Marcadores genéticos asociados a un indicador de tolerancia al estrés por calor en vacas Holstein lactantes del sur de Sonora México

Ana Belen Proaño-Morales[1], Guillermo Luna-Nevárez[1], Juan F. Medrano[2], Milton G. Thomas[3], R. M. Enns[3], Scott E. Speidel[3], Ricardo Zamorano-Algandar[1], Miguel A. Sánchez-Castro[3], José C. Leyva-Corona[1] y Pablo Luna-Nevárez[1*]

[1]*Departamento de Ciencias Agronómicas y Veterinarias, Instituto Tecnológico de Sonora.Calle 5 de Febrero 818 Sur, Colonia Centro 85000. Ciudad Obregón, Sonora, México.*
[2]*Department of Animal Science, University of California, Davis, CA 95616, USA.*
[3]*Department of Animal Sciences, Colorado State University, Fort Collins, CO 80523, USA.*

Artículo recibido el 15 de diciembre de 2021 y aceptado el 20 de diciembre de 2021

Genetic markers associated with an indicator of heat stress tolerance in lactating Holstein cows from southern Sonora México.

Abstract

Heat stress greatly influences lactating Holstein cattle located in southern Sonora, Mexico, where the temperature-humidity index (THI) easily exceeds the thermal comfort threshold for cows (>72 THI units) most of the year. Despite these hot conditions, some dairy cows are able to maintain their milk production. Using a simple regression model, daily milk production as a function of THI per day was used to estimate an indicator of heat tolerance (IHT). The objective of the present study was to identify molecular markers associated with IHT in Holstein cows milked during the summer. The study included 676 cows from three dairy farms in the Yaqui Valley, Sonora, Mexico. An individual blood sample was collected and placed on FTA cards, from which DNA was extracted and used to genotype 179 SNP corresponding to 43 genes of the Prolactin and GH-IGF1 functional axis. Association analyses between SNP genotypes and IHT values were performed using a mixed-effects model for continuous variables. The model included IHT as a response variable, genotype and herd as fixed effects, sire as random effect, and days in milk as covariate. Two SNP, one within the prolactin receptor gene (PRL-R; rs135164815) and other one within the signal transducer and activator of transcription-4 gene (STAT4; rs110344022) were associated with IHT ($P < 0.01$). The least-squares means for the AA, AG, and GG genotypes of rs135164815 were 0.482 ± 0.06, 0.317 ± 0.04, and 0.201 ± 0.03 liters/day, respectively; whereas the least-squares means for the CC, CT, and TT genotypes of rs110344022 were 0.551 ± 0.05, 0.326 ± 0.04, and 0.123 ± 0.04 liters/day, respectively. In conclusion, two SNP belonging to the Prolactin and GH-IGF1 functional axes were found to be predictors of a heat tolerance indicator in lactating Holstein cows during summer warm months. These results provide evidence of a genetic basis associated with a favorable milk production performance in Holstein cows during summer.

Key words: heat stress, Holstein, prolactin, SNP.

Resumen

El estrés térmico influye en gran medida en el ganado Holstein lactante localizado en el sur de Sonora, México, donde el índice de temperatura-humedad (ITH) supera con facilidad el umbral de confort térmico de

*Autor de correspondencia
Email: pluna@itson.edu.mx; pluna.nevarez@gmail.com
ISSN 2594-0384 (Electrónica)
DOI: https://doi.org.1033154/rlrn.2021.02.03

las vacas (>72 unidades de ITH) la mayor parte del año. A pesar de estas condiciones de calor, algunas vacas lecheras son capaces de mantener su producción de leche. Mediante un modelo de regresión simple, se utilizó la producción diaria de leche en función del ITH por día para estimar un indicador de tolerancia al calor (ITC). El objetivo del presente estudio fue identificar marcadores moleculares asociados al ITC en vacas Holstein ordeñadas durante el verano. El estudio incluyó 676 vacas de tres establos lecheros del Valle del Yaqui, Sonora, México. Se recolectó una muestra individual de sangre y se colocó en tarjetas FTA, de las cuales se extrajo el ADN el cual se utilizó para genotipar 179 SNP correspondientes a 43 genes de los ejes funcionales de la Prolactina y GH-IGF1. Los análisis de asociación entre los genotipos de los SNP y los valores del ITC se realizaron utilizando un modelo de efectos mixtos para variables continuas. El modelo incluyó el ITC como variable de respuesta, el genotipo y el establo como efectos fijos, el padre como efecto aleatorio y los días en leche como covariable. Dos SNP, uno dentro del gen del receptor de prolactina (RPRL; rs135164815) y otro dentro del gen del transductor de señales y activador de la transcripción-4 (STAT4; rs110344022) se asociaron con el ITC ($P < 0.01$). Las medias de mínimos cuadrados para los genotipos AA, AG y GG del rs135164815 fueron de 0.482 ± 0.06, 0.317 ± 0.04 y 0.201 ± 0.03 litros/día, respectivamente; mientras que las medias de mínimos cuadrados para los genotipos CC, CT y TT del rs110344022 fueron de 0.551 ± 0.05, 0.326 ± 0.04 y 0.123 ± 0.04 litros/día, respectivamente. En conclusión, dos SNP pertenecientes a los ejes funcionales de Prolactina y GH-IGF1 resultaron ser predictores del ITC en vacas Holstein lactantes durante los meses de estrés térmico de verano. Dichos resultados proporcionan evidencia de una base genética asociada con el rendimiento favorable de producción de leche en vacas Holstein durante el verano.

Palabras claves: Estrés por calor, genotipos, Holstein, Prolactina, SNP.

Introducción

Sonora el estado más grande en el noroeste de México y se caracteriza por una alta temperatura ambiental y un clima sub-tropical. Los establos lecheros de manejo intensivo se han desarrollado en esta región desde 1970. Tecnologías e instalaciones novedosas han sido requeridas para mantener la producción de leche y apoyar la rentabilidad de los productores. Aún y cuando los establos lecheros producen alrededor de 50 millones de litros de leche anualmente, ésta no es suficiente para abastecer el consumo de la creciente población de Sonora. Por lo tanto, grandes cantidades de leche en polvo son importadas del norte de México, principalmente de Chihuahua y Coahuila, para satisfacer los requerimientos nutritivos y necesidades esenciales de alimentación de la población Sonorense.

El Valle del Yaqui está localizado en el sur de Sonora, donde las condiciones medio-ambientales son únicas en esta región de México. Durante el verano, este valle está expuesto a períodos prolongados de alta temperatura ambiental y alta humedad relativa, lo cual favorece el estrés por calor. Cuando la temperatura ambiental se incrementa, las vacas dependen de medios evaporativos para mantenerse frescas (ej. sudoración y jadeo; Berman, 2006), debido a que los medios no-evaporativos son menos efectivos (ej. radiación, conducción y convección). Sin embargo, las condiciones de alta humedad comprometen los medios evaporativos (West, 2003). Por lo tanto, la identificación de vacas tolerantes al calor podría ser de gran utilidad para mejorar la producción leche a través de la selección genética; sin embargo, Collier *et al*. (2006), sugieren que los mecanismos genéticos de sensibilidad y tolerancia al estrés por calor deben ser identificados antes de tratar de mejorar la resistencia al calor de las vacas lecheras.

El eje de señalización de la prolactina ha sido propuesto como mediador de los efectos del estrés por calor sobre la fisiología de la vaca (Collier *et al*., 2008; DoAmaral *et al*., 2010). Este eje está compuesto por prolactina (PRL), receptor de la prolactina (PRL-R), una quinasa proteína-tirosina JAK2 y dos familias proteicas (ej. STAT1, 3, 5, y SOCS1, 2, 3). La prolactina, una hormona pituitaria multifuncional, fue originalmente identificada debido a su efecto sobre el desarrollo de la glándula mamaria y lactación.

En base a lo anterior, se propone la utilización de métodos moleculares para la identificación de genes pertenecientes al eje de señalización de la Prolactina que participen en la regulación de la respuesta al estrés por calor en ganado lechero.

Por lo tanto, nuestro objetivo fue el estudio de las

bases genéticas y moleculares de un indicador de termo-tolerancia en vacas de raza Holstein productora de leche manejadas bajo condiciones cálidas extremas. La hipótesis de este estudio establece que genes asociados al eje de señalización de la Prolactina son responsables de las adaptaciones térmicas en vacas lecheras expuestas a estrés por calor, y las cuales permiten la producción normal de leche.

Materiales y Métodos

Población experimental y manejo

El presente estudio incluyó un total de 676 vacas lactantes de la raza Holstein procedentes de tres establos lecheros del Valle del Yaqui, los cuales estaban libres de enfermedades infecciosas. Las vacas fueron alojadas en corrales abiertos con sombra y agua a libre acceso. Una ración mezclada fue proporcionada de acuerdo a los requerimientos establecidos por el NRC (2001) para vacas Holstein lactantes con peso de 650 kg y producción promedio de 30 kg/d de leche con composición de calidad promedio (ej. 3.5% de grasa y 3.2% de proteína cruda).

Las vacas recibieron enfriamiento artificial por medio de abanicos y rociadores de agua en la sala de espera de la ordeña. El programa de enfriamiento consistió en 4 series de baño (5 min) alternado con ventilación forzada (10 min) dos veces al día (07:00 y 17:00 horas). El sistema de enfriamiento estaba integrado por rociadores y abanicos eléctricos de ½ HP ubicados a 2.73 m del piso, los cuales permitieron empapar de agua el lomo de las vacas (~15 L por vaca/serie). Adicionalmente, las vacas recibieron enfriamiento en los corrales, a través de ventilación forzada más gotas de agua durante el día una vez que la temperatura del corral sobrepasaba los 38°C.

Producción de leche

Las vacas fueron ordeñadas dos veces al día (05:00 y 17:00 horas). Después de cada ordeño, la producción de leche fue medida utilizando un sistema electrónico (Metatron 21, Westfalia Surge, México, S.A. de C.V., Aguascalientes, MX). Con los valores de producción total de leche durante la lactancia, se calcularon los valores de producción promedio y producción promedio ajustada a 305 días.

Índice temperatura-humedad (ITH)

Se consultó la Red de Estaciones Agroclimáticas del Estado de Sonora disponibles en www.agroson.org.mx para recolectar información climática de estaciones cercanas a los tres establos lecheros usados en este estudio.

Se obtuvieron datos de temperatura ambiental (TA; °C) y humedad relativa (HR; %), estos datos fueron usados para calcular el índice de temperatura-humedad (ITH) (Hahn, 1999) de acuerdo a la siguiente fórmula: $ITH = 0.81\ TA + HR\ (TA - 14.4) + 46.4$

Basado en las unidades de ITH, el ambiente se clasificó como: Umbral de estrés (68 a 71 unidades), estrés medio-moderado (72-79 unidades), estrés moderado-severo (80-89 unidades) y estrés severo (90-98 unidades; Zimbelman *et al*., 2009).

Indicador de tolerancia al calor (ITC)

Se utilizó un modelo de regresión lineal simple para estimar un indicador de tolerancia al estrés por calor. El coeficiente de regresión (β1), el cual indica el cambio en la producción individual de leche de la vaca por unidad de cambio en el ITH, fue considerado como el indicador de termo-tolerancia. Por lo tanto, vacas con un valor positivo de β1 fueron clasificadas como tolerantes al estrés por calor, mientras que vacas con valor negativo de β1 fueron consideradas como no-tolerantes al estrés por calor.

Recolección de muestras de sangre para ADN

Las muestras sanguíneas de las vacas incluidas en el estudio fueron recolectadas previamente siguiendo los procedimientos descritos por Zamorano-Algandar *et al*. (2021). Se realizó una punción de la vena coccígea para obtener 1.0 ml de sangre y depositar de cinco a seis gotas en tarjetas *FTA-Cards*^{TM} (Fast technology for analysis of nucleic acids, por sus siglas en inglés) (GeneSeek).

Las tarjetas fueron enviadas vía aérea al Laboratorio Neogen / GeenSeek Inc., USA, en donde se realizó un protocolo convencional para la extracción de ADN.

Procedimiento para el genotipado de ADN

Genes pertenecientes a los ejes de señalización de la prolactina (PRL) y de la hormona de crecimiento-IGF1 (GH-IGF1) fueron re-secuenciados usando tecnologías Sanger y RNA-seq. Este grupo de genes

fueron analizados para desarrollar un panel de 180 tag SNP el cual fue utilizado para genotipar las vacas incluidas en el presente estudio. Para este propósito, el Laboratorio Neogen / GeenSeek Inc. utilizó una plataforma de arreglo de masas Sequenom para determinar el genotipo correspondiente a cada SNP, en cada una de las 676 muestras de ADN procedentes de igual número de vacas Holstein. El genotipado se desarrolló usando 25 ng/µl de ADN de cada vaca muestreada. El panel resultante de 180 SNP de genes pertenecientes a los ejes de señalización de la PRL y GH-IGF1 fue utilizado para el estudio genético asociativo.

Estudio asociativo fenotipo-genotipo

Medidas de tendencia central y dispersión fueron determinadas utilizando el procedimiento MEANS. Posteriormente, se realizó la prueba de equilibrio Hardy-Weinberg y se determinó la frecuencia del alelo menor (FAM > 10%) mediante el procedimiento PROC ALLELE (Sherman *et al.*, 2008). Se analizaron pruebas de normalidad de datos y homogeneidad de varianza mediante el procedimiento PROC UNIVARIATE. Se realizó un análisis de correlación entre las variables en estudio a través del procedimiento PROC CORR.

Se utilizó un modelo lineal mixto mediante PROC MIXED para comprobar si el genotipo de cada SNP en estudio resultó ser un efecto significativo.

El modelo estadístico se describe a continuación:

$$Y_{ijklmn} = \mu + A_i + B_j + C_k + D_l + e_{ijklm}$$

Dónde: Y_{ijklm}= valor fenotípico del carácter productivo, μ= media poblacional, A_i= efecto fijo del genotipo (*AA*, *Aa*, *aa*), B_j= efecto fijo del hato, C_m= covariable de días en lactancia, $D_{n=}$ efecto aleatorio del semental y e_{ijklm}= Error aleatorio.

Si el genotipo resultó ser una fuente de variación significativa ($P < 0.05$) en el análisis asociativo, se utilizó la opción PDIFF del procedimiento LSMEANS para generar las comparaciones entre medias para cada genotipo, incluyendo el ajuste Bonferroni (Weir, 2001). Además, se calculó el efecto de la substitución alélica (Falconer y Mackay, 1996), así como los efectos aditivos y de dominancia (Sherman *et al.*, 2008).

Todos los análisis fueron desarrollados utilizando el paquete estadístico SAS (Statistical Analysis System), versión 9.4 (SAS Inst. Inc., Cary, NC), que incluyó las herramientas de análisis genéticos y moleculares (Saxton *et al.*, 2004).

Resultados

Los valores promedio de los caracteres evaluados por vacas manejadas bajo estrés por calor se pueden apreciar en el cuadro 1. La producción promedio estimada de 6325.0 litros de leche refleja el potencial genético del ganado manejado en el Valle del Yaqui, Sonora, durante los meses de verano.

El cuadro 2 muestra las frecuencias alélicas y genotípicas de los dos marcadores encontrados en el presente estudio como asociados al indicador de termo-tolerancia, que se encuentran dentro de los genes PRLR (rs135164815) y STAT4 (110344022). Ambos marcadores cumplen con la condición de FAM > 0.10 por lo que se consideran útiles para ser incluidos en estudios de selección asistida por marcadores (SAM).

Las medias de mínimos cuadrados para los 2 marcadores o SNP previamente mencionados se observan en el cuadro 3. Los genotipos favorables fueron AA y CC para los SNP PRLR (rs135164815) y STAT4 (110344022), respectivamente.

Los efectos de substitución alélica se indican en el cuadro 4. Los 2 SNP que resultaron significativamente asociados al indicador de tolerancia al calor (ITC) muestran un valor positivo indicando una mejora en la producción de leche aún en presencia de un alto estrés térmico (ITH).

Discusión

Dentro de los sistemas de producción animal que más se han desarrollado actualmente se encuentran los establos de ganado bovino productor de leche, los cuales representan una industria de gran importancia por la generación de un producto básico para el consumo humano. Aún y cuando dichos establos han incorporado a través del tiempo diversas tecnologías para mejorar sus parámetros de producción, éstos se ven seriamente afectados durante los meses de verano, ya que se conjuntan en esta época dos factores ambientales adversos, que son las altas temperaturas y la elevada humedad ambiental, los cuales inducen la presencia de estrés calórico en el ganado y comprometen su habilidad para la producción de leche.

Cuadro 1. Valores promedio para rasgos fenotípicos ± EE evaluados en vacas Holstein manejadas bajo estrés por calor.

Característica	N	Mean +- EE
Días en leche (DIM)	676	300.1 ± 2.34
Producción de leche ajustada a 305 días	676	6325.0 ± 77.22
Edad	676	5.2 ± 0.09

Cuadro 2. Frecuencias alélicas y genotípicas de los SNP asociados al indicador de tolerancia al estrés por calor (ITC) en vacas Holstein..

SNP	Gen	Frecuencias Alélicas	Frecuencias Genotípicas
rs135164815	PRLR	A = 0.75 G = 0.25	AA = 0.56 AG = 0.37 GG = 0.07
rs110344022	STAT4	C = 0.32 T = 0.68	CC = 0.10 CT = 0.44 TT = 0.46

Cuadro 3. Medias de mínimos cuadrados ± EE entre genotipos para los SNP asociados al indicador de tolerancia al estrés por calor (ITC) en vacas Holstein.

Característica	SNP	N	Mínimos cuadrados significa ± SE			Prob
			AA	AG	GG	
HTI	rs135164815	676	0.482 ± 0.06a	0.317 ± 0.04 a	0.201 ± 0.03 b	<0.01
			CC	CT	TT	
HTI	rs110344022	676	0.551 ± 0.07a	0.326 ± 0.05 a	0.123 ± 0.05 b	<0.01

Cuadro 4. Efectos de sustitución de alelos y estimaciones de efectos fijos de aditivo y dominancia de genotipos favorables de SNP asociados al ITC en vacas Holstein con estrés por calor.

Alelo Favorable	Efecto Alélico de Sustitución			Efectos Fijos		
	Prob	Estimado	EE	Prob	Aditivo	Dominante
rs135164815 (A)	0.0068	0.18	0.01	0.0102	0.082	0.135
rs110344022 (C)	0.0094	0.21	0.02	0.0084	0.105	0.425

En base a lo anterior, el desempeño productivo del ganado bovino de leche está directamente afectado por factores climáticos de su entorno productivo, particularmente la temperatura ambiental, la humedad relativa, la radiación solar y la velocidad del viento, los que en su conjunto pueden comprometer el balance térmico del ganado (Arias *et al.*, 2008). Se ha reportado en el estado de Sonora, caracterizado por su clima cálido extremoso, que durante la época de verano hay una reducción de 25% en la producción lechera, debido a la dificultad de la vaca para adaptarse a condiciones climáticas de calor extremo. Se estima entonces que las pérdidas económicas en el verano (mayo a agosto) causadas por el estrés calórico en la vaca lechera, generan una reducción de ingresos de aproximadamente 45 millones de pesos al año. Sin embargo, aún bajo estas condiciones climáticas adversas, se ha observado que cierto grupo de vacas son capaces de mantener activos sus sistemas de eliminación de calor, por lo que su producción de leche no se afecta en forma significativa, lo cual se atribuye a posibles diferencias en su habilidad genética para resistir y/o tolerar el estrés calórico.

La respuesta fisiológica del ganado lechero bajo estrés calórico representa un eslabón de un

complejo sistema regulado por genes, donde el gen más importante que ha sido propuesto como mediador de los efectos fisiológicos del estrés calórico en las vacas es el de la prolactina (PRL), y el de su receptor (PRL-R; Collier *et al*., 2006; DoAmaral *et al*., 2010). De acuerdo con Mariasegaram *et al*. (2007), el gen PRL-R ha sido localizado en el cromosoma 20 del bovino, en una región cercana al gen Slick, el cual está asociado con la tolerancia al calor. Sin embargo, la prolactina participa dentro del eje funcional de la hormona del crecimiento (GH), y del factor de crecimiento insulínico (IGF-1), los cuales son positivamente regulados a través de familias de genes señaladores de traducción y activación de transcripción (STAT; DoAmaral *et al*., 2010), y de activadores de la biodisponibilidad del IGF-1 como las proteínas plasmáticas asociadas a la preñez (PAPPA; Luna-Nevárez *et al*., 2012).

En el presente estudio, dos SNP de los ejes PRL (gen PRLR, rs135164815) y GH/IGF1 (gen STAT4, rs110344022) resultaron ser predictores del indicador de tolerancia al calor (ITC), durante los meses de estrés térmico de verano en vacas Holstein lactantes. Dichos resultados proporcionan evidencia de la existencia de una base genética asociada a un favorable rendimiento de la lactancia bajo el aumento del ITH durante el verano. Ello se basa en la detección de dos marcadores moleculares con efecto significativo en el indicador de termo-tolerancia y producción de leche.

Debido a que un marcador molecular respalda su confiabilidad y valor predictivo en modelos estadísticos robustos y especializados, puede no ser fácil entender la funcionalidad de los mismos en el organismo animal. Por lo anterior, es necesaria la aplicación de técnicas moleculares que permitan constatar la expresión proteica de dichos genes como integrantes activos de un eje endócrino regulador de funciones específicas asociadas a la productividad animal. El eje endócrino de la hormona del crecimiento y del factor de crecimiento similar a la insulina (GH/IGF), que también interactúa con el de la prolactina (PRL), incluye una compleja interacción de diversas señales intracelulares cuya activación es indispensable para la transmisión del mensaje a nivel celular de todas las hormonas involucradas en dichos ejes metabólicos, y la consecuente expresión de diversas proteínas que finalmente regulan la producción de leche bajo condiciones climáticas que pueden ser o no favorables.

Hoy en día, aún y cuando las tecnologías existentes nos permiten la identificación de marcadores moleculares o SNP asociados a la producción de leche del ganado bovino, así como también a su resistencia y/o susceptibilidad al estrés calórico, existen escasos estudios sobre la validación de los mismos en regiones seriamente afectadas por las condiciones del estrés calórico que prevalecen durante el verano, como por ejemplo el sur de Sonora. Se requiere por lo tanto desarrollar modelos estadísticos apropiados para la validación de marcadores moleculares lo cual permitirá su aplicación práctica en la producción animal. Adicionalmente, el desarrollo de técnicas bioinformáticas novedosas ayuda a predecir la utilidad de dichos marcadores. El presente estudio emplea una metodología estadística efectiva que permitió la identificación de marcadores genéticos asociados a la termo-tolerancia y producción de leche en ganado bovino de la raza Holstein.

Un importante gen candidato identificado en este estudio como asociado al índice de tolerancia al calor (ITC), fue el receptor de la prolactina (PRLR). La relevancia del PRLR se debe a su papel en la producción de leche y la respuesta al estrés térmico (Collier *et al*., 2008, Lü *et al*., 2010). El SNP rs135164815 dentro del gen PRLR que se asoció con el ITC en nuestra investigación se localiza dentro del exón 2, posición 39,1 Mb en el cromosoma BTA20. Resultados similares fueron reportados por Zhang *et al*. (2008), quienes encontraron que SNP en los exones 3 y 7 del gen PRLR estaban asociados con la producción de leche en ganado Holstein expuesto a estrés por calor. Otros estudios reportan una mutación del gen PRLR en el exón 10 que se considera un candidato para el genotipo de pelo liso y la tolerancia al calor en el ganado Senepol (Slick gen; Mariasegaram *et al*., 2007).

Zhang *et al*. (2007), reportaron polimorfismos ubicados en el gen receptor de la prolactina, específicamente en los exones 3 (PRLRE3) y 7 (PRLRE7), como asociados en forma significativa con la producción de leche y porcentaje de grasa. Estos autores también encontraron una asociación significativa entre los genotipos combinados para ambas variables productivas por lo que sugieren que el gen PRLR podría ser un potencial marcador molecular de gran utilidad en la selección orientada hacia algunos de los caracteres de producción de

leche en ganado Holstein.

En otro estudio, Lü *et al*. (2011) también reportan que dos nuevos polimorfismos en el exón 10 del gen PRLR se encuentran asociados con rasgos de producción de leche, por lo que también son marcadores genéticos útiles en un programa de selección para el ganado lechero Holstein.

Por su parte, Vitala *et al*. (2006) también encontraron que dos polimorfismos del gen del PRLR (que causan las sustituciones aminoacídicas S18N y L186P), están claramente asociados con la producción de leche, el porcentaje de proteína y porcentaje de grasa en leche. Dichos resultados se obtuvieron en vacas lecheras de la raza Ayrshire finlandesa, información que concuerda con la obtenida en el presente estudio, particularmente en lo relativo a la producción de leche.

Otro gen candidato asociado a la producción de leche en ganado Holstein es el transductor de señales y activador de la transcripción (STAT), especialmente importante durante la lactancia. Se han descrito siete miembros diferentes de STAT que son STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b y STAT6 (Imada y Leonard, 2000), todos ellos involucrados en los procesos de proliferación y diferenciación alveolar en la glándula mamaria (Arum *et al*., 2015). En ganado Holstein expuesto a estrés por calor se ha observado una reducción en los niveles séricos de hormona de crecimiento (GH), al parecer mediada por la activación del gen STAT, lo cual conduce a una reducción en la producción de leche de las vacas afectas por el estrés térmico (Rhoads *et al*., 2010).

De acuerdo con resultados similares obtendios por Song (2013), polimorfismos de nucleótido simple del gen STAT4 podrían ser utilizados como marcadores genéticos para los rasgos de rendimiento de leche en vacas Holstein, debido a su efecto asociativo con la producción láctea. Estos resultados sugieren que el factor de transcripción STAT puede representar parte de una ruta común mediante la cual diferentes señales extracelulares convergen y se transducen intracelularmente para regular coordinadamente la función celular en la glándula mamaria (Khatib, 2009).

Conclusiones

Con base en los resultados del presente estudio se propone a los SNP de los genes PRLR y STAT4 como marcadores candidatos asociados a la tolerancia al estrés térmico en vacas Holstein, y consecuentemente con la producción de leche. Estos genes se considera que podrían ser útiles para ser incluidos en un programa de selección genética enfocado a mejorar la producción de leche en ganado manejado bajo condiciones de estrés térmico como las que prevalecen durante el verano en el sur de Sonora.

Referencias

Abecasis, G.R., Cherny, S.S., Cardon, L.R. 2001. The impact of genotyping error on family-based analysis of quantitative traits. Eur. J. Hum. Genet. 9:130–134.

Arun, S.J., Thomson, P.C., Sheehy, P.A., Khatkar, M.S., Raadsma, H.W., Williamson, P. 2015. Targeted Analysis Reveals an Important Role of JAK-STAT-SOCS Genes for Milk Production Traits in Australian Dairy Cattle. Front Genet. 6:342.

Avendaño-Reyes, L., Álvarez-Valenzuela, D., Correa-Calderón, A., Saucedo-Quintero, J.S., Rivera-Acuña, F., Verdugo-Zárate, F.J., Aréchiga-Flores, C.F., Robinson, H. 2007. Evaluación de un sistema de enfriamiento aplicado en el periodo seco de ganado lechero durante el verano. Téc. Pecu. Méx. 45(2):209-225.

Bauman, D. E. 2000. Regulation of nutrient partitioning during lactation: Homeostasis and homeorhesis revisited. Pages 311–328 in Ruminant Physiology, Digestion, Metabolism, Growth and Reproduction. Proceedings 9th International Symposium
on Ruminant Physiology. P. B. Cronje, ed. Commonwealth Agricultural Bureau International.

Berman, A. 2006. Extending the Potential of Evaporative Cooling for Heat-Stress Relief. J.Dairy Sci. 89:3817–3825.

Collier, R.J., Stiening, C.M., Pollard, B.C., VanBaale, M.J., Baumgard, L.H., Gentry, P.C., Coussens, P.M. 2006. Use of gene expression microarrays for evaluating environmental stress tolerance at the cellular level in cattle. J. Anim. Sci. 84(E.Suppl.):E1-E14.

Collier, R.J., Collier, J.L., Rhoads, R.P., Baumgard, L.H. 2008. Invited Review: Genes Involved in the Bovine Heat Stress Response. J. Dairy Sci. 91:445-454.

Corva, P.M., Mucci, N.C., Evans, K., Medrano, J.F. 2004. Diet effects on female reproduction in high growth (hg/hg) mice that are deficient in the Socs-2 gene. Reprod. Nutr. Dev. 44:303-312.

Dahl, G.E. 2008. A common mechanism among tissues and environments?. J. Anim. Sci. 86(Suppl.1):10-14.

Do Amaral, B.C., Connor, E.E., Tao, S., Hayen, J., Bubolz, J., Dahl, G.E. 2009. Heat-stress abatement during the dry period: Does cooling improve transition into lactation? J. Dairy Sci. 92: 5988-5999.

Do Amaral, B.C., Connor, E.E., Tao, S., Hayen, J., Bubolz, J., Dahl, G.E. 2010. Heat stress abatement during the dry period influences prolactin signaling in lymphocytes. Dom. Anim. Endo. 38:38-45.

Farber, C.R., Corva, P.M., Medrano, J.F. 2006. Genome-wide isolation of growth and obesity QTL using mouse speed congenic strains. BMC Genomics 7:102.

Horvat, S., Medrano, J.F. 2001. Lack of Socs2 expression causes the high-growth phenotype in mice. Genomics 72:209-212.

Luna-Nevarez, P., VanLeeuwen, D., Bailey, D.W., Enns, R.M., Soto-Navarro, S., Silver, G.A., Thomas, M.G. 2010. Relationships of body size and growth to reproductive performance in Brangus cattle managed in a Chihuahuan Desert beef production system. J. Anim. Sci. (J. Anim. Sci 88(5):1891-1904.

Luna-Nevarez, P., Rincon, G., Medrano, J.F., Riley, D.G., Chase Jr., C.C., VanLeeuwen, D., Silver, G.A., Thomas, M.G. 2010. Association of SNP genotypes in the GH/IGF endocrine axis to reproductive phenotypes in heifers of an Angus, Brahman, and Romosinuano diallele. J. Anim. Sci. (J. Anim. Sci 89(4):926-934).

Mariasegaram, M., Chase Jr., C.C., Chaparro, J.X., Olson, T.A., Brenneman, R.A., Niedz, R.P. 2007. The slick hair coat locus maps to chromosome 20 in Senepol-derived Cattle. Animal Genetics 38:54-59.

Rincon, G., Young, A.E., Bannasch, D.L., Medrano, J.F. 2007. Characterization of variation in the canine suppressor of cytokine signaling-2 (SOCS2) gene. Genet. Mol. Res. 28:144-151.

Rincon, G., Thomas, M.G., Medrano, J.F. 2007. SNP identification in genes involved in GH-IGF-I signaling on BTA5. Int. Plant Anim. Genome XV:P536.

Rincon, G., Farber, E.A., Farber, C.R., Nkrumah, J.D., Medrano, J.F. 2009. Polymorphisms in the STAT6 gene and their association with carcass traits in feedlot cattle. Anim. Genet. [Anim. Genet. 40(6):878-882].

Rhoads, M.L., Kim, J.W., Collier, R.J., Crooker, B.A., Boisclair, Y.R., Baumgard, L.H., Rhoads, R.P. 2010. Effects of heat stress and nutrition on lactating Holstein cows: II. Aspects of hepatic growth hormone responsiveness. J. Dairy Sci. 93:170-179.

Sherman, E.L., Nkrumah, J.D., Murdoch, B.M., Li, C., Wang, Z., Fu, A., Moore, S.S. 2008. Polymorphisms and haplotypes in the bovine neuropeptide Y, growth hormone receptor, ghrelin, insulin-like growth factor 2, and uncoupling proteins 2 and 3 genes and their associations with measures of growth, performance, feed efficiency, and carcass merit in beef cattle. J. Anim. Sci. 86:11-16.

Sonna, L.A., Fujita, J., Gaffin, S.L., Lilly, C.M. 2002. Molecular Biology of thermoregulation Invited Review: Effects of heat and cold stress on mammalian gene expression. J. Appl. Physiol. 92:1725-1742.

Viitala, S., Szyda, J., Blott, S., Schulman, N., Lidauer, M., Mäki-Tanila, A., Georges, M., Vilkki, J. 2006. The Role of the Bovine Growth Hormone Receptor and Prolactin Receptor Genes in Milk, Fat and Protein Production in Finnish Ayrshire Dairy Cattle. Genetics 173:2151-2164.

Weir, B.S. 2001. Forensics. Page 725 in Handbook of Statistical Genetics. D. J. Balding, M. Bishop, and C. Cannings Eds. John Wiley and Sons, LTD, New York, NY.

West, J.W. 2003. Effects of heat-stress on production in dairy cattle. J. Dairy Sci. 86:2131-2144.

Wheelock, J.B., Rhoads, R.P., VanBaale, M.J., Sanders, S.R., Baumgard, L.H. 2010. Effects of heat stress on energetic metabolism in lactating Holstein cows. J. Dairy Sci. doi:10.3168/jds.2009-2295

Wong, M.L., Islas-Trejo, A., Medrano, J.F. 2002. Structural characterization of the mouse high growth deletion and discovery of a novel fusion transcript between suppressor of cytokine signaling-2 (Socs-2) and viral encoded semaphorin receptor (Plexin C1). Gene 16:153-163..