



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en

Veterinaria

Análisis de consanguinidad en perros utilizando datos genómicos

Inbreeding analysis in dogs using genomic data

Autor/es

Andrea Albajar Jordán

Director/es

Inmaculada Martín Burriel
Luis Varona Aguado

Facultad de Veterinaria

2025

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
1 INTRODUCCIÓN	3
1.1 Contexto General: Domesticación y formación de las razas	3
1.2 Consanguinidad	4
1.2.1 Definición y efectos	4
1.2.2 Consecuencias de la consanguinidad en perros	5
1.3 Métodos de medición de la consanguinidad	6
1.3.1 Análisis de pedigrí y coeficiente de consanguinidad	6
1.3.2 Regiones de homocigosidad (Runs of Homozygosity -ROH-)	6
2 OBJETIVOS	8
3 MATERIAL Y MÉTODOS	9
3.1 Datos genómicos disponibles	9
3.2 Detección de Segmentos de Homocigosidad (Runs of Homozygosity -ROH-)	10
3.3 Cálculo del coeficiente de consanguinidad genómica (FROH)	11
3.4 Análisis por cromosoma y anotación funcional	11
3.5 Uso de herramientas de Inteligencia Artificial en la elaboración del trabajo.	12
4 RESULTADOS	13
4.1 Identificación de ROH en los individuos analizados	13
4.2 Comparación de la carga de ROH entre razas	14
4.3 Estimación del coeficiente de consanguinidad genómica (FROH)	16
4.4 Distribución de ROH por longitud	17
4.5 Distribución FROH por cromosoma	18
4.6 Regiones de consanguinidad comunes (Islas ROH)	19
5 CONCLUSIONES	25
6 VALORACIÓN PERSONAL	27
7 REFERENCIAS	28
8 ANEXO	30

RESUMEN

Las razas caninas proceden de la domesticación en el Paleolítico Superior y han sufrido procesos de diferenciación, cuellos de botella y selección por características diversas que han generado una inmensa variabilidad que se manifiesta en el gran número y diversidad de razas. Sin embargo, muchas de estas razas tienen un censo pequeño y su manejo genético facilita la aparición de consanguinidad. La consanguinidad es el resultado de la reproducción entre individuos emparentados, lo que incrementa la homocigosidad y la probabilidad de que alelos idénticos por descendencia, que son copias idénticas de un alelo procedente de un ancestro común a ambos padres, se encuentren en un mismo locus. Además, la consanguinidad se asocia con el aumento de enfermedades hereditarias, la reducción de la longevidad, problemas reproductivos y compromete la capacidad adaptativa de las poblaciones.

La consanguinidad se ha estudiado tradicionalmente a partir de la información genealógica, pero la disponibilidad de información molecular permite abordar el estudio de la consanguinidad mediante la detección de segmentos de homocigosidad (ROH) presentes en los individuos. Los ROH largos indican consanguinidad más reciente, mientras que los ROH cortos se asocian con consanguinidad ancestral.

En este trabajo se han analizado los segmentos ROH de 48 animales de cuatro razas caninas (Border Collie -30 individuos-, Pastor Australiano -7-, Bichón Maltés -5- y Labrador Retriever -6-). Para ello se ha utilizado el paquete informático detectRUNS. Con la limitación del tamaño de muestra disponible, los resultados han permitido concluir que la raza más consanguínea fue el Pastor Australiano. Por otra parte, se han detectado individuos con evidencias de consanguinidad reciente. Además, la distribución de los segmentos de homocigosidad fue heterogénea a lo largo del genoma autosómico y entre los genes presentes en las regiones del genoma con mayor porcentaje de homocigosidad se pueden destacar los siguientes genes: *NRP1*, *KIF5B*, *CADM4*, *ITSN2*, *UCP1*, *NPR2*, *SQSTM1*, *OR13E1*, *OR13J1*, *OR13C11C*, *TCAR1*, *ADAMTS12*, *ANGPT1* y *RSPO2*.

ABSTRACT

Domestic dog breeds originated from domestication events during the Upper Paleolithic and have since undergone extensive differentiation, population bottlenecks, and artificial selection for various traits. These processes have resulted in a high degree of variability, manifested in the large number and diversity of existing breeds. However, many breeds are characterized by small population sizes and breeding practices that often promote inbreeding. Inbreeding, defined as the mating of genetically related individuals, increases homozygosity and the likelihood of alleles identical by descent -copies of the same allele inherited from a common ancestor- occurring at the same locus. It is associated with negative consequences such as increased prevalence of hereditary disorders, reduced longevity, reproductive issues, and diminished adaptive potential in populations.

Traditionally, inbreeding has been assessed through pedigree analysis; however, the availability of molecular data now enables more accurate evaluation using runs of homozygosity (ROH). Long ROH segments are indicative of recent inbreeding, while shorter segments reflect more ancient events.

This study analyzed ROH patterns in 48 individuals from four dog breeds (Border Collie -30- individuals, Australian Shepherd -7-, Maltese -5- y Labrador Retriever -6-) using the detectRUNS software package. Despite the limited sample size, findings indicate that the Australian Shepherd exhibited the highest levels of inbreeding. Moreover, several individuals showed evidence of recent inbreeding. The distribution of ROH across the autosomal genome was heterogeneous. Notably, several genes were located in genomic regions with a high frequency of homozygosity, including *NRP1*, *KIF5B*, *CADM4*, *ITSN2*, *UCP1*, *NPR2*, *SQSTM1*, *OR13E1*, *OR13J1*, *OR13C11C*, *TCAR1*, *ADAMTS12*, *ANGPT1*, and *RSPO2*.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Contexto General: Domesticación y formación de las razas

El perro (*Canis lupus familiaris*) es la primera especie domesticada por el ser humano y constituye uno de los ejemplos más claros del impacto de la selección artificial en la evolución de una especie. Se estima que la domesticación comenzó de manera incipiente durante el Paleolítico Superior, hace unos 35.000 años, a partir de poblaciones de lobos que interactuaban con grupos humanos cazadores-recolectores (Galibert et al., 2011).

Los primeros vestigios de domesticación aparecen en torno a los 14.000 años antes de nuestra era, en un proceso denominado protodomesticación, donde la relación perro-humano todavía no estaba consolidada, pero comenzaban a seleccionarse individuos con rasgos de docilidad, menor agresividad y capacidad de interacción con las comunidades humanas.

Durante milenios, la domesticación fue moldeada tanto por procesos inconscientes como por una selección dirigida hacia características funcionales. En la Edad Media y el Renacimiento este proceso se intensificó, dando origen a razas especializadas para actividades concretas como la caza, el pastoreo, la guardia o la compañía (Figura 1). En los siglos XIX y XX, con el auge de las sociedades cinológicas y los libros genealógicos cerrados, se consolidó la estructura moderna de las razas. Hoy en día se reconocen más de 400 razas caninas en el mundo, clasificadas por organizaciones internacionales como la *Fédération Cynologique Internationale* (FCI), el *American Kennel Club* (AKC) y la *Société Centrale Canine* (SCC).

La domesticación y la intensa selección artificial ejercida por el ser humano han generado en los perros una variabilidad fenotípica sin precedentes en el reino animal. Ejemplos ilustrativos son las diferencias extremas en tamaño corporal, que van desde el Chihuahua hasta el Gran Danés o el San Bernardo, con diferencias de hasta 100 veces en masa corporal. Asimismo, el comportamiento ha sido objeto de una fuerte presión selectiva, produciendo razas con aptitudes específicas para el trabajo con el hombre, como el Border Collie para el pastoreo o el Labrador Retriever para la asistencia y la caza.

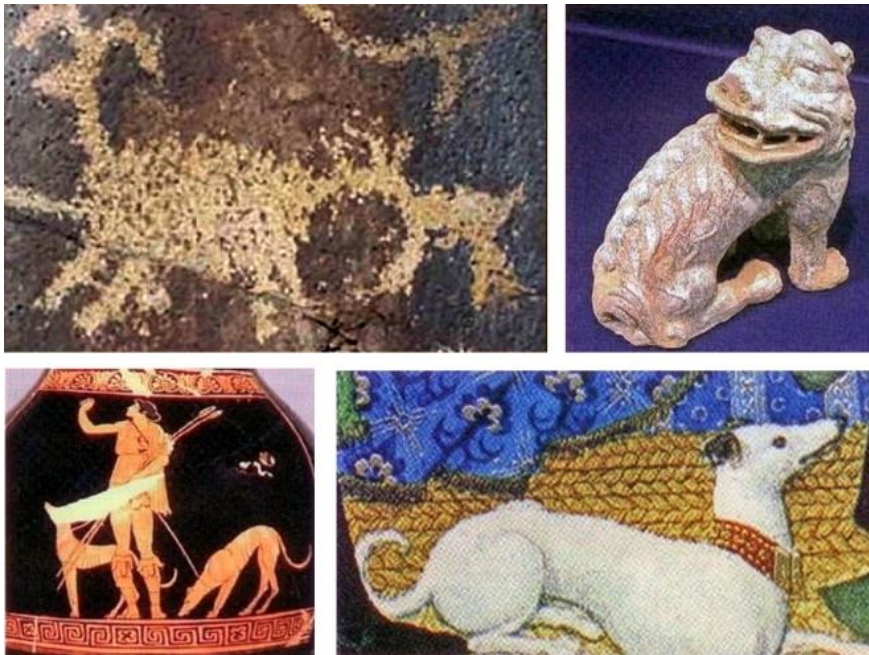


Figura 1. Ilustraciones de perros a lo largo de la historia de la humanidad. Esquina superior izquierda: Cañón Renegado, California, alrededor del 4000 a. C. Esquina superior derecha: Perro de Fo, estatuilla policromada china, alrededor del 960-1000 a. C. Galería Burchard. Esquina inferior izquierda: Diosa Artemisa, enócoe griega. Procedente de Atenas, alrededor del 450 a. C., Museo del Louvre. Esquina inferior derecha: «Horas muy ricas del duque de Berry, enero», detalles. Hermanos Limbourg, 1416. (Galibert et al., 2011)

Un estudio molecular mediante ADN mitocondrial y genómico (Galibert et al., 2011) ha permitido rastrear el origen de la domesticación hasta Oriente Medio y comprender los procesos de selección que moldearon a las razas actuales. Estos análisis también permiten identificar huellas genéticas de domesticación y selección, fundamentales para entender cómo la selección artificial ha afectado la diversidad genética y la salud poblacional.

1.2 Consanguinidad

1.2.1 Definición y efectos

La consanguinidad es el resultado de la reproducción entre individuos emparentados, lo que incrementa la homocigosidad y la probabilidad de que alelos idénticos por descendencia se encuentren en un mismo locus (Ceballos et al., 2018). Se denominan alelos idénticos por descendencia a las copias idénticas de un alelo procedente de un ancestro común a ambos padres. Este fenómeno puede favorecer la expresión de alelos recesivos deletéreos, aumentando la frecuencia de enfermedades hereditarias y reduciendo la aptitud biológica. Este último efecto se conoce como depresión endogámica (Falconer y Mackay, 2006).

En el caso de los perros, un estudio sobre la evaluación genética de la diversidad (Mabunda et al., 2022) afirma que, aunque la consanguinidad puede ocurrir de forma natural en poblaciones pequeñas o aisladas, en el perro doméstico se ve intensificada por la cría selectiva. Las razas caninas actuales se han formado a partir de un número reducido de fundadores (Bannasch et al., 2021) y bajo cuellos de botella demográficos asociados a guerras, epidemias o reducciones poblacionales. Con la introducción de los libros genealógicos cerrados, la variabilidad genética disponible se redujo aún más. Además, el fenómeno del “padre popular” que ha sido una de las prácticas más dañinas, ya que difunde rápidamente genes deseables, pero también mutaciones recesivas deletéreas (Leroy, 2011). Estas prácticas, dirigidas a fijar características deseables de morfología o comportamiento, han generado un importante aumento de la endogamia en muchas razas.

1.2.2 Consecuencias de la consanguinidad en perros

Los efectos negativos de la consanguinidad en perros han sido ampliamente documentados (Mabunda et al., 2022; Bannasch et al., 2021; Yordy et al., 2020; Sams y Boyko, 2019). Entre los principales destacan:

- Aumento de enfermedades hereditarias: como la displasia de cadera, epilepsia idiopática, cardiopatías congénitas o trastornos inmunológicos. La acumulación de regiones homocigóticas puede favorecer la expresión de mutaciones recesivas que permanecían en estado heterocigoto en poblaciones más diversas.
- Reducción de la longevidad: perros de raza pura tienen menor esperanza de vida que los mestizos, debido a la mayor carga genética recesiva y menor variabilidad genética.
- Problemas reproductivos: la consanguinidad reduce la fertilidad, el número de crías por camada y la supervivencia neonatal.
- Disminución de la variabilidad genética: comprometiendo la capacidad adaptativa de las poblaciones frente a enfermedades emergentes o cambios ambientales, aumentando el riesgo de extinción funcional en condiciones adversas.

Por otra parte, la evidencia sugiere que la endogamia reciente (últimas generaciones) tiene un mayor impacto en parámetros de aptitud (fertilidad, supervivencia neonatal, longevidad) que la endogamia histórica (Yordy et al., 2020). Asimismo, se ha observado una correlación negativa entre el tamaño corporal y la esperanza de vida: razas grandes tienden a vivir menos que razas pequeñas, en parte debido a la acumulación de mutaciones deletéreas. Una posible causa de este fenómeno es que, en las razas grandes, el tamaño de la descendencia tiende a ser más alto, y, como consecuencias, es

probable que se reproduzcan menos hembras. Por lo tanto, se reduce el tamaño efectivo de la población y aumenta la endogamia.

1.3 Métodos de medición de la consanguinidad

1.3.1 Análisis de pedigrí y coeficiente de consanguinidad

Según Falconer y Mackay (2006) el coeficiente de consanguinidad (F) es la probabilidad de que dos alelos en un locus sean idénticos por descendencia. Tradicionalmente se estima mediante pedigríes, utilizando métodos tabulares o análisis de redes genealógicas.

En distintos estudios sobre la endogamia (Bannasch et al., 2021; Mabunda et al., 2022; Sams y Boyko, 2021) se afirma que si bien este enfoque ha sido útil en la gestión de razas, presenta importantes limitaciones:

- Los registros genealógicos pueden ser incompletos o contener errores.
- No permite identificar mutaciones nuevas ni cuantificar la variabilidad genética real.
- Asume generaciones constantes, lo que puede subestimar la verdadera endogamia.

A pesar de estas limitaciones, los pedigríes siguen siendo herramientas relevantes en programas de conservación genética, especialmente cuando no se dispone de información molecular.

1.3.2 Regiones de homocigosidad (Runs of Homozygosity -ROH-)

Las regiones de homocigosidad o Runs of Homozygosity (ROH) son bloques del genoma donde todos los polimorfismos genéticos son homocigotos (Ceballos et al., 2018). La aparición de estos segmentos se atribuye a procesos de consanguinidad, como se refleja en la Figura 2, ya que es extremadamente improbable que aparezcan tales segmentos por azar.

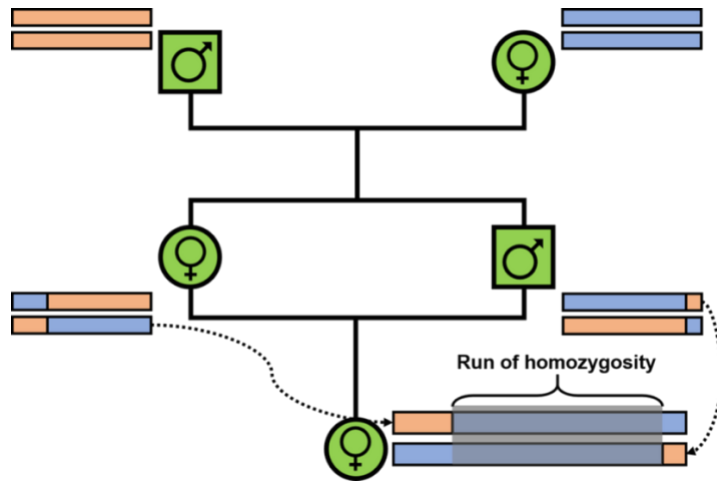


Figura 2. Generación de una región de homocigosidad a partir de un apareamiento consanguíneo.

Según su longitud, los ROH pueden clasificarse en:

- Cortos (<1 Mb): asociados a consanguinidad ancestral.
- Largos (1–5 Mb): derivados de apareamientos entre parientes cercanos.
- Muy largos (>5 Mb): indicativos de consanguinidad extrema (hermanos, padres-hijos).

El análisis de ROH requiere marcadores moleculares de alta densidad, principalmente SNPs obtenidos mediante arrays genómicos. Tras la publicación del genoma canino (Ostrander y Wayne, 2005), el desarrollo de SNP arrays de alta densidad permitió estudios de asociación a nivel genómico (GWAS), así como una caracterización precisa de la diversidad genética en perros (Barrientos, 2017). Además, un artículo sobre el genoma canino (Gorssen et al., 2021) afirma que, los ROH no solo permiten estimar la consanguinidad, sino que también se utilizan para detectar huellas de selección o regiones del genoma que contienen genes cuyas variantes han sido sometidas a procesos selectivos. Si una región genómica se encuentra en estado homocigótico en un alto porcentaje de individuos, esto puede deberse a un proceso de selección artificial que redujo la variabilidad en esa región.

2 OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es evaluar la consanguinidad individual en perros de distintas razas a partir de la información proporcionada por el Axiom Canine HD e identificar regiones genómicas asociadas a procesos de selección en estas poblaciones. Para alcanzarlo, se han planteado los siguientes objetivos específicos:

- Analizar los datos de genotipado de 48 perros de diferentes razas y condiciones, obtenidos mediante el array Axiom Canine HD, que incluye más de 700.000 SNPs.
- Describir la frecuencia y la distribución de los segmentos de homocigosidad (ROH) en cada individuo y raza.
- Localizar las regiones del genoma con una mayor frecuencia de ROH, denominadas islas ROH.
- Caracterizar dichas regiones mediante la identificación de los genes presentes en ellas.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo se han utilizado datos de un proyecto de investigación de la Universidad de Zaragoza, que dispone de genotipados con el Axiom Canine HD correspondientes a 48 perros de distintas razas, recopilados en el contexto del proyecto “LMP134_21 *Epilepsia idiopática canina: alteraciones cognitivo-conductuales, base genética, biomarcadores e implicación del microbiota intestinal en su desarrollo*”. El estudio cuenta con la aprobación de la Comisión Ética de Experimentación Animal de la Universidad de Zaragoza (PI67/21) y con el consentimiento informado de los propietarios de los animales.

Los individuos incluidos en el banco de ADN son clínicamente diversos y forman parte de un estudio más amplio centrado en la base genética de la epilepsia idiopática y la respuesta al tratamiento. Para el presente trabajo se seleccionaron únicamente las razas con mayor representación en la base de datos, priorizando además la inclusión de distintos tamaños corporales. En concreto se utilizaron individuos de las siguientes poblaciones:

- Border Collie: 30 ejemplares
- Pastor Australiano: 7 ejemplares
- Labrador Retriever: 6 ejemplares
- Bichón Maltés: 5 ejemplares

Estas razas se eligieron por disponer de un número suficiente de individuos, especialmente el Border Collie. No obstante, debe señalarse que el tamaño muestral es limitado, lo que representa una restricción metodológica que debe tenerse en cuenta en la interpretación de los resultados.

3.1 Datos genómicos disponibles

El análisis se basó en datos de genotipado obtenidos mediante el Axiom™ Canine HD Array (Applied Biosystems™ Axiom™ Canine HD Genotyping Array ,2025), que es una plataforma de alta densidad diseñada para estudios genómicos en perros. Este array permite la detección de más de 700.000 variantes o marcadores SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) distribuidas por todo el genoma, lo que facilita el análisis de homocigosidad y diversidad genética con alta resolución.

El Axiom Canine HD Genotyping Array fue desarrollado a partir de más de 50 razas caninas e integra marcadores heredados de chips anteriores -incluyendo variantes específicas de raza y funcionales-, así como nuevas variantes intergénicas (ARN largos no codificantes y miARN). En conjunto, proporciona

una herramienta robusta para programas de cría, estudios comparativos y análisis de enfermedades con interés veterinario y biomédico.

En este estudio se genotiparon 730.556 SNPs, de los cuales 708.782 se localizaron en los autosomas. Los marcadores situados en los cromosomas sexuales no fueron considerados en los análisis. Para garantizar la calidad y relevancia de los datos, se eliminaron los SNP con frecuencia alélica menor (MAF < 0,01), quedando finalmente 554.428 marcadores polimórficos distribuidos a lo largo del genoma.

La Figura 3 muestra la distribución de SNPs por cromosoma. Como era esperable, la densidad de marcadores es mayor en los cromosomas más largos, disminuyendo progresivamente en los de menor tamaño.

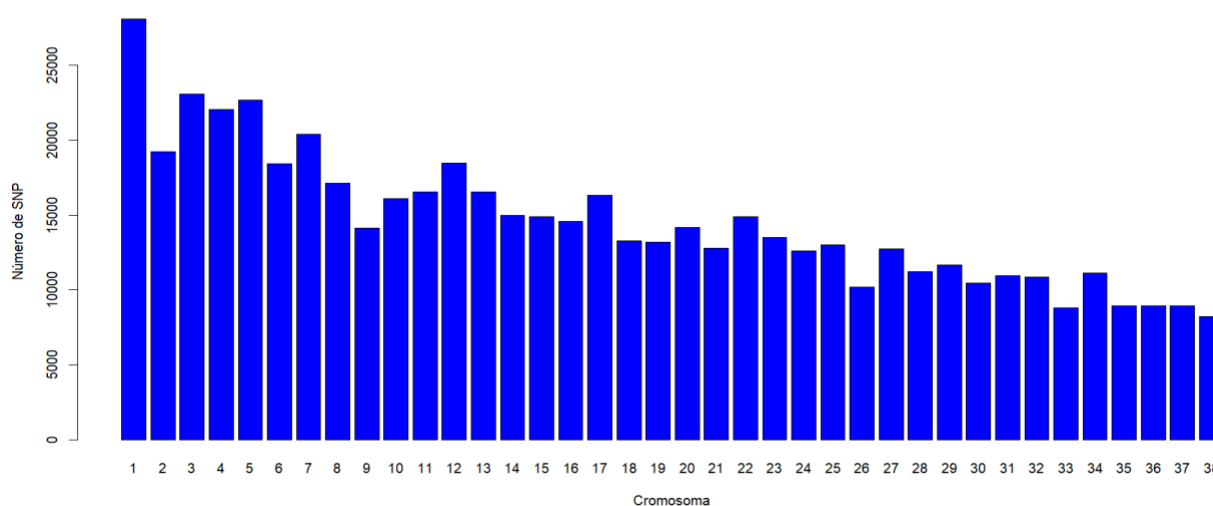


Figura 3. Distribución de los SNP por cromosoma.

3.2 Detección de Segmentos de Homocigosidad (Runs of Homozygosity - ROH-)

La detección de segmentos de homocigosidad (ROH) se realizó mediante el paquete estadístico DetectRUNS en su versión 0.9.6 (Biscarini et al., 2019), que se ejecuta dentro del software de análisis gráfico y estadístico R (Hornik & R Core Team, 2021). El paquete detectRUNS utiliza dos procedimientos para detectar segmentos de homocigosidad o ROH, uno basado en ventanas deslizantes y otro en la identificación de SNP consecutivos. El método en ventanas deslizantes es similar al implementado en el programa informático Plink (Purcell et al., 2007). Sin embargo, el método basado en la identificación de SNP consecutivos escanea el genoma SNP por SNP (Marras et al., 2015) y exige la definición de una serie de parámetros. En este caso, se han seguido las recomendaciones de Marras et al. (2015) y se han impuesto las siguientes restricciones:

- Espacio máximo entre SNP consecutivos (maxGap): 1.000.000 pares de bases.
- Longitud mínima del segmento (minLengthBps): 250.000 pares de bases.
- Número Mínimo de marcadores: 15 SNP.
- Número Máximo de genotipos opuestos: 0
- Número Máximo de genotipos faltantes: 1

Es decir, se le pide al paquete informático que identifique segmentos de homocigosidad –ROH-, de un tamaño mínimo de 15 SNP y que contengan al menos 250.000 pb. Además, permite tener un marcador faltante por ROH, debido a los errores de genotipado, y a partir de una distancia de 10^6 Mb se considera otro segmento ROH.

3.3 Cálculo del coeficiente de consanguinidad genómica (FROH)

A partir de los segmentos de homocigosidad detectados se realizó el cálculo de coeficientes de consanguinidad genómica (FROH) mediante la división de la longitud de los segmentos ROH presentes en cada individuo y la longitud del genoma autosómico cubierto por los marcadores SNP. Además del cálculo de la consanguinidad genómica global se calcularon las consanguinidades genómicas a partir de regiones de homocigosidad de tamaño superior a 2 y 4 Mb, con el objetivo de estimar el grado de consanguinidad reciente de cada individuo.

3.4 Análisis por cromosoma y anotación funcional

Por otra parte, se analizó la distribución de los ROH por cromosoma y raza con el objetivo de identificar regiones del genoma asociadas con ROH con una frecuencia muy alta (islas ROH). Estas regiones de interés se seleccionaron a partir del porcentaje de individuos que presentaban un ROH en esa zona determinada. Para el Bichon Maltés, Pastor Australiano y Labrador Retriever se han seleccionado las zonas que el 100% de los individuos presentaban ROH, debido a que el número de individuos disponibles era menor. Para el Border Collie se han seleccionado aquellas regiones del genoma en la que al menos el 75% de los individuos presenta un ROH. En esta raza se aplicó un criterio menos restrictivo debido al mayor tamaño muestral que permite utilizar este umbral más flexible manteniendo una elevada confianza en la relevancia de las regiones detectadas, ya que la probabilidad de que dichas coincidencias se deban al azar es menor que en razas con un número de individuos más limitado.

Una vez identificadas estas regiones, se identificaron los genes presentes en ellas utilizando la base de datos *Ensembl* (Dyer et al., 2025), que es una plataforma abierta que integra datos genómicos disponibles públicamente.

Finalmente, para explorar las posibles funciones de los genes identificados en las regiones de homocigosidad (ROH) comunes a todos los individuos de cada raza, se realizó un análisis de enriquecimiento funcional utilizando la plataforma Gene Ontology (Ashburner et al., 2000; The Gene Ontology Consortium, 2023; Thomas et al., 2022). El enriquecimiento se evaluó mediante el test exacto de Fisher, y se consideró una de las tres categorías principales de la ontología: procesos biológicos (Biological Process); las otras dos categorías son: función molecular (Molecular Function) y componente celular (Cellular Component). Con el fin de controlar el error derivado de los contrastes múltiples, se aplicó la corrección de la tasa de descubrimientos falsos (FDR), de modo que únicamente se consideraron significativos los términos con valores ajustados inferiores al umbral establecido.

3.5 Uso de herramientas de Inteligencia Artificial en la elaboración del trabajo.

Para la elaboración de este trabajo, a sugerencia de los directores del TFG, se ha utilizado inteligencia artificial (IA) generativa como apoyo en tareas de redacción, corrección lingüística y mejora del estilo. Las herramientas basadas en IA, como Chat GPT o Perplexity, han permitido reescribir fragmentos del texto para lograr una expresión más clara, coherente y precisa, respetando siempre el contenido original aportado por la autora.

4 RESULTADOS

4.1 Identificación de ROH en los individuos analizados

En total se identificaron 33.673 segmentos ROH entre los 48 perros analizados, con una media de 701,5 ROH por individuo (desviación típica: 260,7). Sin embargo, se observó una gran variabilidad individual (Figura 4). Algunos individuos presentaban alrededor de 250 ROH, mientras que otros superaban los 1.400 segmentos. Aun así, en la mayoría de los individuos se detectaron entre 450 y 900 ROH, mientras que un grupo reducido muestra valores inferiores a 400 ROH o superiores a 1000 ROH.

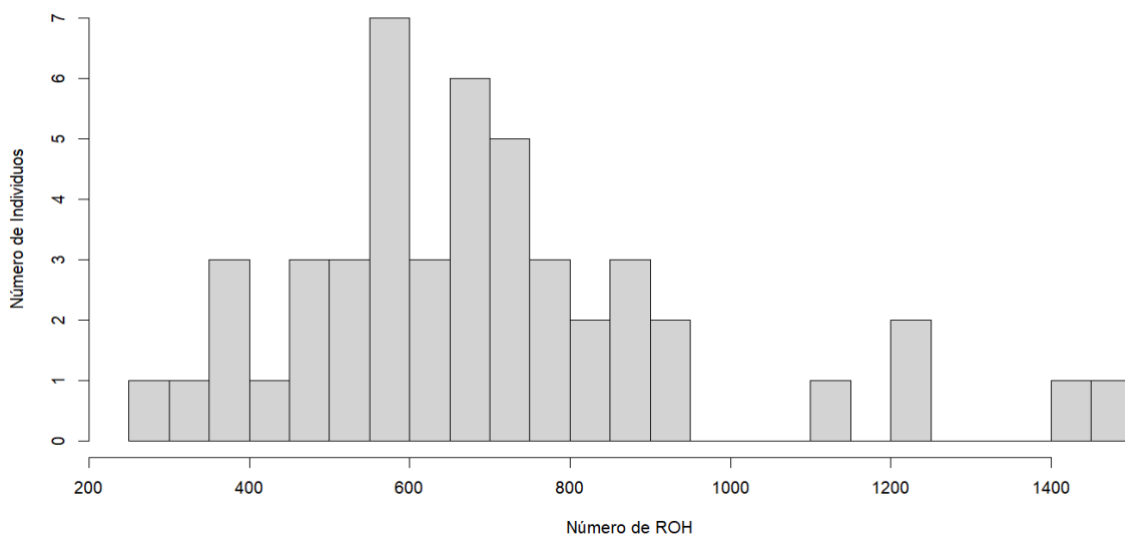


Figura 4. Distribución del número de ROH por individuo.

Este amplio rango refleja diferencias significativas en los niveles de consanguinidad, que podrían estar relacionadas con el origen, la historia reproductiva o la presión de selección ejercida dentro de cada raza. Dentro de una raza pura será difícil tener individuos con baja consanguinidad (Bannasch et al., 2021) ya que es común encontrar segmentos largos de ROH como consecuencia de los cuellos de botella y de la reproducción selectiva.

4.2 Comparación de la carga de ROH entre razas

En cuanto a la comparación entre razas, el Pastor Australiano muestra el mayor tamaño medio del genoma cubierto por ROH, lo que sugiere un mayor nivel de consanguinidad. Le siguen el Border Collie, el Labrador Retriever y, finalmente, el Bichón Maltés (Figura 5).

En el caso del Border Collie, a pesar de presentar una media algo menor, se observan algunos individuos con valores muy altos, que alcanzan los 1.500 Mb, que corresponden a los individuos que superaban los 1.400 ROH en la gráfica anterior. También se detectan individuos con una carga de ROH muy baja (<250 Mb), lo que refleja una alta variabilidad interna en esta raza.

En contraste, las otras razas analizadas (Labrador Retriever y Bichón Maltés) muestran valores más homogéneos, ya que la mayoría de los individuos se encuentran en 200 y 550 Mb.

Esta diferencia en la dispersión de los datos puede estar relacionada, al menos en parte, con el tamaño muestral, ya que el Border Collie es la única raza representada por un número elevado de individuos ($n = 30$), mientras que las demás poblaciones solo se dispusieron entre 5 y 7 ejemplares, lo que dificulta la detección de individuos con valores extremos.

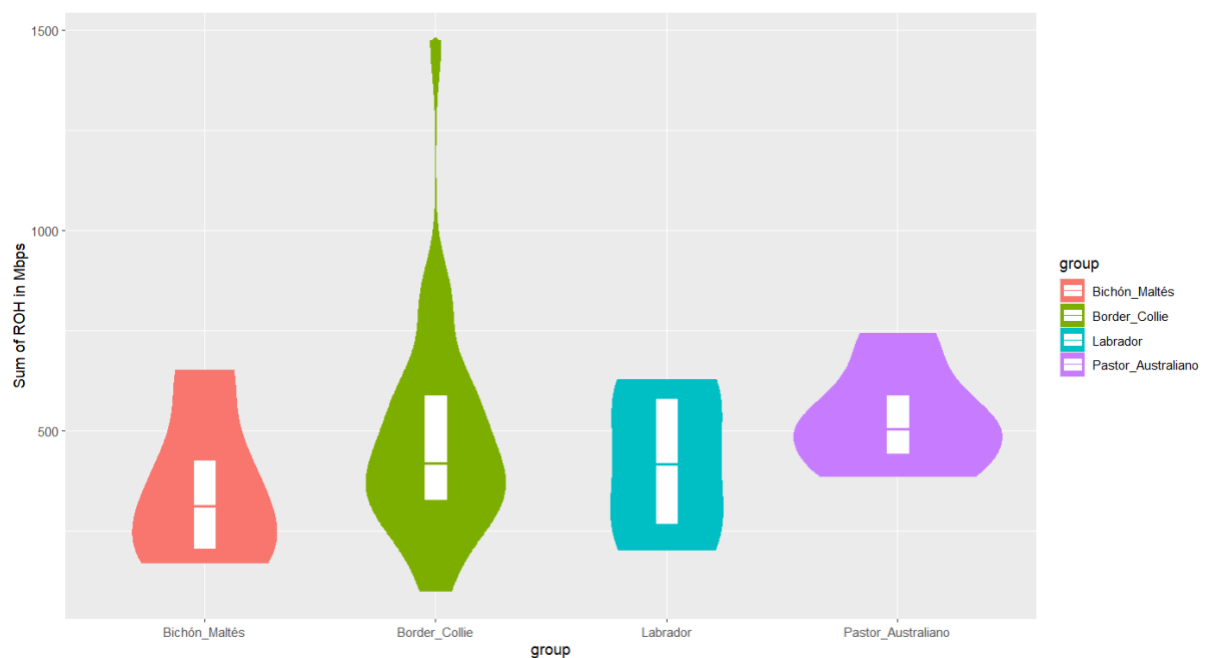


Figura 5. Suma del tamaño genómico cubierto por ROH en cada individuo, agrupado por raza.

También se estudió la distribución de ROH dentro del genoma para cada raza (Figura 6). En los primeros cromosomas hay un mayor porcentaje de segmentos ROH que en los últimos ya que son cromosomas más grandes. Sin embargo, en la raza Bichón Maltés el cromosoma que más porcentaje de ROH tiene es el cromosoma 11 y en el Pastor Australiano el 4.

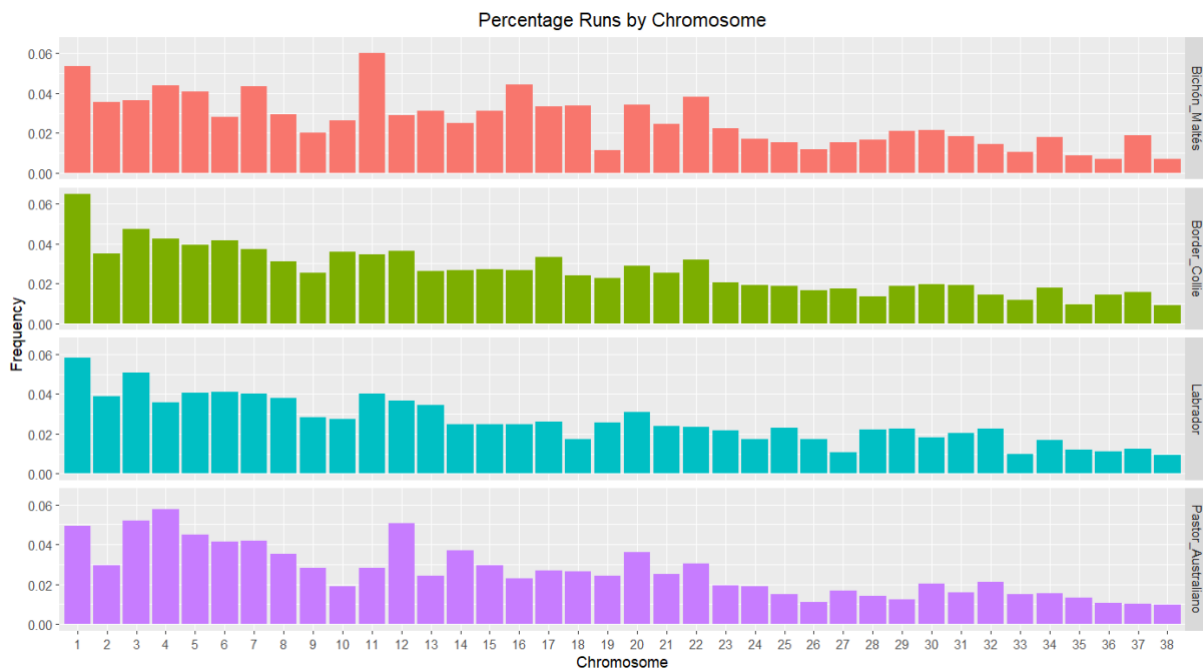


Figura 6. Distribución del porcentaje de ROH por cromosoma y raza.

4.3 Estimación del coeficiente de consanguinidad genómica (FROH)

El valor medio de FROH (porcentaje del genoma cubierto por ROH) (Tabla 1, Figura 7) fue también más elevado en el Pastor Australiano (23,9 %), seguido del Border Collie (21,7 %), Labrador Retriever (19,1 %) y Bichón Maltés (16,1 %).

En la distribución del FROH por raza (Figura 7) se observa que la raza Border Collie es la que más variedad de consanguinidad alberga, seguramente como consecuencia del mayor tamaño muestral y la oportunidad de capturar individuos extremos. Así, la mayoría de los individuos tienen un FROH entre el 16% y 27%, aunque aparece un individuo con menos del 5% y otro que alcanza hasta el 40%.

La raza Pastor Australiano presenta la mayor media de consanguinidad, ya que la mayoría de los individuos tienen consanguinidades superiores al 20% y la raza Bichón Maltés presenta la menor, con gran parte de los individuos muestreados por debajo del 20% de consanguinidad.

Tabla 1. Valores medios del coeficiente de consanguinidad genómica (FROH) y desviación típica en las cuatro razas analizadas.

	FROH	Desv. Típica
Bichón Maltés	0.161	0.088
Border Collie	0.217	0.120
Labrador Retriever	0.191	0.083
Pastor Australiano	0.239	0.057

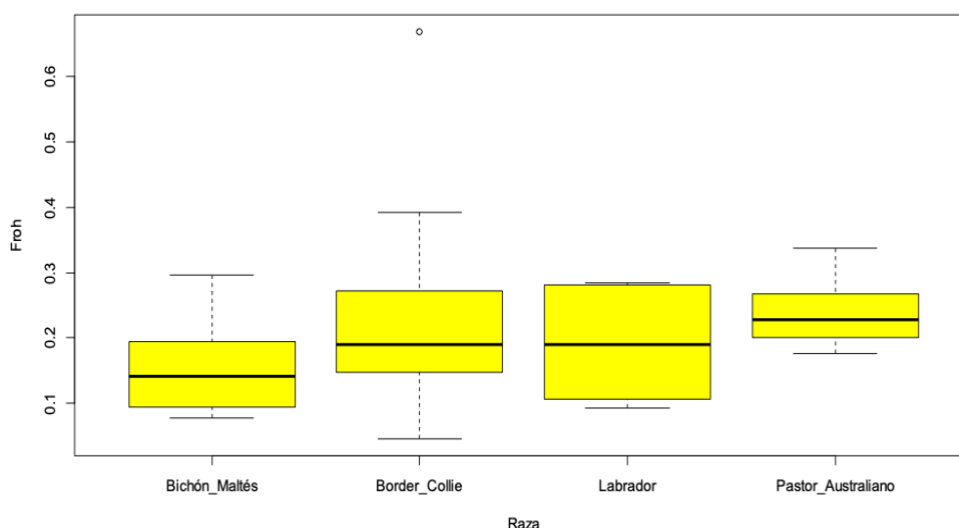


Figura 7. Diagramas de Caja con la Distribución del coeficiente de consanguinidad genómica (FROH) por raza.

4.4 Distribución de ROH por longitud

Los ROH se clasificaron según su longitud, distinguiendo segmentos mayores de 2 Mb y de 4 Mb (Figuras 8 y 9). Se observó que el Pastor Australiano concentraba mayor porcentaje del genoma en segmentos largos (>2 Mb y >4 Mb), lo que es indicativo de consanguinidad más reciente, si lo comparamos con los resultados del Labrador Retriever o Border Collie. La diferencia es incluso más evidente con la raza Bichon Maltés, que es la población que menos concentra de segmentos de más de 2Mb (Figura 8).

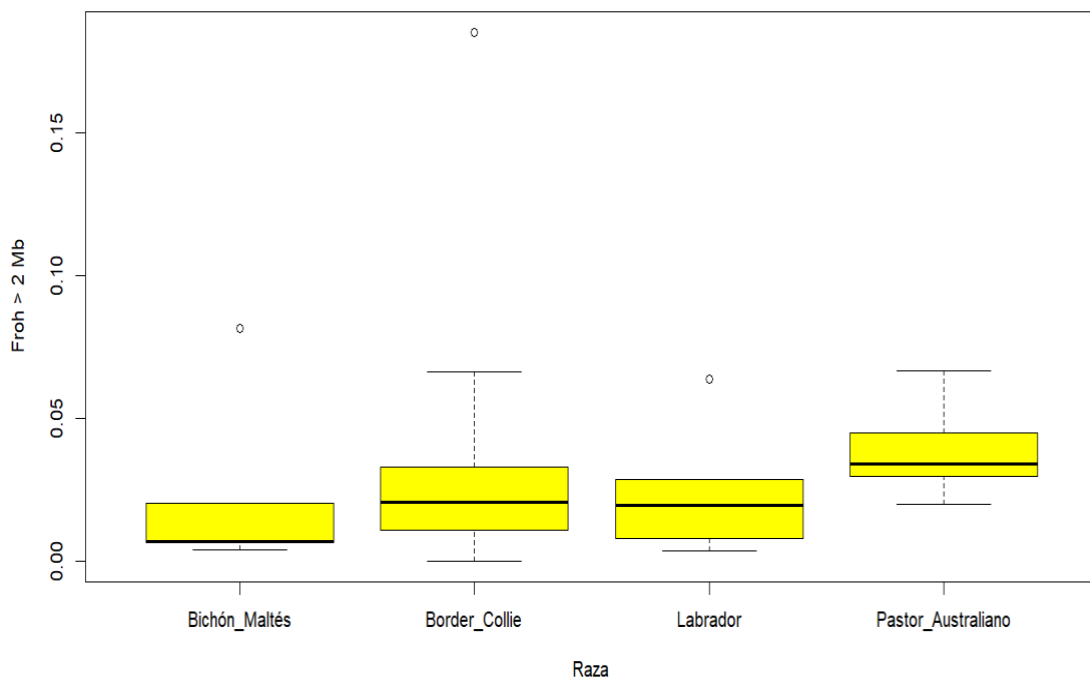


Figura 8. Consanguinidad por razas en ROH de más de 2 Mb.

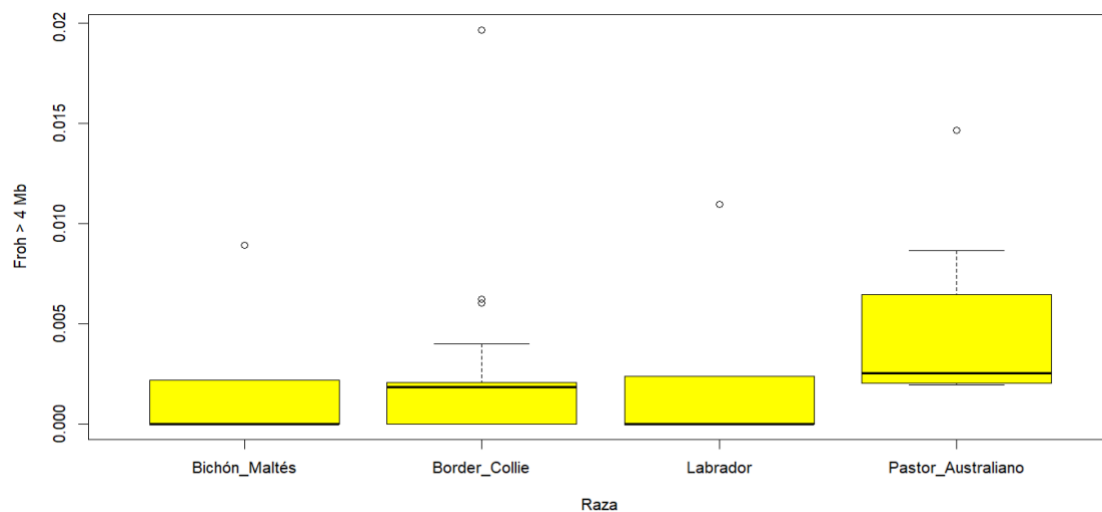


Figura 9. Consanguinidad por razas en ROH de más de 4Mb.

En general, la presencia de consanguinidad reciente es más alta en el Pastor Australiano que en las otras poblaciones, donde la mayoría de los individuos tienen una media de consanguinidad reciente cercana a 0.

Merece la pena mencionar que existen individuos concretos con valores más altos de consanguinidad reciente. En particular, hay un individuo de la raza Border Collie que tiene casi un 20% de genoma incluido en ROHs de más de 2Mb (Figura 8). Este resultado implica un porcentaje muy alto de consanguinidad reciente. A modo de ejemplo, una consanguinidad del 25% se genera a partir del cruce entre hermanos completos, por lo tanto, podemos concluir que sus progenitores estaban muy emparentados. Este resultado se confirma cuando se observa la Figura 9, que muestra la distribución de la consanguinidad para segmentos mayores de 4 Mb.

En las otras poblaciones, solo se observa un Bichón Maltés y un Labrador con valores de consanguinidad reciente para segmentos de 2Mb más altas del 5%. Como en el caso anterior, sus progenitores estarán emparentados, pero en menor medida que el caso del individuo de la raza Border Collie.

4.5 Distribución FROH por cromosoma

Los FROH se distribuyen de manera heterogénea entre los cromosomas. La Figura 10 presenta el porcentaje de genoma incluido en ROH de cada cromosoma. En la raza Bichón Maltés los cromosomas con más porcentaje de genoma incluido dentro de ROH son el 11, el 16, el 17, el 20 y el 34, aunque en los cromosomas 7, 11 y 30 hay algún individuo que alcanza un porcentaje mucho más alto, sobrepasando el 90% de genoma de ese cromosoma incluido dentro de ROHs.

En la raza Border Collie los cromosomas con más porcentaje de su longitud incluida dentro de ROH son el 4 y el 31, con valores que llegan hasta el 38%, pese que en varios cromosomas hay algunos individuos que alcanzan cerca del 100% de homocigosidad.

En la raza Labrador Retriever los cromosomas que más porcentaje tienen son el 28 y el 29, con cerca del 40% del genoma incluido en ROHs, aunque hay un individuo que llega casi al 75% en el cromosoma 28.

Finalmente, en la raza Pastor Australiano los cromosomas con más porcentaje de genoma incluida en ROHs son el 4 que sobrepasa ligeramente el 50%, el 12 y el 20 con el 50%, aunque en los cromosomas 12 y 14 hay un individuo que sobrepasa el 80%.

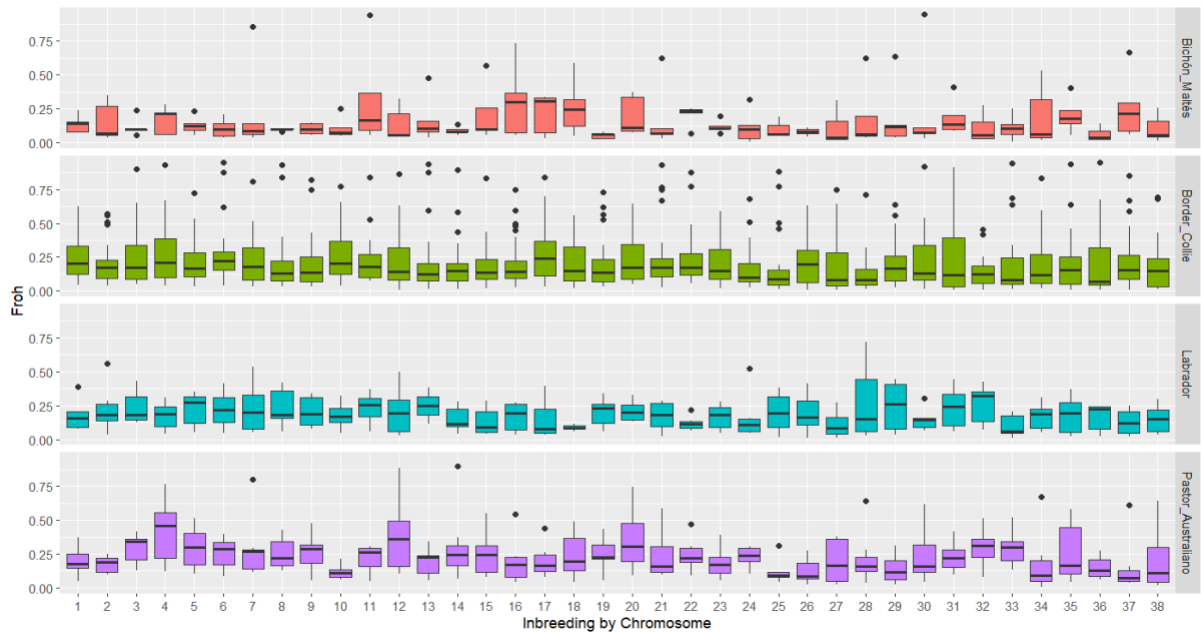


Figura 10. Porcentaje de genoma incluido dentro de ROH por cromosoma y por raza.

4.6 Regiones de consanguinidad comunes (Islas ROH)

Con el objetivo de ver qué genes se encuentran dentro de las regiones de consanguinidad que aparecen con mayor frecuencia se han seleccionado las zonas del genoma en la que el 100% de los individuos están dentro de ROHs para las razas Bichón Maltés, Labrador Retriever y Pastor Australiano. En cambio, para la raza Border Collie se han seleccionado las regiones del genoma en las que al menos el 75% de los individuos estaban dentro de ROHs. A modo de ejemplo se presenta los resultados del Cromosoma 1 (Figura 11).

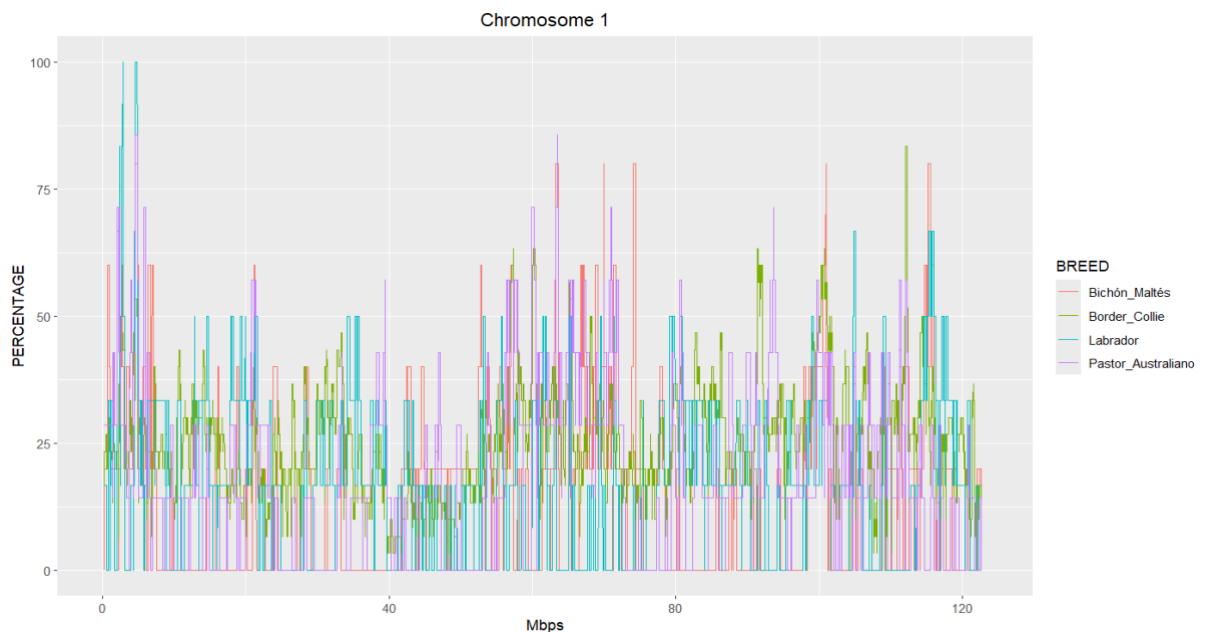


Figura 11. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 1.

En la figura, puede observarse como el 100% de los individuos de la raza Labrador Retriever tiene un segmento del genoma incluido en ROHs en el cromosoma 1 en una región que va de 2.852.240 Mb - 2.948.208 Mb. Esta isla ROH puede deberse a consanguinidad ancestral causada por procesos de selección que hayan fijado ese segmento del genoma en la población, aunque no se puede afirmar categóricamente ya que disponemos de una muestra limitada de individuos. Del mismo modo, más del 75% de los Border Collie analizados tienen un segmento del genoma incluido en ROHs en el cromosoma 1 en una región que abarca de 112.065.687 Mb- 112.349.460 Mb.

Este mismo proceso se ha realizado en todos los cromosomas, como se ve en el anexo, y se ha identificado las regiones genómicas presentes en la Tabla 2.

Las regiones que se han encontrado en cada cromosoma son las siguientes:

Tabla 2. Agrupación de las regiones, por cromosoma y raza, que se encuentran dentro de ROH en el 100% de los individuos para las razas Labrador Retriever, Bichon Maltés y Pastor Australiano y en el 75% de los individuos para la raza Border Collie y descripción de los genes que albergan.

Cromosoma	Raza	Región (Mb)	Genes
1	Border Collie	112.065.687 - 112.349.460	<i>ETHE1, CADM4, ZNF428, SRRM5, ZNF576, IRGQ</i> (inmunidad), <i>PINLYP, XRCC1,</i>
1	Labrador Retriever	2.852.240 - 2.948.208	<i>ZNF236, U6</i>
2	Border Collie	3.829.438 - 3.959.670	<i>NRP1</i>
2	Border Collie	12.888.871 - 13.146.970	<i>EPC1, KIF5B, U6</i>
3	Border Collie	2.347.678 - 2.606.123	<i>MAN2A</i>
4	Bichón Maltés	74.442.830 - 74.701.585	<i>ADAMTS12</i>
5	Bichón Maltés	3.492.178 - 3.525.895	<i>NTM</i> (descripción: neurotrimina)
6	Labrador Retriever	47.115.601	-

Cromosoma	Raza	Región (Mb)	Genes
7	Bichón Maltés	24.610.867 - 24.956.382	<i>RABGAP1L, GPR52, U6</i>
11	Bichón Matés	52.168.170	<i>ADNI1, CNTFR</i> (descripción: receptor factor neurotrófico ciliar)
11	Labrador Retriever	1.619.970 - 2.015.183	<i>RNF130, MIR340, TBC1D9B, MRNIP, SQSTM1, MGAT4B, LTC4S, MAML1</i>
11	Labrador Retriever	53.393.303 - 53.685.500	<i>NPR2, SPAG8</i> (descripción: antígeno ligado al esperma), <i>PISTA2</i> (descripción: union a la triada de histidina), <i>FAM221B, TMEM8B, OR13E1, OR13J1</i> (descripción: receptores olfativos), <i>TCAR1, OR13C11C</i>
11	Pastor Australiano	4.374.754 - 4.554.370	<i>KCNN2</i> (descripción: canal activado calcio y potasio)
13	Bichón Maltés	8.484.847 - 9.427.364	<i>ANGPT1, U2, RSPO2</i> (fenotipo: bigote y cejas abundantes), <i>RSPO2</i> (fenotipo: abrigo inadecuado), <i>EIF3E, EMC2</i>
14	Labrador Retriever	14.427.777 - 14.696.346	<i>ZNF804B, TEX47</i> (descripción: expresión testicular)
15	Bichón Maltés	4.735.423 - 4.735.423	<i>SF3A3</i>
17	Border Collie	164.494 - 642.296	<i>SH3YL1, ACP1, ALCALI2, TMEM18</i>
17	Border Collie	18.918.293 - 19.144.171	<i>ITSN2</i>
18	Bichón Maltés	4.725.803 - 4.821.762	-
19	Pastor Australiano	1.898.811 - 2.505.030	<i>RNF150, TBC1D9, U6, UCP1, ELMOD2, MGAT4D, CLGN</i>
20	Border Collie	1.203.423	-
22	Border Collie	50.092.618 - 50.221.629	<i>CLYBL</i>

Cromosoma	Raza	Región (Mb)	Genes
24	Border Collie	8.346.644 - 8.535.510	<i>MACROD2</i>
25	Bichón Maltes	362.387 - 567.183	2 genes sin nombre, 1 pseudogen
26	Bichón Maltés	26.495.980 - 26.760.479	-
28	Pastor Australiano	7.195.223 - 7.425.560	<i>IDE</i> (enzima degradadora de insulina), <i>KIF11</i> , <i>HHEX</i>

Estas regiones son susceptibles de albergar genes en los que haya existido un proceso selección (huella de selección). Aunque, estos resultados deben interpretarse con cautela debido al reducido número de individuos analizados.

En primer lugar, en la raza Border Collie se han detectado un total de 9 ROHs comunes distribuidas en 7 cromosomas, en las que se localizan 20 genes anotados. El análisis de enriquecimiento funcional no mostró resultados significativos tras la corrección por pruebas múltiples, probablemente debido al número limitado de genes disponibles para el análisis. No obstante, antes de aplicar dicha corrección se identificaron asociaciones de interés. A nivel de procesos biológicos, los genes se relacionaron con el metabolismo de vitaminas, el transporte intracelular de orgánulos y mitocondrias a lo largo de microtúbulos, y con procesos implicados en la regulación de la sinapsis, la morfogénesis neuronal y el guiado axonal. También aparecieron términos vinculados a la reparación del ADN y el mantenimiento de telómeros, así como a la señalización vascular y a la respuesta inmunitaria.

Parece que las ROHs comunes en Border Collie incluyen genes relacionados con procesos metabólicos, mecanismos de reparación del ADN y funciones neurobiológicas dependientes del transporte intracelular. Entre ellos, varios genes como *NRP1*, *KIF5B*, *CADM4* e *ITSN2* participan en la guía y el transporte axonal (Telley et al., 2016; Su et al., 2013; Novokhatska et al., 2013), lo que podría tener implicaciones para las capacidades cognitivas y de comportamiento características de la raza. Análisis genómicos previos han asociado otros genes implicados en la guía axonal, como *EPHA5* y *EPHB1*, con las aptitudes de pastoreo en la raza Border Collie (Dutrow et al., 2022); sin embargo, ninguno de los genes localizados en las ROHs comunes en este estudio se ha vinculado hasta ahora de forma directa con las características o el comportamiento de pastoreo.

En la raza Pastor Australiano se han detectado un total de 3 ROHs comunes distribuidas en 3 cromosomas, en las que se localizan 11 genes anotados. Los términos más representados, aunque no alcanzaron significación estadística tras la corrección por análisis múltiples, estuvieron relacionados principalmente con procesos de metabolismo energético, transporte mitocondrial y respuesta al estrés oxidativo, en parte comparables a los procesos mitocondriales observados en la raza Border Collie. Sin embargo, no se detectaron asociaciones directas con guiado axonal o desarrollo neuronal, apareciendo en su lugar procesos vinculados a la regulación de la traducción, proteólisis y funciones reproductivas. Destaca especialmente la presencia de términos asociados a la respuesta al frío y a la termogénesis adaptativa, en consonancia con la identificación de genes como *UCP1* (Gilor et al., 2019), lo que sugiere un posible papel de estas regiones en la adaptación metabólica de la raza. Además, apuntan a características funcionales de interés para comprender la fisiología del Pastor Australiano.

En la raza Labrador Retriever se identificaron 5 regiones de homocigosidad comunes distribuidas en 4 cromosomas, que contenían 21 genes con funciones potencialmente relevantes para rasgos característicos de la raza. Al igual que en la raza Border Collie, el análisis de enriquecimiento funcional no mostró términos significativos tras la corrección por pruebas múltiples, aunque antes de aplicar dicha corrección se observaron agrupaciones biológicas relacionadas con procesos reproductivos, musculares, óseos y sensoriales. Entre los genes localizados destacan *NPR2*, asociado en diversas especies al crecimiento óseo y la estatura (Wu et al., 2022), lo que lo señala como posible determinante del tamaño corporal y de las características de los huesos largos en el perro. Asimismo, *SQSTM1* participa en el metabolismo óseo y en la remodelación mediada por osteoclastos (Gennari et al., 2022), y podría influir en la susceptibilidad a alteraciones esqueléticas, una condición de interés en Labradores, que presentan predisposición a displasias y problemas articulares.

De particular interés para un rasgo de la raza Labrador Retriever es la presencia de varios genes de receptores olfativos (*OR13E1*, *OR13J1*, *OR13C11C*, *TCAR1*), cuya diversidad genética podría estar relacionada con la reconocida capacidad olfativa de la raza en tareas de búsqueda, detección y asistencia.

Finalmente, en la raza Bichón Maltés se han detectado un total de 9 ROHs comunes distribuidas en 9 cromosomas, en las que se localizan 14 genes anotados. Se identificó un enriquecimiento significativo tras corrección por FDR en la vía de señalización Tie, relacionada con la angiogénesis y el desarrollo vascular, principalmente por la presencia de *ADAMTS12*, *ANGPT1* y *RSPO2*. Además, aunque no alcanzaron significación tras la corrección, aparecieron procesos vinculados a la morfogénesis de cartílago y tráquea, al desarrollo óseo y a la regulación de la señalización de factores de crecimiento.

Podrían relacionarse con características morfológicas y predisposiciones clínicas descritas en razas de tamaño pequeño.

También, en la región comprendida entre 8.484.847 Mb a 9.427.364 Mb del cromosoma 13, en la que todos los individuos de la raza Bichon Maltés del estudio presentaron ROHs, se localiza el gen *RSPO2*. Variantes en este gen se han asociado en perros a la presencia de bigote y cejas abundantes (“furnishings”) y a fenotipos de pelaje clasificados como abrigo inadecuado (Parker et al., 2010). La fijación de estas variantes en la población podría reflejar la acción de la selección artificial en los caracteres de manto característicos de la raza.

5 CONCLUSIONES

Las conclusiones de este trabajo son:

1. Se confirma la presencia de consanguinidad en cuatro razas de perros (Border Collie, Pastor Australiano, Labrador Retriever y Bichón Maltés)
2. Con la limitación de las muestras disponibles, la raza más consanguínea fue el Pastor Australiano.
3. La detección de ROHs permite identificar individuos con evidencias de consanguinidad reciente.
4. La distribución de los segmentos de homocigosidad fue heterogénea a lo largo del genoma autosómico.
5. Entre los genes presentes en las regiones del genoma con mayor porcentaje de homocigosidad se pueden destacar los siguientes genes:
 - a. Border Collie: *NRP1*, *KIF5B*, *CADM4* e *ITSN2* participan en la guía y el transporte axonal.
 - b. Pastor Australiano: *UCP1* asociado a la respuesta al frío y a la termogénesis adaptativa.
 - c. Labrador Retriever: *NPR2* asociado al crecimiento óseo y la estatura. *SQSTM1* participa en el metabolismo óseo y en la remodelación mediada por osteoclastos. *OR13E1*, *OR13J1*, *OR13C11C*, *TCAR1* asociados a receptores olfativos.
 - d. Bichón Maltés: *ADAMTS12*, *ANGPT1* y *RSPO2* relacionados con la angiogénesis y el desarrollo vascular. *RSPO2* relacionado con la presencia de bigote y cejas abundantes o con abrigo inadecuado.

CONCLUSIONS

The conclusions about the study are:

1. This study confirms the presence of inbreeding in four dog breeds: Border Collie, Australian Shepherd, Labrador Retriever, and Maltese.
2. Within the limitations imposed by the sample sizes, the Australian Shepherd exhibited the highest levels of inbreeding.
3. The detection of runs of homozygosity (ROH) proved to be an effective tool for identifying individuals with evidence of recent inbreeding.
4. The distribution of ROH segments was heterogeneous across the autosomal genome.
5. Several genes located in regions with a high percentage of homozygosity were identified, potentially reflecting selection pressures or breed-specific traits:
 - a. Border Collie: *NRP1*, *KIF5B*, *CADM4*, and *ITSN2* are involved in axonal guidance and intracellular transport.
 - b. Australian Shepherd: *UCP1* is associated with cold response and adaptive thermogenesis.
 - c. Labrador Retriever: *NPR2* is linked to bone growth and stature; *SQSTM1* is involved in bone metabolism and osteoclast-mediated remodeling; *OR13E1*, *OR13J1*, *OR13C11C*, and *TCAR1* are related to olfactory receptor function.
 - d. Maltese: *ADAMTS12*, *ANGPT1*, and *RSPO2* are associated with angiogenesis and vascular development; *RSPO2* is also linked to the presence of pronounced facial furnishings (e.g., moustache and eyebrows) or improper coat type.

6 VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este Trabajo de Fin de Grado ha supuesto una experiencia enriquecedora tanto a nivel académico como personal. A lo largo del proceso he podido adentrarme en un área de gran complejidad como es la genética, en concreto el estudio de la consanguinidad a través de datos genómicos. Uno de los principales retos fue comprender en profundidad el concepto de Runs of Homozygosity (ROHs) y su utilidad frente al uso tradicional de genealogías. Para avanzar, comencé con la lectura de artículos científicos especializados y, por sugerencia del director del TFG, complementé mi formación con un curso online gratuito de R en R-coder, para adquirir competencias prácticas en el manejo de datos y en la generación de análisis aplicados en el trabajo.

Un aspecto especialmente valioso de esta experiencia ha sido la colaboración con mis directores. Los conocimientos de Inma resultaron fundamentales en la interpretación biológica de los genes y en la comprensión de sus funciones y asociaciones, mientras que el apoyo de Luís fue clave en la realización de las figuras y gráficas, contribuyendo a la claridad y solidez de los resultados obtenidos. Esta complementariedad en la dirección no solo facilitó el desarrollo del proyecto, sino que también me permitió adquirir una visión más global e interdisciplinar de la investigación en genética.

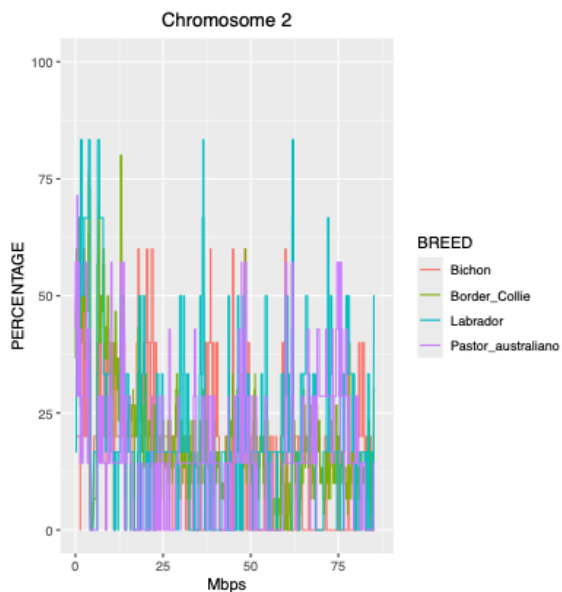
Finalmente, considero que este trabajo me ha ayudado a desarrollar un mayor sentido crítico, capacidad de síntesis y autonomía en el aprendizaje que junto con los conocimientos adquiridos formaran una base sólida para mi desarrollo en el ámbito de la medicina veterinaria y la genética.

7 REFERENCIAS

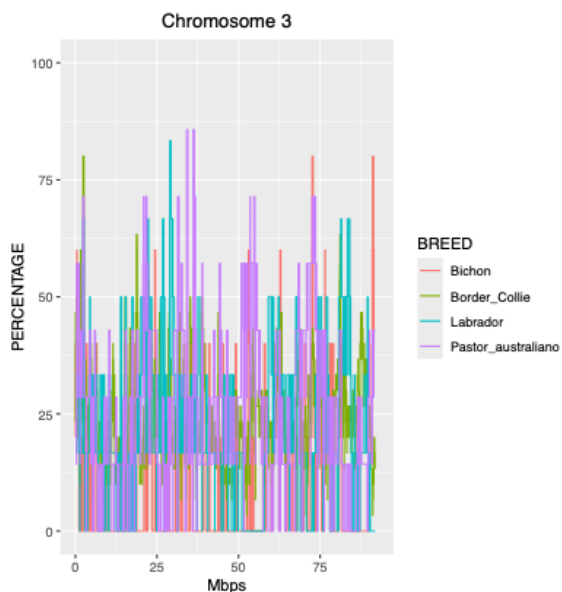
- Applied Biosystems™ Axiom™ Canine HD Genotyping Array (2025). *Thermo Fisher Scientific*. Recuperado de <https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/LSG/brochures/canine-high-density-genotyping-array-flyer.pdf>
- Ashburner, M., Ball, C., Blake, J. et al. (2000). Gene Ontology: tool for the unification of biology. *Nat Genet*, 25(1), 25–29. Recuperado de <https://doi.org/10.1038/75556>
- Bannasch, D., Famula, T., Donner, J. et al. (2021). The effect of inbreeding, body size and morphology on health in dog breeds. *Canine Genet Epidemiol*, 8(12). Recuperado de <https://doi.org/10.1186/s40575-021-00111-4>
- Barrientos, L. S. (2017). Estudio de asociación mediante marcadores genéticos de la Queratitis Superficial Crónica en perros de raza Ovejero Alemán. *SEDICI*, Universidad Nacional de La Plata, Tesis Doctoral. Recuperado de <https://doi.org/10.35537/10915/59531>
- Biscarini, F., Cozzi, P., Gaspa, G. & Marras, G. (2019). detectRUNS: an R package to detect runs of homozygosity and heterozygosity in diploid genomes. *R-project*. Recuperado de <https://cran.r-project.org/web/packages/detectRUNS/vignettes/detectRUNS.vignette.html>
- Ceballos, F., Joshi, P., Clark, D. et al. (2018). Runs of homozygosity: windows into population history and trait architecture. *Nat Rev Genet*, 19, 220–234. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.109>
- Curso de R. (2025). *R Coder*. Recuperado de <https://r-coder.com/curso-r/>
- Dutrow, E. V., Serpell, J. A., & Ostrander, E. A. (2022). Domestic dog lineages reveal genetic drivers of behavioral diversification. *Cell*, 185(25), 4737–4755.e18. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.003>
- Dyer, S. C., Austine-Orimoloye, O., Azov, A. G., Barba, M., Barnes, I., Barrera-Enriquez, V. P., Becker, A. et al. (2025). Ensembl 2025. *Nucleic Acids Research*, 53(D1), D948–D957. Recuperado de <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1071>
- Falconer, D. S. & Mackay, T. F. C. (2006). *Introducción a la genética cuantitativa*. Ed: Acribia.
- Galibert, F., Quignon, P., Hitte, C. & André, C. (2011). Toward understanding dog evolutionary and domestication history. *Comptes Rendus Biologies*, 334(3), 190-196. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.crv.2010.12.011>
- Gennari, L., Rendina, D., Merlotti, D., Cavati, G., Mingiano, C., Cosso, R., Materozzi, M. et al. (2022). Update on the pathogenesis and genetics of Paget's disease of bone. *Frontiers in cell and developmental biology*, 10(932.065). Recuperado de <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.932065>
- Gilor, C., Yang, K., Lee, A. et al. (2019). Thermogenic crosstalk occurs between adipocytes from different species. *Sci Rep*, 9(15.177). Recuperado de <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50628-9>
- Gorssen, W., Meyermans, R., Janssens, S. & Buys, N. (2021) A publicly available repository of ROH islands reveals signatures of selection in different livestock and pet species. *Genet Sel Evol*, 53(2). Recuperado de <https://doi.org/10.1186/s12711-020-00599-7>
- Hornik and R Core Team (2024), “The R FAQ”. *R-project*. Recuperado de <https://cran.r-project.org/doc/manuals/R-FAQ.html>
- Leroy, G. (2011). Genetic diversity, inbreeding and breeding practices in dogs: results from pedigree analyses. *Veterinary journal*, 189(2), 177–182. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.06.016>

- Mabunda, R. S., Makgahlela, M. L., Nephawe, K. A., & Mtileni, B. (2022). Evaluation of Genetic Diversity in Dog Breeds Using Pedigree and Molecular Analysis: A Review. *Diversity*, 14(12), 1054. Recuperado de <https://doi.org/10.3390/d14121054>
- Marras, G., Gaspa, G., Sorbolini, S., Corrado Dimauro, C. et al. (2015). Analysis of runs of homozygosity and their relationship with inbreeding in five cattle breeds farmed in Italy. *Animal Genetics - Molecular Genetics and Genomics*, 46(2), 110-121. Recuperado de <https://doi.org/10.1111/age.12259>
- Novokhatska, O., Dergai, M., Tsyba, L., Skrypkina, I., Filonenko, V. et al. (2013). Adaptor Proteins Intersectin 1 and 2 Bind Similar Proline-Rich Ligands but Are Differentially Recognized by SH2 Domain-Containing Proteins. *PLOS one*, 8(7): e70546. Recuperado de <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070546>
- Ostrander, E. A. & Wayne, R. K. (2005). The canine genome. *Genome Research*, 15(12), 1706-1716. Recuperado de <https://doi.org/10.1101/gr.3736605>
- Parker, H. G., Chase, K., Cadieu, E., Lark, K. G. & Ostrander, E. A. (2010). An insertion in the RSPO2 gene correlates with improper coat in the Portuguese water dog. *The Journal of heredity*, 101(5), 612–617. Recuperado de <https://doi.org/10.1093/jhered/esq068>
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L. et al. (2007). PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American journal of human genetics*, 81(3), 559–575. Recuperado de <https://doi.org/10.1086/519795>
- Sams, A. J. & Boyko, A. R. (2019). Fine-Scale Resolution of Runs of Homozygosity Reveal Patterns of Inbreeding and Substantial Overlap with Recessive Disease Genotypes in Domestic Dogs. *G3 Genes/Genomes/Genetics*, 9(1), 117–123. Recuperado de <https://doi.org/10.1534/g3.118.200836>
- Su, Y. Y., Ye, M., Li, L., Liu, C., Pan, J., Liu, W. W., Jiang, Y. et al. (2013). *KIF5B* promotes the forward transport and axonal function of the voltage-gated sodium channel Nav1.8. *The Journal of neuroscience*, 33(45), 17884–17896. Recuperado de <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0539-13.2013>
- Telley, L., Cadilhac, C., Cioni, J. M., Saywell, V., Jahannault-Talignani, C., Huettl, R. E., Sarrailh-Faivre, C. et al. (2016). Dual Function of NRP1 in Axon Guidance and Subcellular Target Recognition in Cerebellum. *Neuron*, 91(6), 1276–1291. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.08.015>
- The Gene Ontology Consortium. (2023). The Gene Ontology knowledgebase in 2023. *Genetics*, 224(1). Recuperado de <https://doi.org/10.1093/genetics/iyad031>
- Thomas, P. D., Ebert, D., Muruganujan, A., Mushayahama, T., Albou, L. P. & Mi, H. (2022). PANTHER: Making genome-scale phylogenetics accessible to all. *Protein Sci.*, 31(1), 8-22. Recuperado de <https://doi.org/10.1002/pro.4218>
- Yordy, J., Kraus, C., Hayward, J. J. et al. (2020). Body size, inbreeding, and lifespan in domestic dogs. *Conserv genetics*, 21(1), 137–148. Recuperado de <https://doi.org/10.1007/s10592-019-01240-x>
- Wu, J., Wang, M., Jiao, Z., Dou, B., Li, B., Zhang, J., Zhang, H. et al. (2022). Novel Loss-of-Function Mutations in NPR2 Cause Acromesomelic Dysplasia, Maroteaux Type. *Frontiers in genetics*, 13(823.861). Recuperado de <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.823861>

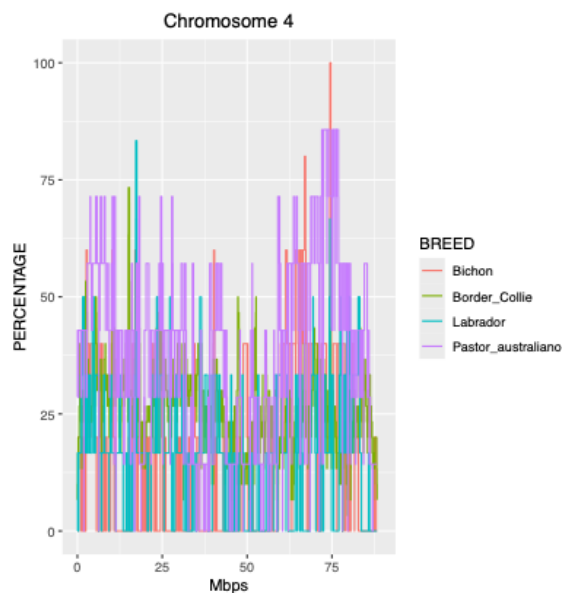
8 ANEXO



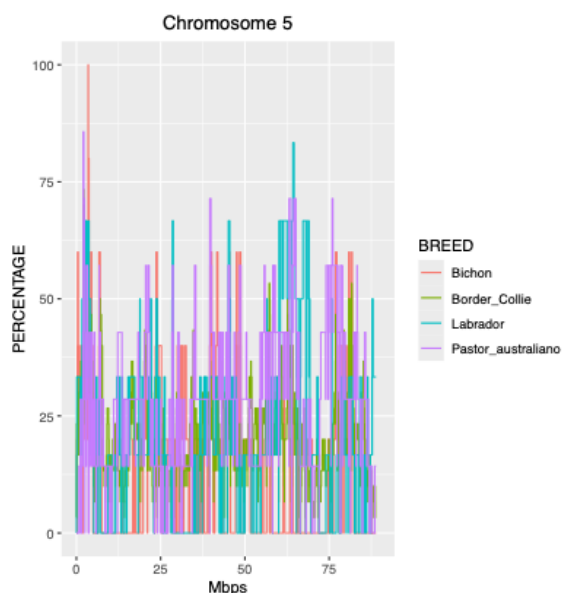
Gráfica 1. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 2. En verde, hay dos regiones (3.829.438Mb - 3.959.670Mb y 12.888.871Mb - 13.146.970Mb) que están incluidas en ROHs en más del 75% de los individuos de la raza Border Collie.



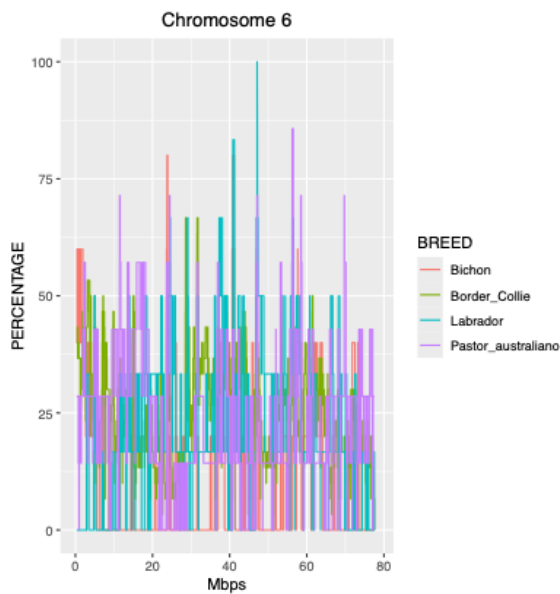
Gráfica 2. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 3. En verde, hay una región (2.347.678 - 2.606.123Mb) que está incluida en un ROH en más del 75% de los individuos de la raza Border Collie.



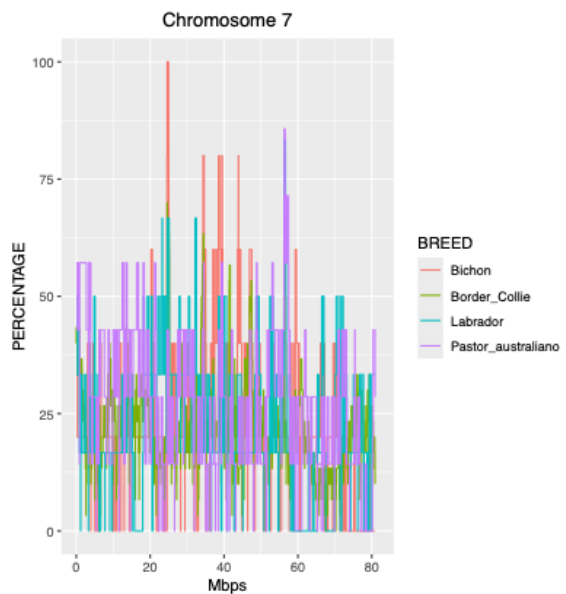
Gráfica 3. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 4. En rojo, hay una región (74.442.830 - 74.701.585Mb) que está incluida en un ROH en el 100% de los individuos de la raza Bichón Maltés.



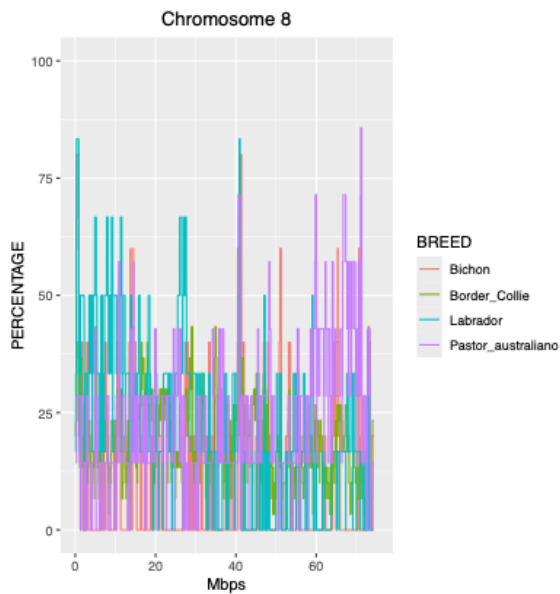
Gráfica 4. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 5. En rojo, hay una región (3.492.178 - 3.525.895Mb) que está incluida en un ROH en el 100% de los individuos de la raza Bichón Maltés.



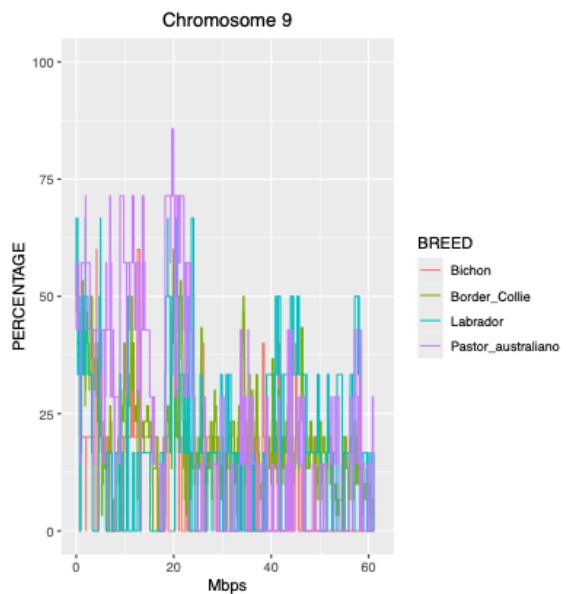
Gráfica 5. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 6. En azul, hay una región (47.115.601Mb) que está incluida en un ROH en el 100% de los individuos de la raza Labrador Retriever.



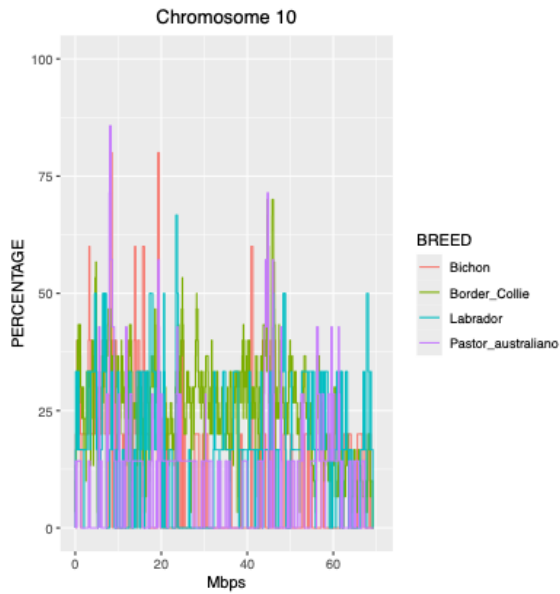
Gráfica 6. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 7. En rojo, hay una región (24.610.867 - 24.956.382Mb) que está incluida en un ROH en el 100% de los individuos de la raza Bichón Maltés.



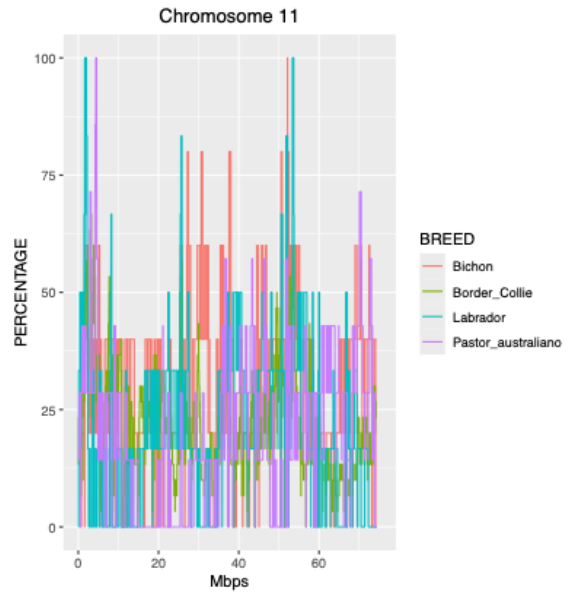
Gráfica 7. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 8. No hay ninguna región incluida dentro de ROHs que afecte al 100% de los individuos de las razas Bichón Maltés (rojo), Labrador Retriever (azul) y Pastor Australiano (lila) ni al 75% de los individuos de la raza Border Collie (verde).



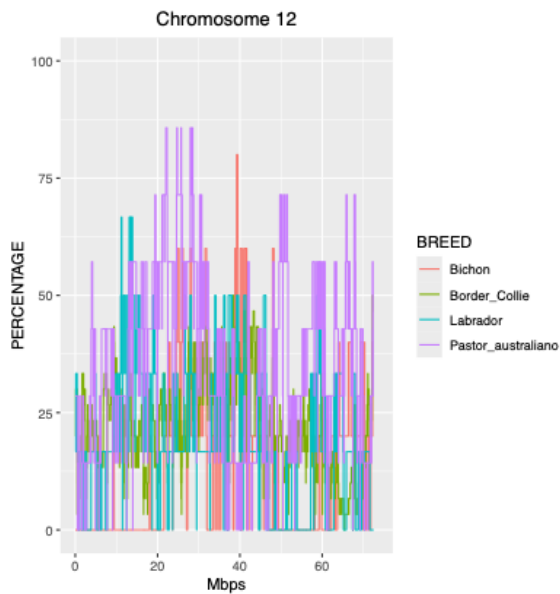
Gráfica 8. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 9. No hay ninguna región incluida dentro de ROHs que afecte al 100% de los individuos de las razas Bichón Maltés (rojo), Labrador Retriever (azul) y Pastor Australiano (lila) ni al 75% de los individuos de la raza Border Collie (verde).



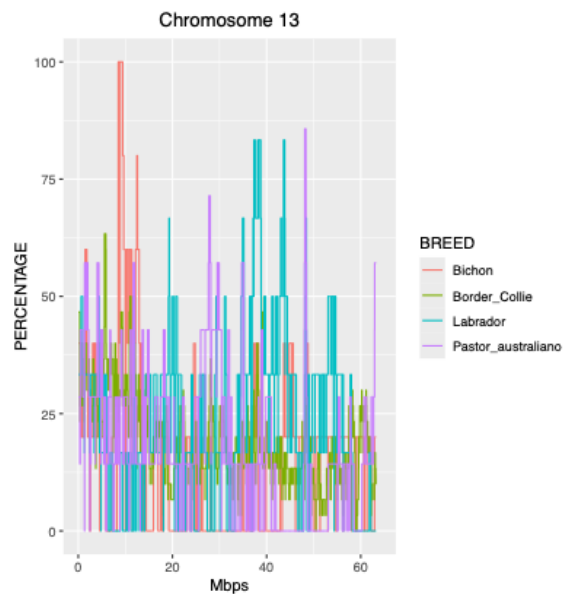
Gráfica 9. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 10. No hay ninguna región incluida dentro de ROHs que afecte al 100% de los individuos de las razas Bichón Maltés (rojo), Labrador Retriever (azul) y Pastor Australiano (lila) ni al 75% de los individuos de la raza Border Collie (verde).



Gráfica 10. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 11. En rojo, hay una región (52.168.170Mb) que está incluida en un ROH en el 100% de los individuos de la raza Bichón Maltés. En azul, hay dos regiones (1.619.970 - 2.015.183Mb y 53.393.303 - 53.685.500Mb) que está incluida en ROHs en el 100% de los individuos de la raza Labrador Retriever. En lila, hay una región (4.374.754 - 4.554.370Mb) que está incluida en ROHs en el 100% de los individuos de la raza Pastor Australiano.



Gráfica 11. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 12. No hay ninguna región incluida dentro de ROHs que afecte al 100% de los individuos de las razas Bichón Maltés (rojo), Labrador Retriever (azul) y Pastor Australiano (lila) ni al 75% de los individuos de la raza Border Collie (verde).



Gráfica 12. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 13. En rojo, hay una región (8.484.847 - 9.427.364Mb) que está incluida en un ROH en el 100% de los individuos de la raza Bichón Maltés.

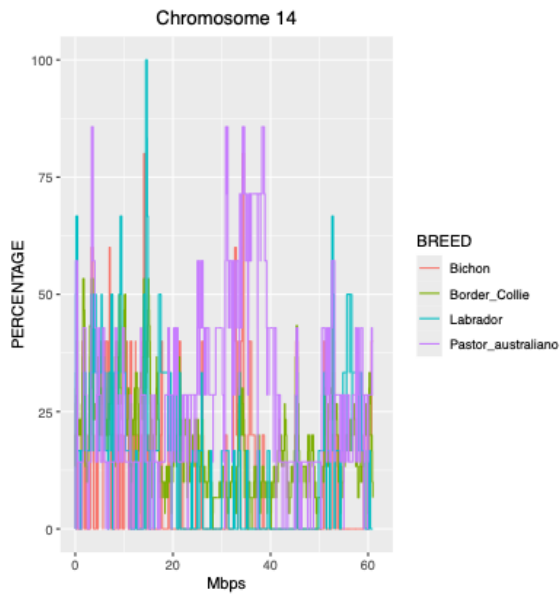


Gráfico 13. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 14. En azul, hay una región (14.427.777 - 14.696.346Mb) que está incluida en un ROH en el 100% de los individuos de la raza Labrador Retriever.

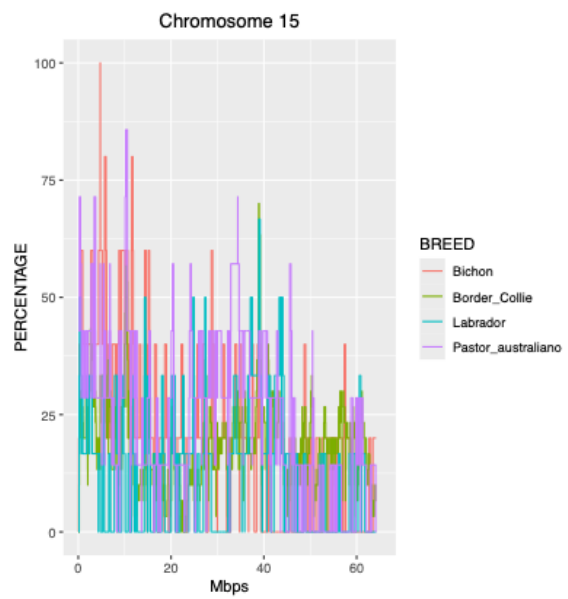


Gráfico 14. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 15. En rojo, hay una región (4.735.423 - 4.735.423Mb) que está incluida en un ROH en el 100% de los individuos de la raza Bichón Maltés.

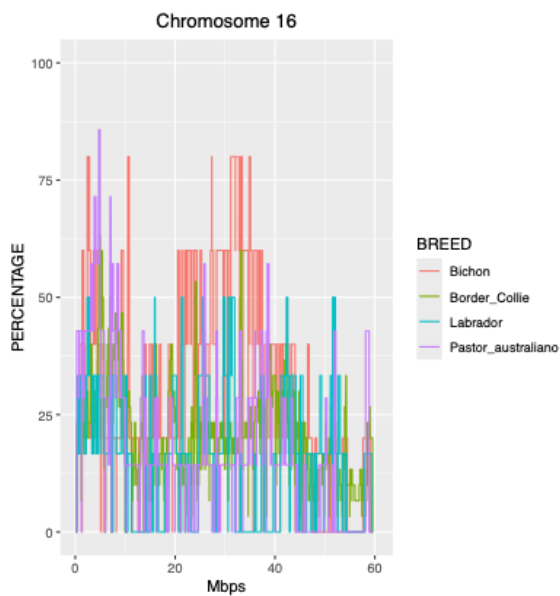


Gráfico 15. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 16. No hay ninguna región incluida dentro de ROHs que afecte al 100% de los individuos de las razas Bichón Maltés (rojo), Labrador Retriever (azul) y Pastor Australiano (lila) ni al 75% de los individuos de la raza Border Collie (verde).

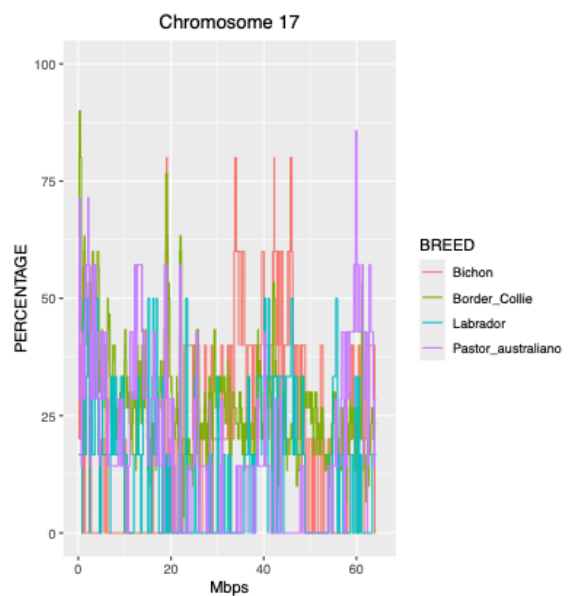
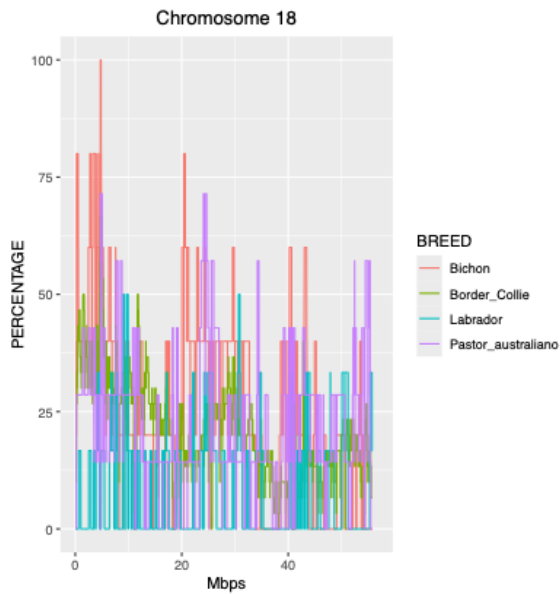
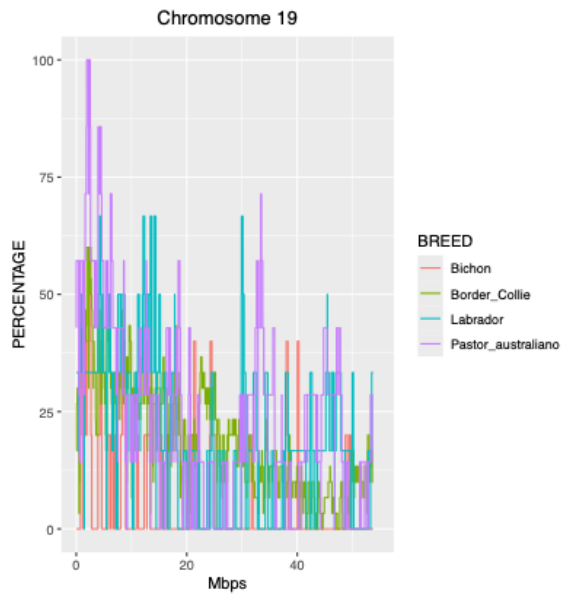


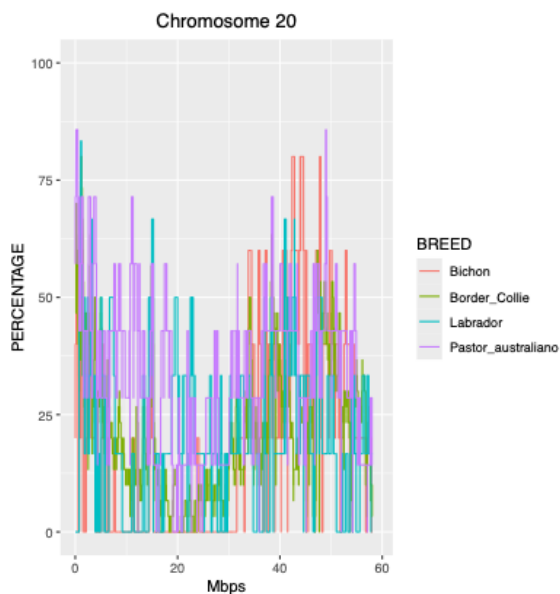
Gráfico 16. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 17. En verde, hay dos regiones (164.494 - 642.296Mb y 18.918.293 - 19.144.171Mb) que está incluida en un ROH en más del 75% de los individuos de la raza Border Collie.



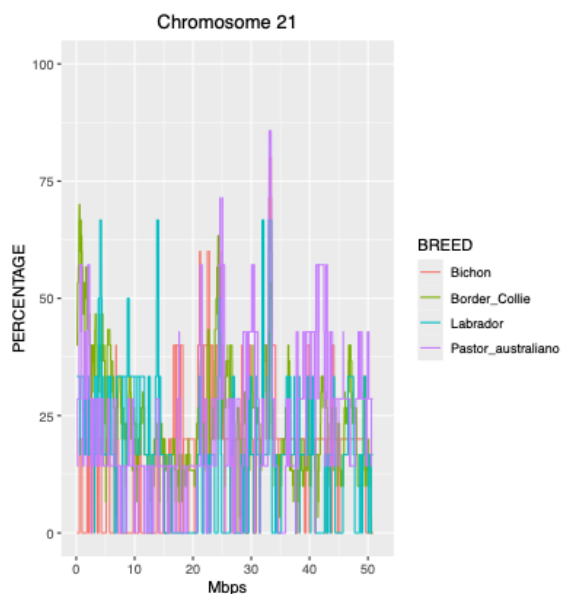
Gráfica 17. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 18. En rojo, hay una región (4.725.803 - 4.821.762Mb) que está incluida en un ROH en el 100% de los individuos de la raza Bichón Maltés.



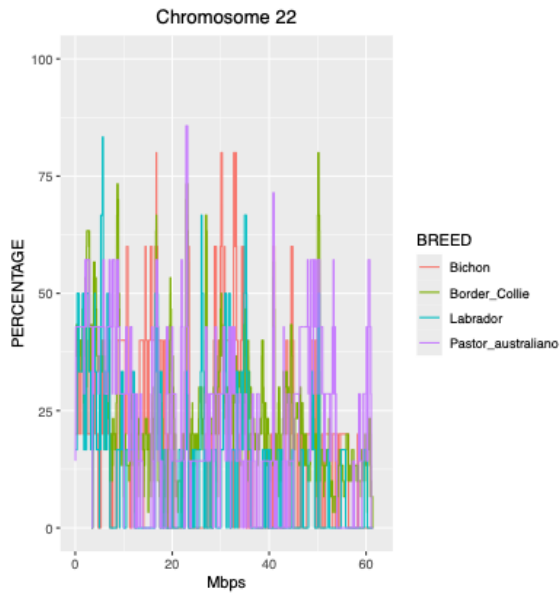
Gráfica 18. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 19. En lila, hay una región (1.898.811 - 2.505.030Mb) que está incluida en un ROH en el 100% de los individuos de la raza Pastor Australiano.



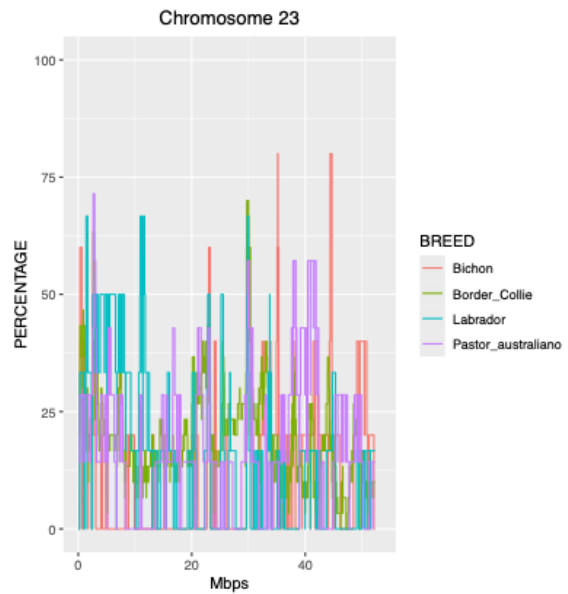
Gráfica 19. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 20. En verde, hay una región (1.203.423Mb) que está incluida en un ROH en el 75% de los individuos de la raza Border Collie.



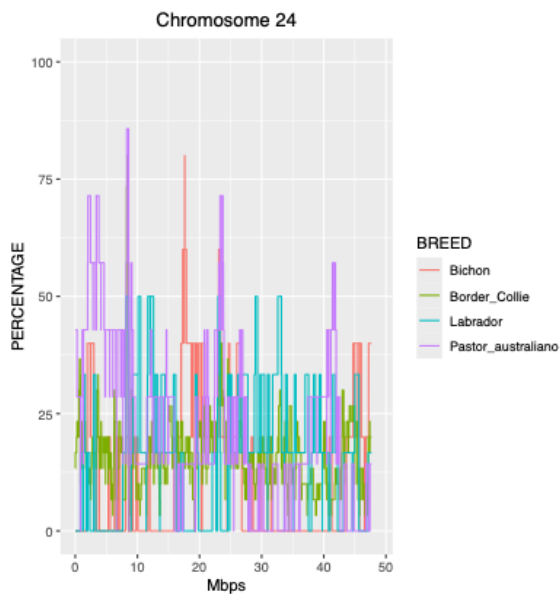
Gráfica 20. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 21. No hay ninguna región incluida dentro de ROHs que afecte al 100% de los individuos de las razas Bichón Maltés (rojo), Labrador Retriever (azul) y Pastor Australiano (lila) ni al 75% de los individuos de la raza Border Collie (verde).



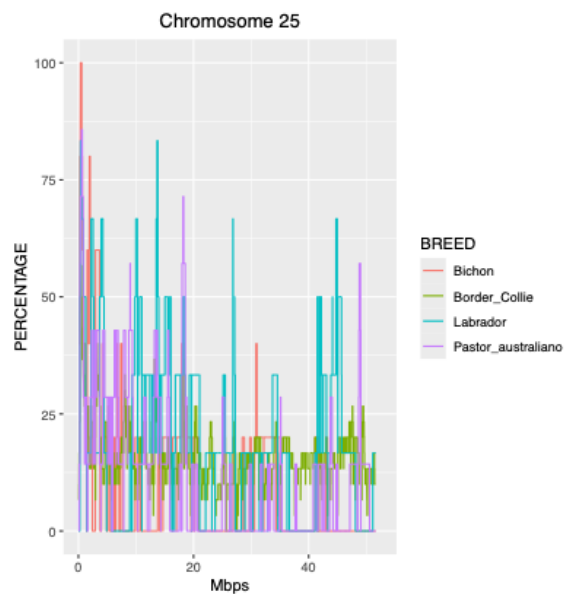
Gráfica 21. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 22. En verde, hay una región (50.092.618 - 50.221.629Mb) que está incluida en un ROH en el 75% de los individuos de la raza Border Collie.



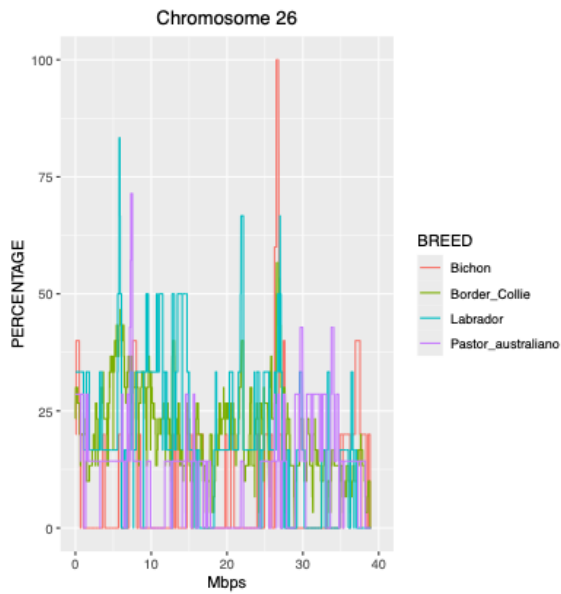
Gráfica 22. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 23. No hay ninguna región incluida dentro de ROHs que afecte al 100% de los individuos de las razas Bichón Maltés (rojo), Labrador Retriever (azul) y Pastor Australiano (lila) ni al 75% de los individuos de la raza Border Collie (verde).



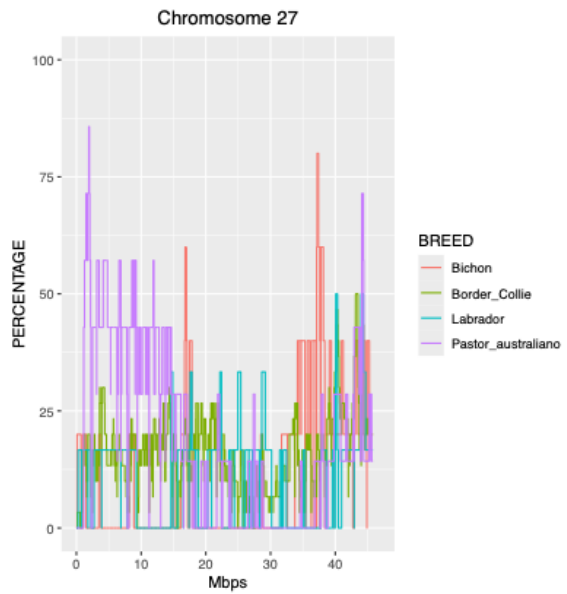
Gráfica 23. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 24. En verde, hay una región (8.346.644 – 8.535.510Mb) que está incluida en un ROH en el 75% de los individuos de la raza Border Collie.



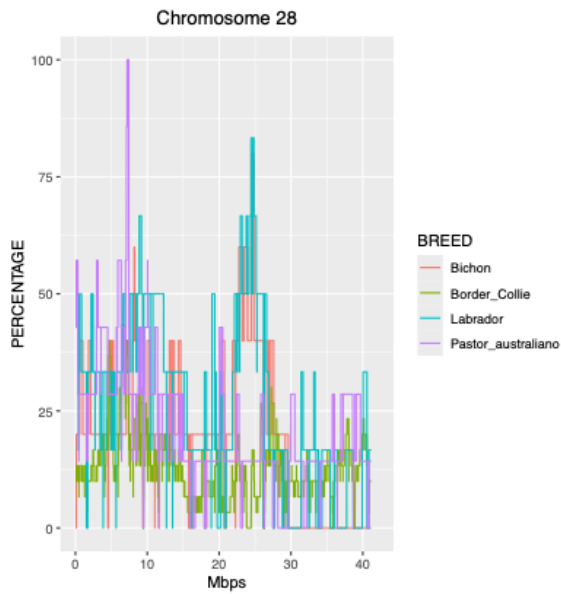
Gráfica 24. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 25. En rojo, hay una región (362.387 - 567.183Mb) que está incluida en un ROH en el 100% de los individuos de la raza Bichón Maltés.



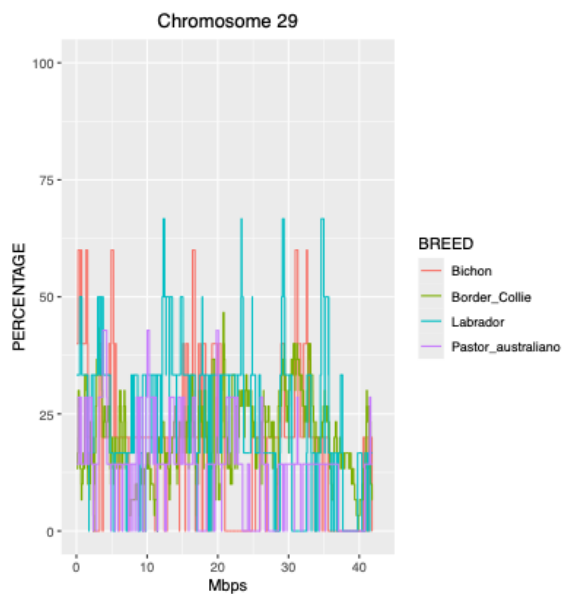
Gráfica 25. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 26. En rojo, hay una región (26.495.980 - 26.760.479Mb) que está incluida en un ROH en el 100% de los individuos de la raza Bichón Maltés.



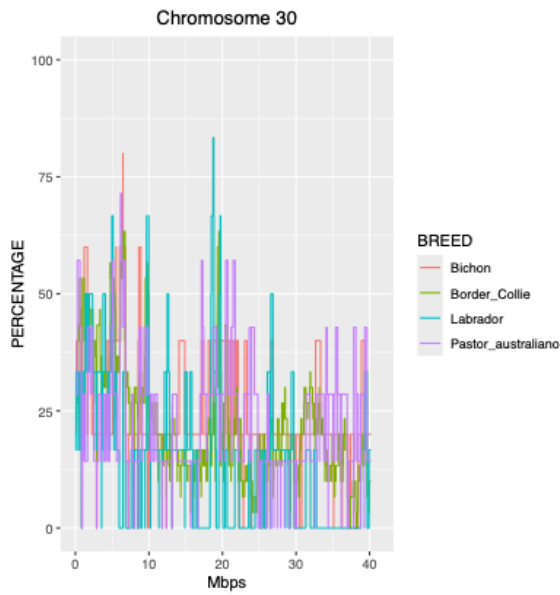
Gráfica 26. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 27. No hay ninguna región incluida dentro de ROHs que afecte al 100% de los individuos de las razas Bichón Maltés (rojo), Labrador Retriever (azul) y Pastor Australiano (lila) ni al 75% de los individuos de la raza Border Collie (verde).



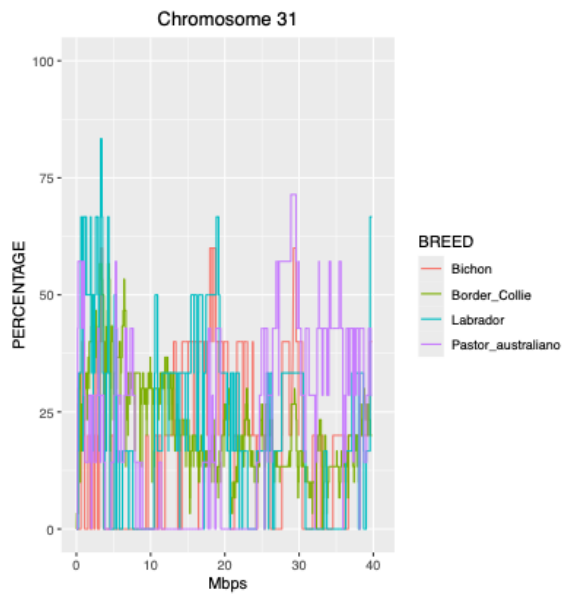
Gráfica 27. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 28. En lila, hay una región (7.195.223 - 7.425.560Mb) que está incluida en un ROH en el 100% de los individuos de la raza Pastor Australiano.



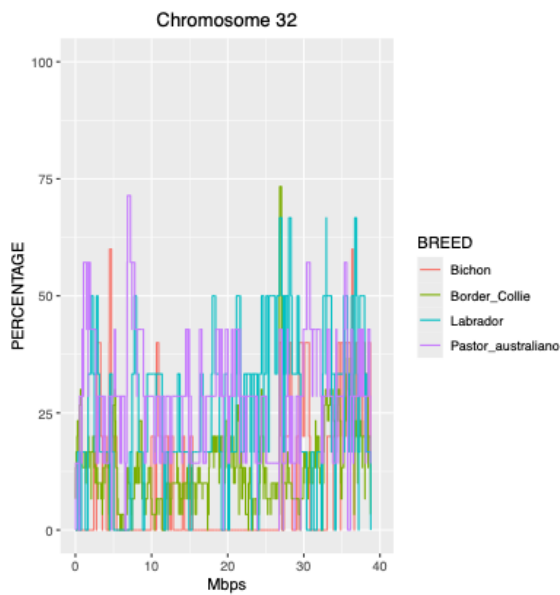
Gráfica 28. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 29. No hay ninguna región incluida dentro de ROHs que afecte al 100% de los individuos de las razas Bichón Maltés (rojo), Labrador Retriever (azul) y Pastor Australiano (lila) ni al 75% de los individuos de la raza Border Collie (verde).



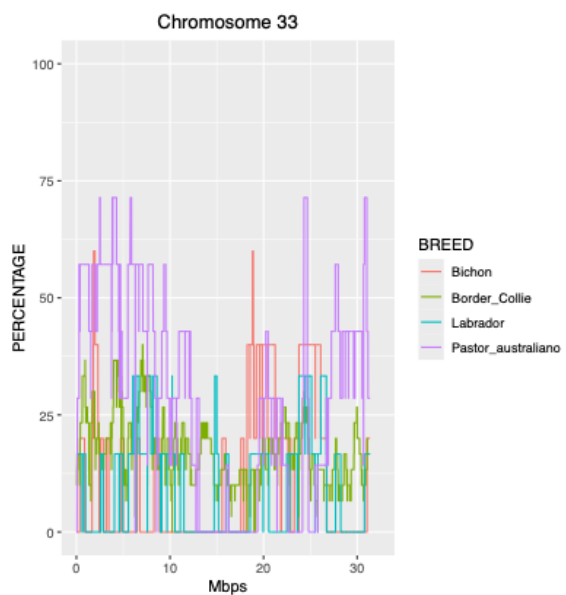
Gráfica 29. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 30. No hay ninguna región incluida dentro de ROHs que afecte al 100% de los individuos de las razas Bichón Maltes (rojo), Labrador Retriever (azul) y Pastor Australiano (lila) ni al 75% de los individuos de la raza Border Collie (verde).



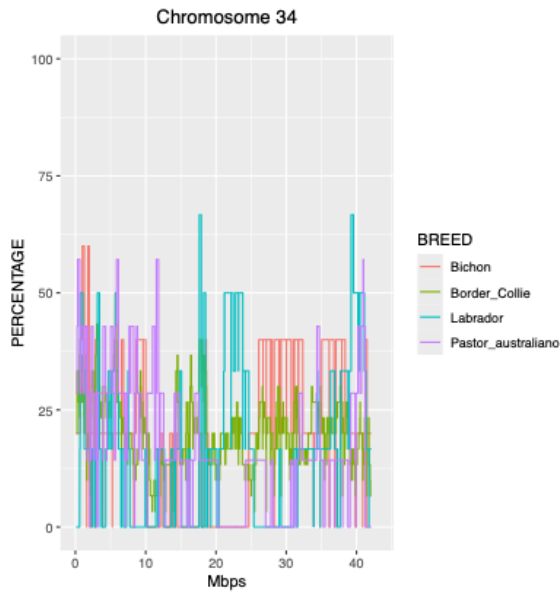
Gráfica 30. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 31. No hay ninguna región incluida dentro de ROHs que afecte al 100% de los individuos de las razas Bichón Maltes (rojo), Labrador Retriever (azul) y Pastor Australiano (lila) ni al 75% de los individuos de la raza Border Collie (verde).



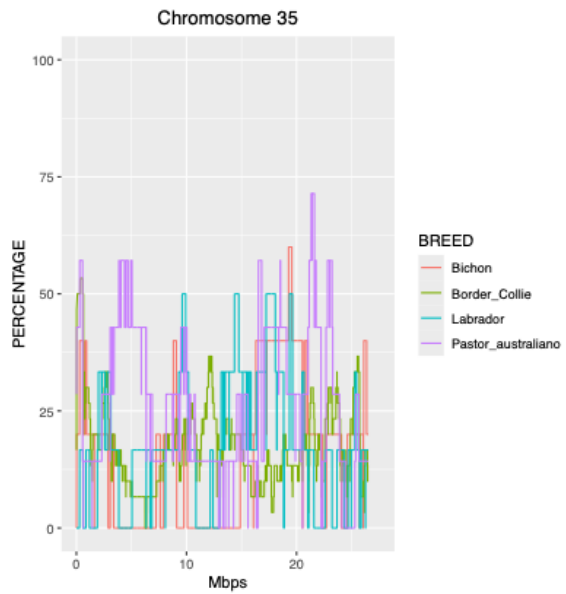
Gráfica 31. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 32. No hay ninguna región incluida dentro de ROHs que afecte al 100% de los individuos de las razas Bichón Maltes (rojo), Labrador Retriever (azul) y Pastor Australiano (lila) ni al 75% de los individuos de la raza Border Collie (verde).



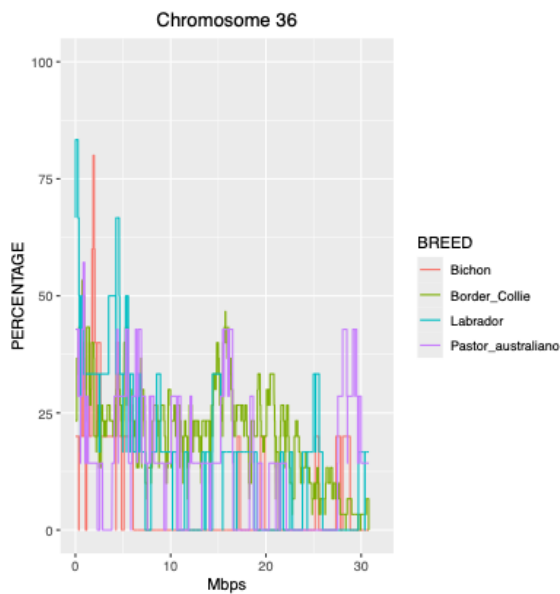
Gráfica 32. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 33. No hay ninguna región incluida dentro de ROHs que afecte al 100% de los individuos de las razas Bichón Maltes (rojo), Labrador Retriever (azul) y Pastor Australiano (lila) ni al 75% de los individuos de la raza Border Collie (verde).



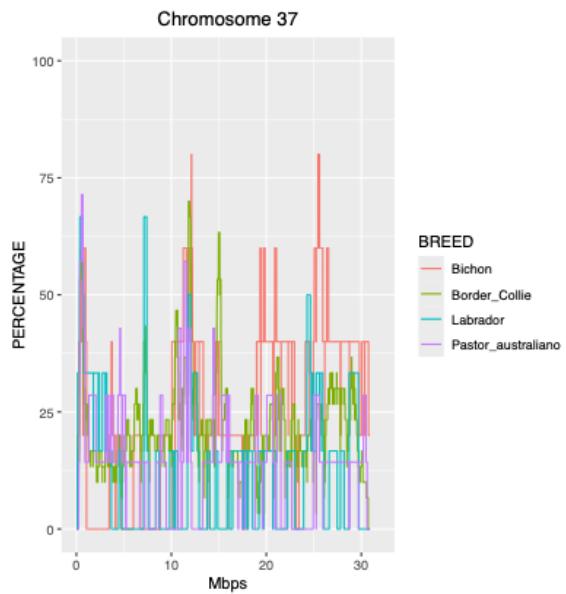
Gráfica 33. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 34. No hay ninguna región incluida dentro de ROHs que afecte al 100% de los individuos de las razas Bichón Maltes (rojo), Labrador Retriever (azul) y Pastor Australiano (lila) ni al 75% de los individuos de la raza Border Collie (verde).



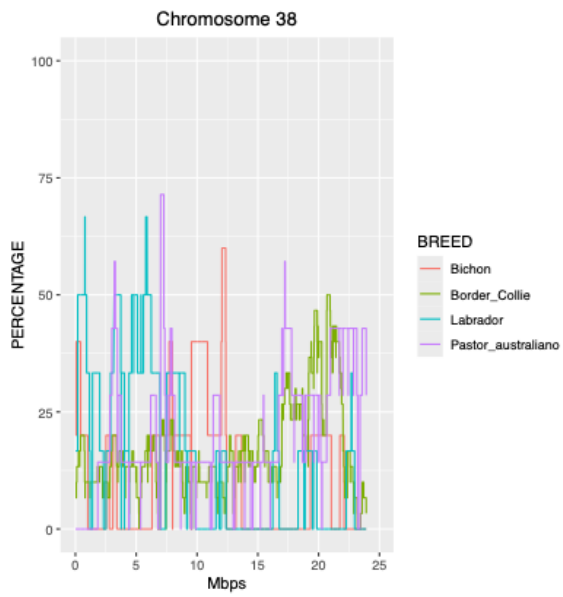
Gráfica 34. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 35. No hay ninguna región incluida dentro de ROHs que afecte al 100% de los individuos de las razas Bichón Maltes (rojo), Labrador Retriever (azul) y Pastor Australiano (lila) ni al 75% de los individuos de la raza Border Collie (verde).



Gráfica 35. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 36. No hay ninguna región incluida dentro de ROHs que afecte al 100% de los individuos de las razas Bichón Maltes (rojo), Labrador Retriever (azul) y Pastor Australiano (lila) ni al 75% de los individuos de la raza Border Collie (verde).



Gráfica 36. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 37. No hay ninguna región incluida dentro de ROHs que afecte al 100% de los individuos de las razas Bichón Maltes (rojo), Labrador Retriever (azul) y Pastor Australiano (lila) ni al 75% de los individuos de la raza Border Collie (verde).



Gráfica 37. Porcentaje de individuos con zonas del genoma incluido en ROH por raza en el cromosoma 37. No hay ninguna región incluida dentro de ROHs que afecte al 100% de los individuos de las razas Bichón Maltes (rojo), Labrador Retriever (azul) y Pastor Australiano (lila) ni al 75% de los individuos de la raza Border Collie (verde).