
FALLA REPRODUCTIVA DE ORIGEN CITOGÉNÉTICO EN EL CERDO

D. A. F. Villagómez, Ph. D.

Centro de Biotecnología Animal, Rancho Cofradía, Universidad de Guadalajara Apartado Postal: 5-531
Guadalajara, Jalisco. e-mail: dvilla@maiz.cucba.udg.mx
Fax: 01 (379) 609-22

INTRODUCCION. Una de las aplicaciones más importantes en Medicina Veterinaria, y por ende en producción animal, del análisis citogenético, es en el diagnóstico y estudio de fallas reproductivas tanto del macho como de la hembra pie de cría. Aun más, estudios realizados en las diferentes especies domésticas y en el hombre, han demostrado la correlación de ciertas aberraciones cromosómicas con procesos patológicos del desarrollo así como de la reproducción.

La citogenética es el estudio de la estructura y propiedades de los cromosomas, el comportamiento cromosómico durante la división celular somática (mitosis) en crecimiento y desarrollo y división celular germinal (meiosis) en reproducción; la influencia cromosómica sobre el fenotipo y los factores que causan cambios cromosómicos (1).

La relación de aberraciones cromosómicas con mortalidad embrionaria, malformaciones, desarrollo sexual anormal, y fertilidad reducida en el cerdo, ha venido siendo documentada en las últimas tres décadas (2). Sin embargo, en México, por diferentes motivos, la aplicación del análisis citogenético en la producción animal ha sido muy pobre, aunque algunas investigaciones ya han señalado su importancia en el auxilio veterinario para el diagnóstico y eliminación temprana de animales con disturbios reproductivos (3, 4).

En la medida que el análisis cromosómico se extiende en los animales domésticos, como en el cerdo, queda cada vez más claro que hay una extensa patología cromosómica asociada principalmente con alteraciones de la fertilidad y de la diferenciación sexual, así como con mortalidad prenatal.

Una de las características de la porcicultura nacional son los niveles de importación tanto de vientres como de sementales genéticamente mejorados, a los cuales pocos o nulos controles de calidad reproductiva les son aplicados localmente; en esta presentación se intenta reseñar el conocimiento que se tiene sobre el papel que juegan las aberraciones cromosómicas en el desempeño reproductivo del cerdo, y resaltar la importancia del análisis citogenético como una medida de control de la calidad genética del pie de cría.

Aberraciones Numéricas de los Cromosomas, Muerte Prenatal e Infertilidad

La primera investigación del número cromosómico del cerdo fue realizada en 1913 por Wodsdelek, quien reportó un número diploide de 18 en la hembra y de 16 en el macho, con una fórmula sexual de XX - X0. Hance en 1917 indica la existencia de 40 cromosomas. Trabajos subsecuentes como los de: Krallinger en 1931; Bryden en 1933; Hillebrand en 1936, y Makino en 1944, observan un complemento sexual XY para el macho y XX para la hembra con una dotación cromosómica de 38 (5, 6).

Sin embargo, Kronacher en 1937, Sachs en 1954, Spalding y Berry en 1956, y Aparicio en 1960, señalan un número cromosómico de 40. Crew y Koller en 1939, Muldal en 1940, Clausen y Syverton en 1961, Giménez-Martín *et al.*, en 1962, Stone en 1963, y McConnell, *et al.*, en 1963, confirmaron definitivamente en número diploide de 38 cromosomas. Las diferencias numéricas del recuento de los cromosomas pueden ser atribuidas principalmente a la calidad de las técnicas empleadas en su preparación (6, 7, 8).

La composición cromosómica (cariotipo) normal de un individuo está dada por el set de cromosomas homólogos llamados también autosomas, y el par de cromosomas sexuales, cromosomas heterólogos, que en los animales mamíferos como el cerdo se conocen como cromosomas XY. El

número diploide ($2n$) de una especie animal está representada por el número de cromosomas en sus células somáticas, mientras que el estado haploide ($1n$) se observa en sus células germinales maduras o gametos (óvulos y espermatozoides).

En el caso del cerdo doméstico, el cariotipo normal está representado por un total de 18 pares de cromosomas homólogos (autosomas); un par de cromosomas sexuales, XY para el macho y XX para la hembra. De tal manera que variaciones en el número de cromosomas apartir del complemento normal, se consideran como aberraciones cromosómicas.

Estudios sobre muerte prenatal en cerdos han sugerido una mortalidad embrionaria cerca del 33% durante el transcurso del primer tercio de gestación. Asimismo, se ha sugerido que la presencia de anomalías cromosómicas pudiera explicar un tercio de la muerte embrionaria temprana (9).

Una incidencia de hasta el 10% de anomalías cromosómicas ha sido observado en embriones provenientes de cerdos normales y saludables. Así se ha mostrado la presencia de triploidía, esto es un número cromosómico $3n$ ($57,XXX$ ó $57,XXY$) en vez del diploide normal de $2n$ ($38,XX$ ó $38,XY$), con incidencia de 2.9% al 4.6% (9,10).

También se han observado embriones con composición cromosómica tetraploide ($4n$) o en combinaciones diploide/tetraploide ($2n/4n$). El hecho de que no se han reportado estos complementos cromosómicos en animales vivos, sugiere su asociación con muerte prenatal (9, 10).

La composición cromosómica triploide ($3n$), al parecer es el resultado anormal más común en los animales domésticos. Este tiene varias explicaciones citológicas, tal vez sea debido preferentemente a la fertilización de un óvulo diploide (diginia), o a dos contribuciones paternas (diandria) producto de una doble fertilización por dos espermias, conocido como dispermia (2).

Existen la presencia de aberraciones cromosómicas, que no involucran como las descritas, un set haploide (n) de cromosomas; estas son variaciones en el número cromosómico respecto a un par de cromosomas homólogos (v. gr. $2n+1/2n-1$), y/o a el par de cromosomas sexuales (v. gr. $2n X0/2n XXY$). A estas aberraciones cromosómicas se les llama aneuploidías, de las cuales las más conocidas son las trisomías ($2n+1$) y monosómicas ($2n-1$).

Se sabe que un cromosoma extra (trisomía) en general es menos deletéreo que un cromosoma menos (monosomía). Cuando involucran a un par de autosomas rara vez se encuentran después del nacimiento. Mas frecuentes son las aneuploidías que involucran al par de cromosomas sexuales (2).

Nes, (1968), Gustavsson, (1973), y Hare, (1980), han reportado casos de cerdas con anestro e infantilismo genital con cariotipo $37,X0$, similar al síndrome de Turner en el ser humano. Análogamente al síndrome Klinefelter en el hombre, se han comunicado casos de cerdos con cariotipo $39,XXY$, que presentan hipoplasia testicular, ausencia de espermatogénesis, micropene y útero (15)

Villagómez, (1984), reportó la presencia de cariotipos anormales en cerdas que presentaron anestro e infantilismo genital externo. El análisis citogenético reveló un cariotipo $38,XX/38,XY$ en una cerda híbrida (Landrace x York), y un cariotipo $38,XX/37,XO$ en una cerda raza pura (Landrace).

Diferentes estados de intersexualidad en el cerdo, han sido asociados a complementos cromosómicos anormales; casos de hermafroditismo verdadero o pseudohermafroditismo masculino, muestran cariotipos quiméricos $38,XX/38,XY$, o bien sea complementos $38,XY/39XXY$ (3).

Por otra parte se ha confirmado que la mayoría de los cerdos intersexo poseen un complemento cromosómico $38,XX$. Este cariotipo se ha encontrado tanto en hermafroditas verdaderos como en

pseudohermafroditas masculinos. Las gónadas están representadas, en los pseudohermafroditas masculinos, por testículos, los cuales carecen de espermatogénesis. En los hermafroditas verdaderos puede presentarse bien sea ovario y ovotestis, o bien la combinación de cualquiera de las dos con testículos, las vías genitales muestran una mezcla de rasgos de ambos sexos con prevalencia de los femeninos. El útero por lo regular está presente, lo más común es una apariencia externa femenina con el clítoris crecido, pudiendo haber escroto y una vagina hipoplásica (3).

Aberraciones Estructurales de los Cromosomas y Fertilidad Reducida

Existen diferentes tipos de cambio en la estructura y eventualmente cambio en la forma de los cromosomas. Aquí se pondrá énfasis en el tipo de rearreglo estructural cromosómico que más se ha reportado en el cerdo doméstico, asociado a problemas reproductivos en ambos sexos; las translocaciones recíprocas ocurren cuando dos cromosomas no homólogos intercambian segmentos distales.

Este tipo de aberración cromosómica ocurre de manera espontánea en las poblaciones animales. En el intercambio de segmentos cromosómicos pueden participar dos autosomas no homólogos, o un cromosoma sexual y un autosoma. Las primeras se conocen como translocaciones recíprocas autosomales, y a las últimas se les denomina de acuerdo al cromosoma sexual (X o Y) que participa en la translocación.

En el cerdo se han descrito solamente dos translocaciones recíprocas X-autosoma; la primera (Gustavsson, *et al.*, 1989) fue descrita como rcp (Xq+; 13q-), en una familia de cerdos de la raza Hampshire; y la segunda reportada por Villagómez *et al.*, (1991), como rcp (Xp+; 14q-) en una familia de cerdos de la raza Landrace (16, 17).

Al igual que las translocaciones que involucran el cromosoma X en el hombre, ambos reportes describen un estado de esterilidad para los machos portadores. Cortes histológicos de testículo muestran arresto meiótico, donde no hay progresión celular más allá de espermatozoides primarios (16, 17).

Contrastante con el número de translocaciones que involucran a los cromosomas sexuales, es la ocurrencia de translocaciones recíprocas entre autosomas; como puede observarse en la **tabla No. 1.**, éstas son mucho más frecuentes. El primer reporte de una aberración cromosómica, *v.gr.*, translocación, asociada a baja fertilidad en el cerdo fue en el año de 1964 por Henricson y Bäckström.

Dicha translocación, rcp (11p+; 15q-), fue observada en un verraco de la raza Landrace, el cual al ser cruzado con 21 cerdas produjo camadas con un promedio de 5 – 6 lechones. Mientras las mismas cerdas con otros machos normales, produjeron camadas con promedio de 12.7 lechones (C). Un historial de tamaño de la camada reducida, fue reportado por Bouters *et al.* (1974), en un verraco de la raza Landrace, el cual era portador de la translocación rcp (6p-; 15q+).

Una revisión individual de cada uno de los reportes de translocación recíproca en el cerdo, como se muestra en tabla No. 1, nos lleva a la conclusión de que la mayoría de estas aberraciones cromosómicas han sido encontradas en animales con fertilidad reducida en la forma de menor número de la camada o repetidoras. Este conocimiento ha llevado a que en países como Francia y Suecia, se hallan implementado evaluaciones citogenéticas en orden de descubrir posibles portadores de aberraciones cromosómicas en el pie de cría de su porcicultura (20, 21).

Se han calculado las pérdidas económicas posibles cuando se mantiene en la piara un verraco portador de una translocación; cuando se considera un grupo de 21 vientres, y una prolificidad reducida a cinco lechones, se puede llegar a tener pérdidas que representan la producción de 248 lechones (20).

Tabla No.1. Translocaciones Recíprocas Reportadas en el Cerdo Doméstico *

Translocación	Referencia	Translocación	Referencia
(1;6) (p13;q35) ^a	Locniskar et al. (1976)	(5;8) (q12;q27)	Gustavsson (1988)
(1;6) (p12Eq12q12p;12E12)	Yang et al. (1991)	(5;14) (q11;q11)	Popescu et al (1984)
(1;7) (q213;q24)	Gustavsson et al. (1988)	(6;14) (P11;q11) ^a	Madan et al. (1978)
(1;8) (p13;q27)	Gustavsson et al. (1983)	(6p+;15q-)	Bouters et al. (1974)
(1p-;11q+)	Tzocheva (1990)	(6;8) (q33;q26)	Bonneau et al (1991)
(1;11) (p23;q15)	Kuokkanen and Mäkinen (1988)	(6;15) (p15;q15)	Bonneau et al (1991)
(1;14) (q17;q21) ^a	Tarocco et al. (1987)	(7;11) (q21;q11)	Gustavsson y Settergren (1984)
(1;14) (p25;q15)	Gustavsson (1988)		Gustavsson et al. (1988)
(1;14) (q23;q21) ^a	Golisch et al. (1982)	(7;12) (q24;q15)	Kuokkanen y Mäkinen (1987)
(1;14) (q212;q22)	Zhang et al. (1991)	(7;13) (p13;q21)	Gustavsson et al. (1988)
(1;15) (p25;q13)	Kuokkanen and Mäkinen (1988)	(7q+;17q-)	Villagómez et al. (1991a)
(1;16) (q11;q11) ^a	Förster et al. (1981)	(9;11) (p24;q11) ^a	Gustavsson et al. (1983)
(1;17) (q21;q11)	Gustavsson (1988)	(11;15) (p15;q13) ^a	Henricson y Backstrom (1964)
(1q+;18q-)	Villagómez et al. (1991a)		Akesson y Henricson (1972)
(2;4) p17;q11)	Gustavsson et al.		Hageltorn, et al. (1973)
	(citado por Kuokkanen y Mäkinen, 1988)	(13;14) (q21;q27)	Hageltorn, et al. (1976)
(2;15;4) (p13;q26;p15)	Mäkinen et al. (1987)	(14;15) (q29;q24)	King et al (1981)
(3;7) (p15;p21) ^a	Popescu et al. (1983)	(15;16) (q26;q21)	Gustavsson y Jonsson (1991)
	Bahri et al (1984)	(16;17) (q23;q21) ^a	Gustavsson et al. (1988)
(4;13) (q25;q41)	Mäkinen y Remes (1986)	(X;13) (q24;q21)	Popescu y Boscher (1986)
(4;14) (p11;q11)	Popescu y Legault (1979)	(Xp+;14q-)	Gustavsson et al (1989)
	Bahri et al. (1984)		Villagómez et al. (1991b)
	Jaafar et al. (1989)		

^a Localización de la banda estimada de acuerdo con el estándar internacional (Committee for the Standardized Karyotype of the Domestic Pig, 1988).

* Tomado de; Riggs, P. K. *et al.*, Cytogenet Cell Genet 62: 110 – 116 (1993).

Se sabe a nivel citológico que el resultado de una translocación recíproca es la producción, por el animal portador, de gametos (óvulos o espermatozoides) con desbalances cromosómicos, lo que conlleva a productos embrionarios con cariotipos desbalanceados que pueden morir de manera temprana durante la gestación (22).

Más aun, se sabe que este tipo de gametos, con desbalances cromosómicos, tienen una capacidad normal de fertilización y su apariencia es indistinguible de gametos con composición cromosómica desbalanceada. De tal manera que los desbalances cromosómicos son observados como muerte embrionaria temprana. A esto se agrega el hecho de observarse, en el caso de los verracos, una figura seminal con características normales (23).

Eventualmente se ha reportado (Villagómez et al., 1995), el caso de un verraco portador de una translocación, rcp (7;17) (q26;q11), que además de producir camadas reducidas, mostró un incremento en el número de lechones que morían temprano posnatalmente. Algunos de estos lechones mostraron paladar hendido y defecto del septo ventricular, teniendo los lechones un cariotipo desbalanceado (monosómicos). El verraco de la raza Hampshire mostró características del semen normales. Análisis histopatológico de testículo mostró una estructura normal de los túbulos seminíferos (24).

Un verraco con características cualitativas de semen desviadas, pero histología testicular normal, fue estudiado (Villagómez, et al., 1995) citogenéticamente. El verraco con una trisomía terciaria producto de una translocación, rcp (7;17) (q26;q11), tuvo que ser sacrificado antes de intentar su reproducción debido a un problema adquirido en sus patas.

Comportamiento de Aberraciones Cromosómicas en Meiosis e Infertilidad en el Cerdo

Varios estudios citogenéticos han sido realizados en el cerdo con el propósito de conocer el comportamiento meiótico de aberraciones cromosómicas y su efecto en la fertilidad de los animales portadores (revisado por; Villagómez, 1993).

Este interés, en gran parte, viene de la advertencia tomada de estudios citológicos en el hombre y en el ratón de laboratorio. Es notorio el efecto negativo sobre la progresión de la gametogénesis, que tienen algunos tipos de aberraciones cromosómicas en los individuos portadores (27).

Un conocimiento no reciente es el hecho que en el hombre, translocaciones cromosómicas que involucran solamente autosomas, de manera análoga a translocaciones entre un autosoma y el cromosoma X o Y, conducen a esterilidad en el sexo masculino. Diferentes reportes se encuentran en la literatura en donde estados de oligospermia o azoospermia se asocian a translocaciones recíprocas en el hombre (27).

Aunque el efecto negativo de las aberraciones cromosómicas sobre la gametogénesis ha sido mejor descrito en el varón, se sabe que estas pudieran causar detrimento meiotico también en el caso de la mujer (27).

Se han argumentado dos mecanismos citológicos que pudieran explicar como, aquellos tipos de rearrreglos cromosómicos, conducen a arresto parcial o total de la gametogénesis (producción de óvulos o espermatozoides, según el sexo). Por una parte, se sugiere que el grado de no apareamiento (asinapsis) entre cromosomas homólogos, incluyendo las regiones de los cromosomas X - Y, es un prerrequisito para la progresión normal de la meiosis. Por otra parte, se sabe que durante la meiosis del sexo masculino, ocurre una inactivación del cromosoma X; de tal suerte que cualesquier interferencia de este mecanismo, debido a asociaciones de los productos cromosómicos translocados con el cromosoma X, se reflejaría negativamente en la gametogénesis (26).

Villagómez, et al., (1993), describió asinapsis cromosómica durante la meiosis en un verraco portador de una translocación recíproca, y mostrando una degeneración testicular adquirida.

Ha sido sugerido que en el cerdo (Gabriel-Robez, et al., 1988; Jaafaar, et al., 1989; Villagómez, 1993), opera un mecanismo de sinapsis no homóloga (heterosinapsis) entre los cromosomas involucrados en una translocación, que previene de alguna manera la pérdida espermatocitos debida a la posible asinapsis durante la división celular meiótica.

Bibliografía

1. Rönningen K. (1980). Future Prospects of Cytogenetics in Animal Breeding. Proceedings; 4th European Colloquium on Cytogenetics of Domestic Animals. Uppsala, Sweden.
2. Gustavsson I. (1980). Chromosome aberrations and their influence on the reproductive performance of domestic animals- a review. Z. Tierzüchtg. Züchtgsbiol. 97: 176 - 195.
3. Villagómez D. A. F. (1984) Análisis Citogenético en Cerdos con Problemas Reproductivos. Tesis profesional; Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.
4. Ayala-Valdovinos, M. A. (1997). Estudios Citogenético y Anatomopatológico del Síndrome Freemartin en Bovinos (*Bos taurus*). Tesis Profesional; División de Ciencias Veterinarias, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.
5. Johnston, E. F.; Zeller, J. H. and Cantwell, G. (1958). Sex Anomalies in Swine. J. Heredity 49: 255 - 261.
6. McConnell J., Fechheimer, N. S. and Gilmore, L. O. (1963). Somatic Chromosomes of the domestic Pig. J. Animal Sci. 22: 374 - 379.
7. Hansen, K. M. (1972). The karyotype of the pig (*Sus scrofa domestica*), identified by quinacrine mustard staining and fluorescence microscopy. Cytogenetics 11: 286 - 294.
8. Stone, L. E. A. (1963). Chromosome analysis of the domestic pig (*sus scrofa*) utilizing a peripheral blood culture technique. Can. J. Genet. Cytol. 5: 38 - 42.

9. McFeely, R. A. (1967). Chromosome Abnormalities in Early Embryos of the Pig. *J. Reprod. Fert.* 13: 579 - 581.
10. Long, S. E. and Williams, C. V. (1982). A comparison of the chromosome complement of inner cell mass and trophoblast cells in day- 10 pig embryos. *J. Reprod. Fer.* 66: 645 - 648.
11. Hare, W. C. D. (1980). *Cytogenetics in Current Therapy in Theriogenology*. Ed. Morrow, D. A. Saunders Company (Philadelphia).
12. Gustavsson, I. (1973). Chromosomal errors in the reproduction of the domestic pig. In *les accidents chromosomiques de la reproduction*. Brove, A. and Thibault, C. (Eds). Paris, Inserm.
13. Ness, N. (1968). Betydning av kromosoma-berrasjoner hos dyr. *Forskning og forsk i Lansbruket*. 19: 393 - 410
14. Bishop, M. W. A. (1972). Genetically Determined Abnormalities of the Reproductive System. *J. Reprod. Fert.* (Suppl) 15: 5.
15. Breeuwsma, A. J. (1968). A case of XXY sex chromosome constitution in an intersex pig. *J. Reprod. Fert.* 16: 119 -120.
16. Gustavsson, I., Switónsky, M. Iannzzi, L., Plöen, L. and Larsson, K. (1989). Banding studies and synaptonemal complex analysis of an X-autosome translocation in the domestic pig. *Cyrogenet Cell Genet* 0: 188 - 194.
17. Villagómez, D. A. F., Switonski, M. Singh, B., Fisher, K. R. S., Gustavsson, I., Basrur, P. K. (1991). Synaptonemal complex analysis of an X-autosome translocation - carrier in the domestic pig. *Genet. Sel. Evol.* 23: suppl. 1: 222 - 255.
18. Henricson, B. And Backstrom, L. (1964). Traslocation heterozygosity in a boar. *Hereditas* 52: 166 - 170.
19. Bouters, R., Boute, P., Spincemaille, J., Vandeplassche, M. (1994). The chromosomes of domestic animals: chromosomal abnormalities associates with reproductive disorders. *Vlaams Diergenesskd. Tijdschr.* 43: 85 -99.
20. Popescu, C. P., Bonneau, M., Tixier, M., Bahri, I., Boscher, J. (1984). Reciprocal translocations in pigs, their detection and consequences on animal performance and economic losses. *J. of Heredity.* 75: 448 - 452.
21. Gustavsson, I., Switónsky, M., Larsson, K., and Plöen, L. (1988). Chromosome banding studies and synaptonemal complex analysis of four reciprocal translocations in the domestic pig. *Hereditas.* 109: 169 - 184.
22. King, W. A., Gustavsson, I., Popescu, P., Linares, T. (1981) Gametic products transmitted by rep (13q-; 14q+) translocation heterozygous pigs, and resulting embryonic loss. *Hereditas* 95: 239 - 246.
23. Gustavsson, I., Switónsky, M., Larsson, K., Plöen, L., Höjer, K. (1988). Chromosome banding studies and synaptonemal complex analyses of four reciprocal tranlocations in the domestic pig. *Hereditas* 109: 169 - 184.
24. Villagómez, D. A. F., Gustavsson, I., Jönsson, L., and Plöen, L. (1995). Reciprocal chromosome translocation, rcp (7;17) (q26;q11), in a boar giving reduced litter size and increased rate of piglets dying in the early life. *Hereditas* 122: 257 - 267.
25. Villagómez, D. A. F., Gustavsson, I., and Plöen, L. (1995). Synaptonemal complex analysis in a boar with tertiary trisomy, product of a rcp (7;17) (q26;q11) translocation. *Hereditas* 122: 269 - 277.
26. Villagómez, D. A. F. (1993). *Synaptonemal Complex Analysis of Chromosome Translocations in pigs and cattle*, Ph. D. Thesis, Swedish University of Agriculture Sciences. Uppsala, Sweden.
27. Speed, R. M. (1989). Heterologous Pairing and Fertility in Humans, In: *Fertility and Chromosome Pairing: Recent Studies in Plants and Animals*. Gillies C. B. (Ed). CRC, Press, Inc. EUA.
28. Gabriel-Robez, O., Jaafar, H, Ratomponirina, C., Boscher, J., Bonneau, M., Popescu, C. P., and Rumpler, Y. (1988). Heterosynapsis in a heterozygous fertile boar carrier of a 3 : 7 translocation. *Chromosoma* 97: 26 - 32.
29. Jaafar, H. Gabriel-Robez, O., Ratomponirina, C., Boscher, J., Bonneau, M., Popescu, C. P., and Rumpler, Y. (1989). Analysis of synaptonemal complex in two fertile heterozygous boars, both carriers of a reciprocal translocation involving an acrocentric chromosome. *Cytogenet Cel Genet* 50: 220 - 225.