco de West Highland
- Pointer
- Basset hound
- Spaniel cavalier King Charles
- Schnauzer gigante
- Perro del Faraón
- Golden retriever
- Beagle
- Bloodhound
- Terrier de Airedale
- Cocker spaniel americano
- Terrier americano sin pelo
- Retriever de la Bahía de Chesapeake
- Cairn terrier
- Perro de agua portugués
- Pointer alemán de pelo corto
- Border collie
- Terrier de Bedlington
- Clumber spaniel
- Podenco ibicenco
- Perro crestado de Rodesia
- Teckel, Dachshund
- Pastor australiano
- Chihuahua
- Kerry blue terrier
- Schipperke
- Terrier irlandés
- Retriever/cobrador de pelo liso
- Terrier irlandés de pelo suave



- Labrador retriever
- Presa canario
- Rottweiler
- Bullmastiff
- Terranova
- Pastor alemán
- Bulldog francés
- Bull terrier enano
- Bulldog
- Bóxer
- Mastín inglés
- Boyero de montaña bernés
- Gran boyero suizo



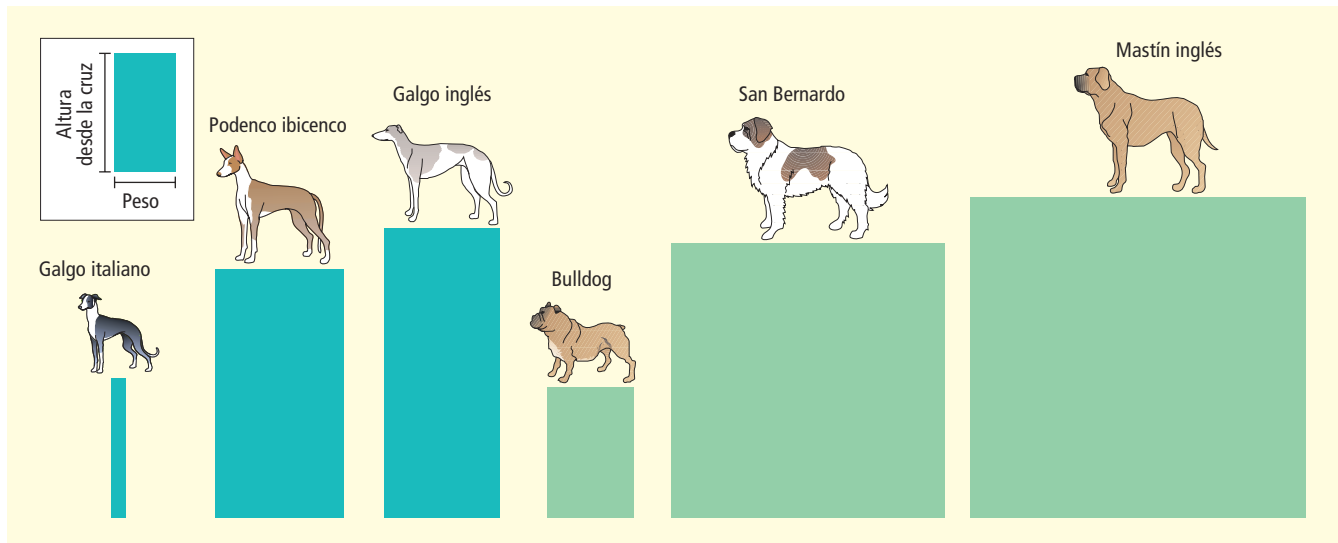
4. LOS PATRONES DE FRECUENCIA ALELICA (variabilidad del genoma) permitieron identificar, mediante un programa informático, las distintas subpoblaciones genéticas dentro de un grupo de 85 razas de perro. Las razas se dividieron en cuatro grupos según la dominancia de un conjunto específico de alelos (*barra vertical*). El primer grupo abarca perros de origen asiático y africano, que se piensa corresponden a los linajes más antiguos (*amarillo*). El segundo grupo comprende los perros pastores y lebreles (*verde*), mientras que el tercero incluye cazadores modernos como los terriers y los galgos (*naranja*). El cuarto grupo contiene, sobre todo, perros de tipo mastín, con cabeza poderosa y cuadrada, y cuerpo grande y robusto (*azul*). (Los puntos que aparecen junto a los nombres de la raza corresponden, de arriba a abajo, a las ilustraciones de la derecha.)

La secuencia de la hembra bóxer, obtenida con una redundancia de 7,5x, abarca la mayoría de los 2400 millones de bases en una suma total de 31,5 millones de iteraciones de secuencias. Se estima que la secuencia cubre más del 99 por ciento del genoma eucariota; describe alrededor de 19.000 genes. En un 75 por ciento de los genes, es elevada la homología (grado de semejanza atribuido a la ascendencia compartida) entre el genoma del perro, el humano y el del ratón. De la mayoría de los genes se conoce la secuencia completa, lo que resulta de gran ayuda para la búsqueda de genes responsables de enfermedades.

Los más de dos millones de PNS que adquirió el genoma canino en el curso de su evolución están arrojando luz sobre la función interracial e intrarracial de la variación genética. Analizados mediante microchips de ADN o micromatrices multigénicas, esos PNS se utilizarán en la determinación (mediante estudios de asociación del genoma completo) de los genes que explican los rasgos complejos en el perro. Se ha desarrollado un microchip de perro con cerca de 127.000 PNS, que permite escudriñar el genoma canino en miles de posiciones y de forma simultánea. Cuando se comparan los datos de los perros que sufren una enfermedad determinada (un linfoma, por ejemplo) con los de los perros exentos de esa patología, se identifican las regiones del genoma donde se alojan los genes responsables del trastorno.

La forma de los seres vivos

Con otros grupos de investigación nos hemos venido interesando durante varios años por la identificación de los genes que determinan las diferencias interraciales en punto al tamaño, forma y aspecto corporales. Las razas caninas varían no sólo en el tamaño general del cuerpo, sino también en la longitud, forma de la



cabeza y otros rasgos, todos ellos controlados genéticamente por lo menos en parte. El grado de variación morfológica observado en el perro sobrepasa el de todos los mamíferos terrestres actuales.

El primer estudio molecular importante sobre la base genética de la morfología canina lo llevaron a cabo Gordon Lark y Kevin Chase, de la Universidad de Utah. El proyecto Georgie (denominado así en memoria de un perro mascota) se centró en el perro de agua portugués. Dicha raza resulta muy adecuada para ese tipo de estudios, pues deriva de un número limitado de fundadores procedentes en su mayoría de dos perreras, que llegaron a los EE.UU. a principios de los años cincuenta.

El estándar de la raza admite un grado notable de variabilidad en el tamaño corporal, si lo comparamos con otras razas. Apoyan el proyecto dueños y criadores que se han propuesto mejorar el vigor de la raza mediante la colaboración con los científicos.

Hasta la fecha, se han recogido muestras de ADN de más de 1000 perros. Se ha completado un análisis global del genoma mediante más de 500 marcadores microsatélites en casi 500 perros. Además de los antecedentes familiares y los datos médicos, se han obtenido más de 90 medidas morfológicas de casi 500 animales, a partir de un conjunto de cinco radiografías realizadas durante el muestreo inicial. El análisis de esas medidas dio lugar a cuatro componentes principales (CP) primarios, que son conjuntos de rasgos relacionados entre sí definidores de la morfología del perro de agua portugués. (Cabe recordar que los CP no corresponden a genes, sino a caracteres y, en cuanto tales, pueden someterse a un análisis genético.)

El análisis de los datos obtenidos de la exploración del genoma y de los cuatro CP puso

de manifiesto la existencia de 44 supuestos locus de caracteres cuantitativos (LCC) en 22 cromosomas que determinan el fenotipo esquelético del perro de agua portugués. Los LCC se deducen a partir de análisis estadísticos complejos; indican los sitios del genoma que contribuyen, coordinados, a la formación de un rasgo concreto. Reviste especial interés CFA15, un locus del cromosoma 15 que mostró una tenaz asociación con el tamaño corporal. Aunque existen otros seis locus relacionados con el tamaño corporal canino, nos centramos inicialmente en CFA15 debido a la fuerza de su efecto y a su proximidad a un gen candidato de interés.

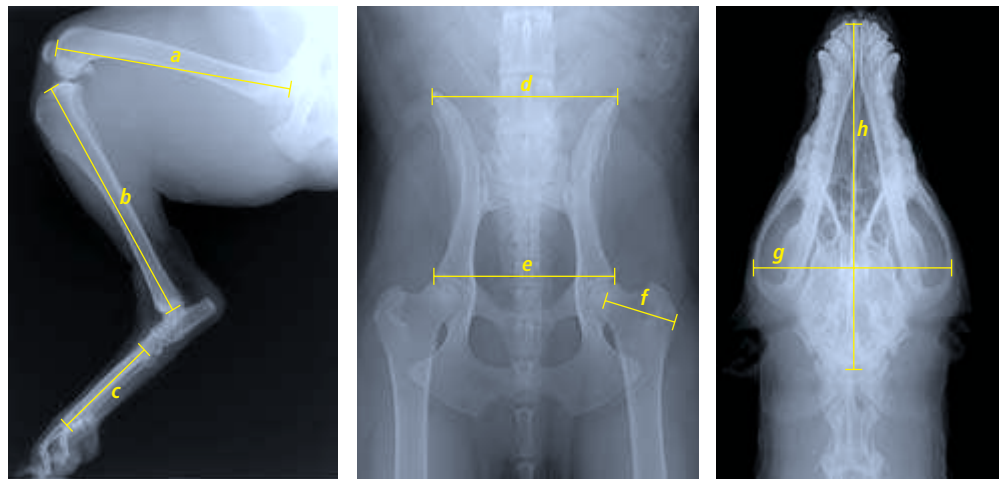
Para encontrar el gen en CFA15, se buscaron los PNS en una región de 15 millones de pares de bases; se creó, luego, el genotipo del conjunto de marcadores resultante en todos los perros de agua portugueses de los que se disponía información sobre el tamaño. La distribución de esos marcadores exhibió un solo pico cerca del gen del factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (*IGF1*), que condiciona el tamaño del cuerpo en humanos y ratones. El estudio de *IGF1* demostró que el 96 por ciento de los cromosomas del perro de agua portugués porta, entre dos, una exclusiva configuración alélica, o haplotipo.

Al haplotipo asociado a los perros pequeños se le designó "B"; al de los perros grandes, "I". Los perros de agua portugueses homocigóticos para el haplotipo B (perros con el alelo B en ambas cromosomas) presentan el menor tamaño corporal, mientras que los perros homocigóticos para I son los de mayor tamaño. Los perros heterocigóticos (con un alelo distinto en cada cromosoma) desarrollan un tamaño intermedio.

Con el fin de averiguar la función de *IGF1* en la diversificación del tamaño entre razas,

5. CUANDO SE CARACTERIZA UNA RAZA CANINA por sus rasgos físicos, suele utilizarse la altura promedio del perro desde la cruz respecto al peso promedio de los machos de la raza en cuestión. Ese cociente representa una relación entre velocidad y fuerza: los perros con un cociente elevado entre altura y peso (azul) tienden a presentar extremidades largas y delgadas, mientras que los perros más pesados tienen huesos más gruesos (verde). Ese es uno de los componentes principales, o grupos de rasgos correlacionados entre sí, que se utilizan en el estudio de los factores genéticos que controlan la variación morfológica entre las razas caninas.

6. A PARTIR DE LAS RADIOGRAFIAS de perros de agua portugueses se obtuvieron más de 90 medidas físicas, que originaron cuatro componentes principales definitorios de la morfología de la raza. Se exploraron las patas traseras (*izquierda*), la pelvis (*centro*) y el cráneo (*derecha*). Se registraron las longitudes del fémur (*a*), tibia (*b*), pie (*c*) y base del cráneo (*h*), así como las anchuras del ilion (*d*), cadera (*e*), trocánter (*f*) y cráneo (*g*). Esas medidas se utilizaron en un análisis genético sobre las diferencias de tamaño entre macho y hembra (*figura 7*).



7. EL DIMORFISMO SEXUAL (tamaño distinto entre machos y hembras), que suele distinguir a los mamíferos, se ha estudiado en los perros de agua portugueses. Un locus en el cromosoma 15 interactúa con otro locus en el cromosoma X para aumentar el tamaño de los machos y disminuir el de las hembras. En los machos es dominante el haplotipo (configuración alélica) A, asociado a un tamaño corporal importante. En las hembras es dominante el haplotipo B, que se asocia a un tamaño corporal chico. Según las reglas clásicas de la herencia, los machos homocigóticos AA (con el alelo A en ambas copias de sus cromosomas) son los más corpulentos; las hembras BB, las más pequeñas. Esos datos apoyan una hipótesis evolutiva según la cual las hembras se empequeñecen como resultado de la selección natural del tamaño óptimo, mediante la inhibición de los principales genes promotores del crecimiento.

estudiamos la variación genética asociada a 122 PNS. Se analizó un intervalo de 34 a 49 millones de pares de bases del cromosoma 5, en 353 perros que representaban a 14 razas pequeñas y a 9 razas gigantes. Varios datos apuntaron a *IGF1* como el gen responsable del tamaño corporal reducido en los perros.

Y lo que es más notable, observamos una reducción espectacular en la heterocigosis respecto a *IGF1* en las razas pequeñas. Tales resultados demostraban que se había producido un barrido selectivo en esa región, producto de la fuerte selección llevada a cabo por los criadores que buscaban conseguir perros cada vez más chicos. Además, la dominancia de un mismo haplotipo en el grupo de las razas pequeñas no emparentadas entre sí, unida a su ausencia casi total en las razas gigantes, indicaba que la mutación era antigua y que apareció pronto en la historia de los perros domésticos.

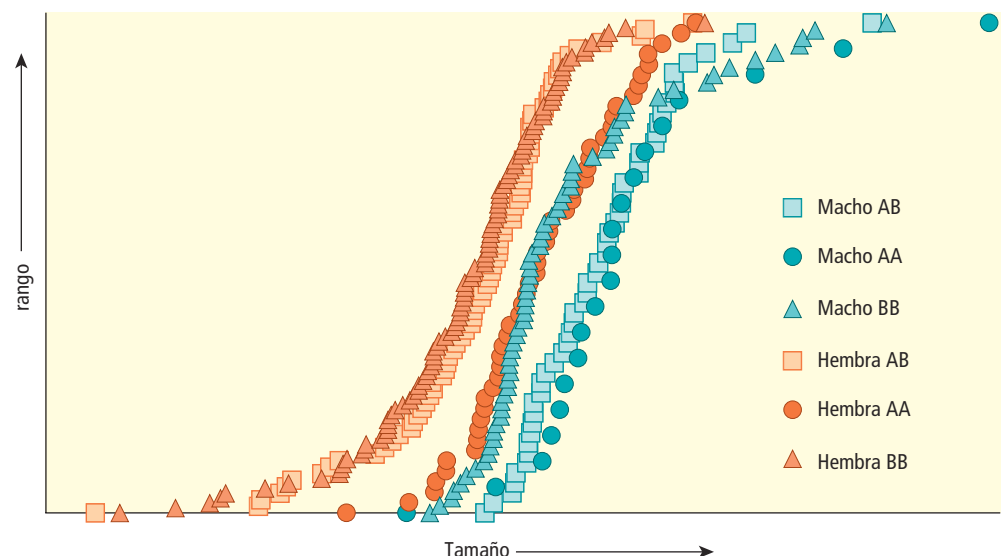
Dimorfismo sexual

El proyecto Georgie destaca por el número de supuestos loci que se descubrieron en el análisis

inicial. Además de loci para la forma de la cabeza, el tamaño corporal, la longitud de las piernas y muchos otros rasgos, se han descrito también loci que controlan el dimorfismo sexual (diferencias de tamaño entre sexos). El dimorfismo sexual se observa por supuesto en los perros, lo mismo que en el resto de los mamíferos. Sin embargo, se desconocen los mecanismos que lo mantienen. Se ha demostrado que el locus *Sry* del cromosoma Y participa en la determinación del sexo y del dimorfismo sexual, pero no lo explica todo.

El estudio del perro de agua portugués nos ha revelado algunas piezas nuevas en este rompecabezas. Para empezar, se ha descubierto un locus en el cromosoma 15 (que puede ser o no *IGF1*) que interacciona con otros genes para hacer que el tamaño de los machos sea mayor y el de las hembras menor.

En promedio, las hembras del perro de agua portugués presentan un tamaño un 15 por ciento inferior al de los machos. Chase, Lark y sus colaboradores señalaron que en las hembras existe un haplotipo específico dominante



CORTESÍA DE KEVIN CHASE (fotografías y datos de la gráfica); ADAPTADO DE CHASE ET AL. 2005 (gráfica) American Scientist

para el tamaño corporal chico. En los machos es dominante otro haplotipo, asociado a un tamaño corporal grande. El locus en CFA15 interactúa con otro locus en el cromosoma X que evita la desactivación, lo que significa que las dos copias de los genes de esta región están activas (en la mayoría de los sitios de X, está activa sólo una copia).

Las hembras homocigóticas en el locus del cromosoma X y también para el haplotipo de gran tamaño CFA15 suelen ser tan voluminosas como los machos grandes. Sin embargo, todas las hembras heterocigóticas en el marcador del cromosoma X alcanzan un tamaño reducido, con independencia de su genotipo CFA15. Ese resultado indica diversas posibilidades de interacción génica en la determinación del tamaño corporal y otros caracteres complejos principales, al tiempo que sugiere un mecanismo para la evolución del dimorfismo sexual.

A tenor de los hallazgos de ese estudio, cualquier modelo sobre el dimorfismo sexual canino deberá explicar, por un lado, la inversión entre machos y hembras respecto a los haplotipos dominantes asociados al locus CFA15 y, por otro, la interacción entre el locus CFA15 y el locus del cromosoma X.

Al abordar la primera cuestión, Chase y sus colaboradores proponen la existencia de otro factor específico para el sexo. Por ejemplo, el locus CFA15 podría contener dos genes asociados a dos haplotipos: el haplotipo A operaría en machos y hembras para aumentar el tamaño corporal, mientras que el haplotipo B y sus alelos asociados incluirían otro gen supresor de esta función.

El segundo fenómeno, la interacción específica en el heterocigoto, quedaría explicado si la activación del gen promotor del tamaño corporal en el haplotipo A requiriera la interacción con una proteína producida por el cromosoma X.

Los datos de Chase, Lark y sus colaboradores concuerdan con las predicciones realizadas a principios de los años ochenta, según las cuales el dimorfismo sexual aparece como una consecuencia secundaria de la selección natural del tamaño óptimo, en cuya virtud las hembras adquieren menor corpulencia que los machos. De acuerdo con esa hipótesis, la reducción del tamaño en las hembras se produce mediante una inhibición de los principales genes estimuladores del crecimiento, como el locus de CFA15.

Perros más veloces

Las investigaciones mencionadas y otras similares se centran en rasgos complejos o multigénicos. Pero el estudio de la morfolo-



gía canina ha cosechado también resultados “directos”: se han descubierto rasgos de interés regulados por un solo gen. Nosotros lo hemos comprobado con la raza whippet y una mutación en el gen codificador de la miostatina, un factor de crecimiento que limita el desarrollo del tejido muscular. En el trabajo de marras, hallamos una nueva mutación en el gen de la miostatina (*MSTN*), que daba lugar a un fenotipo de musculatura doble denominado whippet musculoso (“bully whippet”).

El whippet típico, un lebrél de tamaño medio, presenta una estampa parecida a un galgo. Pesa unos nueve kilogramos. Se caracteriza por su figura delgada, cuello largo, cabeza chico y hocico en punta. El whippet musculoso, en cambio, muestra un pecho amplio y una musculatura exageradamente desarrollada en extremidades y pescuezo, que lo convierte en poco atractivo para los criadores.

Aplicando el método del gen candidato, demostramos que los individuos con el fenotipo “bully” poseen dos copias de una delección de dos pares de bases en el tercer exón (una región del gen que se transcribe para sintetizar porciones de proteínas) del *MSTN*, que conlleva la producción de una proteína truncada o mutante. Esos hallazgos no resultaron del todo sorprendentes, puesto que el fenotipo musculoso del whippet guardaba semejanza con fenómenos observados en ratones, vacunos, ovejas y en un solo caso humano, causados todos ellos por una mutación en el gen de la miostatina. Sin embargo, la versión canina de esa mutación revestía particular interés para

8. LOS WHIPPET SUELEN SER PERROS ESBELTOS y elegantes (izquierda). La variante “bully”, en cambio, es exageradamente musculosa (derecha). Una mutación en el gen que codifica la miostatina, un factor de crecimiento que limita el desarrollo del tejido muscular, es el responsable de tal fenotipo. Los individuos que poseen dos copias de la mutación son “bully”; los que presentan una única copia son sólo algo más musculosos y a menudo también mejores corredores.

La autora

Elaine A. Ostrander dirige la sección oncogenética del Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano del norteamericano Instituto Nacional de la Salud. Inició el proyecto del genoma canino en la Universidad de California en Berkeley. Ha trabajado en el Laboratorio Nacional Lawrence de Berkeley, en el Proyecto del Genoma Humano y en el Centro Fred Hutchinson de Investigaciones Oncológicas, donde dirigió el programa de genética.

© American Scientist Magazine.

los criadores de perros whippet, pues habrá de facilitar el desarrollo de una prueba genética que reduzca el número de perros con el fenotipo “bully”.

También cabe destacar que los individuos que portan sólo una copia de la mutación son, en promedio, más musculosos que los de la raza original. Así lo indican la medida de las circunferencias del cuello y del tórax, y el cociente entre peso y altura. Se estima que las mutaciones en la miostatina explican alrededor del 60 por ciento de la variabilidad en el cociente entre peso y altura y en la circunferencia del cuello, y un 31 por ciento de la variabilidad del tamaño del tórax. Asimismo, los individuos que poseían una sola copia del alelo variable desarrollaban una musculatura mayor que sus homólogos de la raza original, aunque no tanto como la de los perros “bully”.

Esa observación nos sugirió que los perros con una sola copia de la mutación eran corredores más veloces. De corroborarse, aumentaría su cría, con la aparición consiguiente de perros “bully” al aparear dos individuos con el gen recesivo. Hallamos una correlación entre la presencia de una copia de la mutación de *MSTN* y la velocidad de la carrera. Los perros más rápidos (clase A) presentaban la mutación con mayor frecuencia que los más lentos (clases B, C y D). El grupo con menor índice de mutación en *MSTN* correspondía a individuos que nunca habían competido en las carreras; eran, sobre todo, perros de exhibición.

Consideramos la posibilidad de que esa correlación se debiera sólo al cruzamiento habitual de corredores A con corredores A, apareamiento más frecuente que entre B, C, D o no corredores. Esa tendencia daría lugar a una subestructura poblacional en los perros corredores A. Aunque se demostró la existencia de cierta subestructura poblacional, se comprobó que ésta daba cuenta cabal de la abundancia de perros corredores A con la mutación de la miostatina (en comparación con los perros que no competían o que pertenecían a las clases B, C o D). De hecho, el 50 por ciento de los corredores A examinados eran portadores de la mutación. Una mutación que no se halló en los galgos ni en ninguna de las razas de mastín de poderosa musculatura, como el bulldog.

Investigaciones futuras

Durante los últimos tres años se han registrado notables avances en genética canina. Se ha cartografiado y secuenciado el genoma canino. Se ha acotado un número sustancial de loci de enfermedades y, en muchos casos, se han identificado las mutaciones patogéni-

cas correspondientes. Comienza a divisarse la interrelación entre razas. Disponemos ya de un conocimiento básico sobre la organización del genoma canino. Los rasgos complejos han dejado de plantear retos insuperables. Y hemos comenzado a descifrar las instrucciones genéticas que dan lugar a la variabilidad en el tamaño y forma corporales, e incluso algunas conductas asociadas a la ejecución y desenvolvimiento.

No nos cabe la menor duda de que, en los próximos años, asistiremos a un desarrollo acelerado de la cartografía genética de las enfermedades. En perros, la base genética del cáncer, la cardiopatía, la displasia de cadera y las alteraciones de la visión y oído ha sido objeto de un análisis profundo. Los estudios de asociación del genoma completo sustituirán con toda probabilidad a los estudios de ligamiento, basados en familias, como enfoque para descubrir los genes asociados no sólo con el desarrollo y progresión de la enfermedad, sino también con la morfología y el comportamiento.

¿Qué utilidad tendrá esa nueva información para la comunidad científica y los amigos de los perros? El cartografiado de los genes de las enfermedades habrá de instar la elaboración de tests genéticos, mientras refina los programas de mejora. Ciertos rasgos —tamaño corporal o color del pelaje— se seleccionarán sin dificultad, pues conocemos los mecanismos genéticos subyacentes y, a buen seguro, contaremos con los tests genéticos en cuanto se publiquen los resultados. Por último, los genéticos caninos tendrán la oportunidad de conocer los genes que determinan el comportamiento específico de cada raza; verbigracia, ¿por qué los perros pointer señalan la presa y los perros pastores dirigen el rebaño?

Quizá no lleguemos a entender la razón de que, entre todos los mamíferos, el perro se ha convertido en el “mejor amigo” del hombre. El perro doméstico nos ofrece lealtad, amistad y compañía. Buscamos su aprobación; lo acogemos en nuestro hogar, a menudo como un miembro más de la familia. Nos regocijamos con sus victorias y lloramos su muerte; algunos como lo harían con sus propios hijos. ¿Son los factores genéticos caninos, humanos o ambos, los que determinan esa relación?

Seguramente ninguno de los estudios presentados aquí responderá tal cuestión, y quizá sea mejor así. Los proyectos comparativos entre el genoma humano y el canino se idearon con el fin de conocer nuestras semejanzas y diferencias. Tal vez los genéticos deban contentarse en alcanzar ese objetivo y dejar para otros campos del conocimiento el estudio de la aprobación, la adoración y la lealtad.

Bibliografía complementaria

INTERACTION BETWEEN THE X CHROMOSOME AND AN AUTOSOME REGULATES SIZE SEXUAL DIMORPHISM IN PORTUGUESE WATER DOGS. K. Chase, D. F. Carrier, F. R. Adler, E. A. Ostrander y K. G. Lark en *Genome Research*, vol. 15, págs. 1820-1824; 2005.

GENOME SEQUENCE, COMPARATIVE ANALYSIS AND HAPLOTYPE STRUCTURE OF THE DOMESTIC DOG. K. Lindblad-Toh y col en *Nature*, vol. 438, págs. 803-819; 2005.

CANINE GENOMICS AND GENETICS: RUNNING WITH THE PACK. H. G. Parker y E. A. Ostrander en *PLoS Genetics*, vol. 1, n.º 5, pág. e58; 2005.

A SINGLE IGF1 ALLELE IS A MAJOR DETERMINANT OF SMALL SIZE IN DOGS. N. B. Sutter y col. en *Science*, vol. 316, págs. 112-115; 2007.