

REVISTA BRASILEIRA DE
BUIATRIA



Volume III - 2022

BEM-ESTAR ANIMAL E
TERAPIAS INTEGRATIVAS



Associação Brasileira
de Buiatria

O USO DA GENÉTICA NA ADAPTAÇÃO DOS BOVINOS AOS AMBIENTES SOB ESTRESSE

THE USE OF GENETICS IN ADAPTATION OF CATTLE IN STRESSFUL ENVIRONMENTS

Concepta McManus¹, Vanessa Peripolli², Renata Augusto Vieira³, Laila Talarico Dias⁴

RESUMO

Prevê-se que as mudanças climáticas alterem a distribuição e caracterização dos sistemas agrícolas globais e várias estratégias serão necessárias para adaptar e otimizar os sistemas de produção de alimentos. É improvável que a adaptação às mudanças climáticas seja alcançada com uma única estratégia, assim serão necessárias modificações no alojamento, reprodução, nutrição e cuidados com a saúde dos animais. Mudanças genéticas nos animais (dentro e entre as espécies) também serão essenciais. A genômica terá um papel importante na seleção de bovinos para a adaptação às mudanças climáticas. Para que as tecnologias genômicas sejam úteis neste cenário, será necessário definir novos fenótipos, estabelecer coletas de rotina, bem como genotipagem em grande escala de populações animais. A caracterização do germoplasma disponível e a exploração dos recursos genéticos locais se beneficiarão muito com a utilização de ferramentas genômicas, enquanto o sequenciamento de DNA mais barato e rápido permitirá maior compreensão da base genética subjacente das características. Neste artigo, as estratégias genômicas e genéticas são discutidas à luz das mudanças climáticas, com foco na seleção de animais resistentes/tolerantes, genômica de paisagem, metagenômica e edição de genes.

Palavras-chave: bem-estar animal, genômica, mudanças climáticas, recursos genéticos animais.

ABSTRACT

Climate change is predicted to change the distribution and typology of global farming systems. Several strategies are necessary to optimize global food production. Adaptation to climate change is unlikely to be achieved with a single strategy. Clearly, modifications will be needed in animal housing, breeding, nutrition, and health care. Genetic changes in animals (within and between species) also play an important role. Preparing for these transformations will require a significant commitment to research and genomics will play an important role in genetic measures taken to adapt livestock to climate change. For genetic and genomic technologies to be useful in this scenario there is a need for careful phenotype definitions and routine collection as well as large-scale genotyping of animal populations. Characterization of available germplasm and exploration of local genetic resources will greatly benefit from the use of genomic tools, while cheaper and faster DNA sequencing will allow greater understanding of the underlying genetic basis of traits. In this article, genomic and genetic strategies are discussed in the light of climate change, focusing on selection of resistant/tolerant animals, landscape genomics, metagenomics and gene editing.

Keywords: animal welfare, genomics, climate change, animal genetic resources.

1 Departamento de Ciências Fisiológicas, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Universidade de Brasília (UNB), Distrito Federal, Brasil.

2 Instituto Federal Catarinense (IFC), Campus Araquari, Santa Catarina, Brasil.

3 Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária (FAV), Universidade de Brasília (UNB), Distrito Federal, Brasil.

4 Departamento de Zootecnia, Universidade Federal de Paraná (UFPR), Curitiba, Paraná, Brasil.



Autor para correspondência:
concepta@unb.br

Revista Brasileira de Buiatria
Bem-estar Animal e Terapias Integrativas,
Volume 3, Número 1, 2022

ISSN 2763-955X

DOI:10.4322/2763-955X.2022.004



Associação Brasileira
de Buiatria



INTRODUÇÃO

A produção animal passará por novos desafios impostos pela escassez de recursos em função das mudanças climáticas¹, que refletirá negativamente na saúde e no bem-estar dos animais. Dentre as mudanças esperadas estão a elevação de temperaturas, alteração no nível do mar e no regime de precipitação, que levará a secas prolongadas, aumentando a incidência de eventos extremos, incluindo inundações e geadas, interrupção do abastecimento de alimentos, surtos de doenças, etc². Assim, a gestão dos sistemas agrícolas e dos recursos naturais precisa ser melhor planejada de forma a garantir que as comunidades e práticas agrícolas sejam suficientemente resilientes e sustentáveis para lidar com os impactos das mudanças climáticas.

Nos últimos anos, o aparecimento de vetores de doenças e de espécies invasoras têm ocorrido em função do aumento da precipitação e das temperaturas³ que, por sua vez, impactam negativamente na saúde dos animais⁴. Por outro lado, na produção animal, a maior intensidade de seleção para aumentar a produtividade com o uso de técnicas de melhoramento animal e tecnologias reprodutivas, tem como consequência a redução na resistência a doenças, bem como na tolerância a muitas dessas mudanças.

Os produtores estão sob pressão para aumentar a produtividade para alimentar as populações em crescimento, mas também para reduzir o impacto ambiental dessa produção⁵. Ainda não é possível prever o impacto das mudanças climáticas na produção pecuária, entretanto, vários grupos de pesquisa vêm tentando fazer essa previsão usando modelos distintos como: impacto na pobreza, emissões de metano, doenças animais, etc. Porém, os sistemas de produção agrícola e pecuária são complexos. Embora muitas raças de bovinos estejam globalmente distribuídas, muitas espécies foram domesticadas numa mesma região, sendo assim, a distribuição geográfica de espécies ou raças específi-

cas é sobreposta por diferentes sistemas de produção⁴. Esta é a razão pela qual alguns pesquisadores acreditam que as mudanças climáticas afetarão mais os países em desenvolvimento, onde a produção também é conduzida por pequenos produtores, já que eles não têm como mitigar mudanças, especialmente no curto prazo.

O estresse térmico parece ser o principal fator que afeta negativamente a produção pecuária, pois pode contribuir tanto para redução do crescimento, do desempenho reprodutivo, como da produção e dos componentes do leite⁶. Em particular, a seleção para maior produção de leite, em geral, resulta em aumento da geração de calor metabólico⁷ e, conseqüentemente, a susceptibilidade dos animais às mudanças climáticas é maior, pois a resposta seria a redução na produção de leite⁸ e alteração na sua composição⁹.

Porém, é possível produzir animais menos sensíveis ao estresse térmico por meio da seleção de bovinos, seja pelo método tradicional, seja pela genômica. O uso de informações genéticas e genômicas e de ferramentas biotecnológicas avançadas poderá ser uma estratégia chave para enfrentar este desafio e identificar marcadores biológicos pertencentes a diversas características que controlam a produção, a adaptação e a baixa emissão de metano⁶. Os programas de melhoramento que usam a Seleção Assistida por Marcadores (*Marker Assisted Selection - MAS*) e a Seleção Genômica (*Genomic Selection - GS*) devem a partir de agora incluir raças de bovinos resilientes ao clima e incorporar características relacionadas tanto à produção quanto à resiliência e adaptação. A seleção para animais mais resistentes às mudanças climáticas não deve ser fundamentalmente diferente dos programas de melhoramento já existentes, no entanto, medir os fenótipos relevantes para a adaptação e resiliência pode ser um desafio⁴. Dessa forma, o objetivo deste manuscrito foi realizar uma revisão de literatura sobre os conceitos de melhoramento genético e genômica animal à luz das mudanças climáticas.



■ Identificação das características de interesse

Segundo Douch et al.¹⁰, dentre os desafios de se realizar seleção para animais mais resistentes a doenças, como infecções gastrointestinais por nematóides, por exemplo, está a definição clara dos fenótipos que sejam potenciais critérios de seleção. Bishop¹¹ definiu conceitos relevantes, entre os quais, de resistência, tolerância e resiliência, que servirão de subsídios para discutir sobre ações de manejo e também de seleção. Outro ponto de vista importante refere-se à necessidade de protocolos transfronteiriços, co-medição de características correlacionadas e produtivas adequadas que possam servir como *proxies*, protocolos para a coleta e armazenamento de dados, bem como critérios para compartilhamento, combinação e análise de dados, de modo que comparações entre países e estudos possam ser realizadas. Portanto, há a necessidade do desenvolvimento de métodos viáveis economicamente e eficientes de fenotipagem para um grande número de animais, pois só assim os estudos genômicos serão úteis na mitigação das mudanças climáticas globais.

A definição de um animal tolerante ao calor é complexa. Em princípio, um animal tolerante ao calor é aquele que mantém a homeotermia sob altas cargas de calor ambiental^{12,13}. No entanto, do ponto de vista da pecuária, o objetivo é a manutenção dos níveis produtivos e reprodutivos em condições de calor¹⁴ e o desempenho do animal sob estresse térmico pode ser um indicador da capacidade geral do animal de lidar com o calor. Sabe-se que a homeotermia em condições de calor depende da capacidade do animal equilibrar a termogênese e a dissipação de calor. Dentre as avaliações que têm sido propostas como critérios para identificar animais tolerantes ao calor estão a temperatura corporal, a frequência respiratória, a frequência cardíaca e a frequência de suor¹⁵⁻¹⁷. No entanto, o uso em programas de seleção em grande escala ainda é limitado devido ao custo elevado para obtenção dessas medidas.

As características da pele e da pelagem, incluindo a taxa de queda de pelo e a razão entre a superfície corporal e a massa, estão relacionadas à capacidade do animal de dissipar o calor interno¹⁸.

Vários biomarcadores, como parâmetros sanguíneos^{12,13,19} ou moléculas associadas à resposta ao estresse por calor, foram propostos como indicadores de estresse por calor em rebanhos²⁰. No caso de parâmetros sanguíneos analisa-se a quantidade e a concentração de eritrócitos, a albumina, o cortisol, etc. A quantificação dos níveis de biomarcadores de estresse térmico pode ser alcançada a um baixo custo por meio de espectroscopia de infravermelho médio que é utilizada rotineiramente para determinar os principais componentes do leite. O espectro do leite pode ser calibrado para quantificar o nível de metabólitos ou outras substâncias identificadas como biomarcadores de estresse por calor. No entanto, a complexidade da resposta ao estresse térmico torna a seleção de um número reduzido de biomarcadores-chave uma tarefa difícil. Por exemplo, correlações significativas entre metabólitos como lactato, piruvato, creatina, acetona, β -hidroxibutirato, trimetilamina, ácido oleico e ácido linoléico no leite e no plasma indicam que sua concentração pode nos dar uma ideia das alterações metabólicas induzidas pelo estresse por calor (HS - *Heat Stress*) no sangue²¹. Há outros indicadores sugeridos como estabilidade do leite²², o hormônio tireotrófico (*Thyroid Stimulating Hormone* - TSH), a tiroxina (T4), o pH sanguíneo, o equilíbrio eletrolítico (sódio - Na⁺), o potássio (K⁺) e o cloro (Cl⁻) (Figura 1).

Avanços no desenvolvimento de dispositivos como termografia infravermelha²³ além de sondas *indwelling*, bolus intra-ruminais, e dispositivos implantáveis que podem produzir medidas automaticamente e a baixo custo podem mudar a possibilidade de uso desses tipos de medidas em programas de melhoramento em sistemas de produção mais intensivos²⁴. Hammami et al.²⁵ concluíram que o uso de espectroscopia de infravermelho médio para avaliar

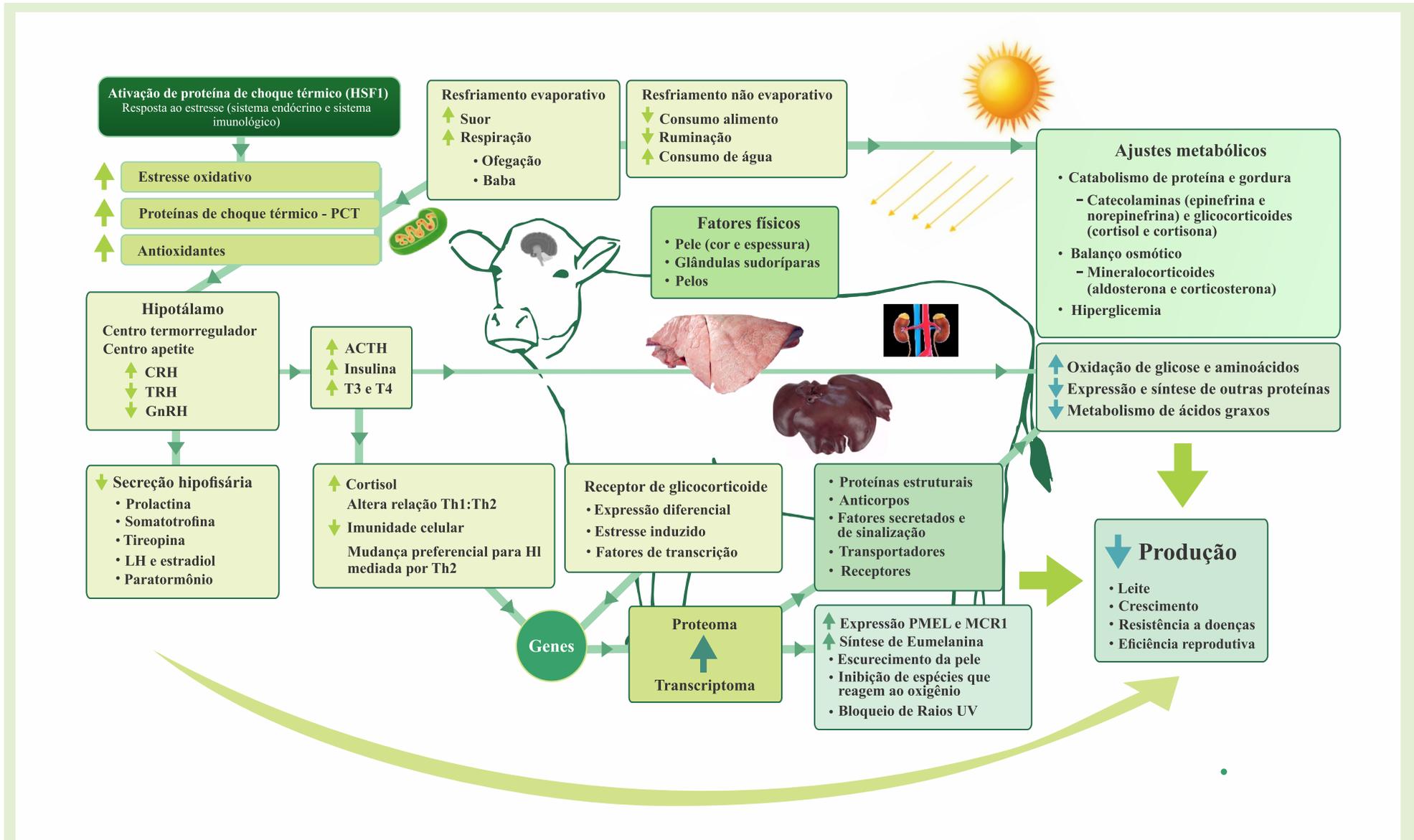


Figura 1. Resposta fisiológica dos bovinos em ambientes sob estresse térmico.



perfis de ácidos graxos do leite seria possível de usar como biomarcadores para estresse por calor em bovinos leiteiros.

A adaptabilidade e a resiliência dos bovinos às mudanças climáticas não é simples, pois envolve características que influenciam a aptidão, como longevidade e resistência a doenças, que tipicamente têm baixa herdabilidade e foram selecionadas negativamente quando a seleção direcional buscou o aumento da produção de leite²⁶. Este cenário requer estratégias de criação eficientes, e uma abordagem que está sendo sugerida é a introgressão de raças adaptadas localmente com as raças comerciais⁴.

O Índice de Temperatura e Umidade (*Temperature Humidity Index - THI*) (Figura 2) tem sido frequentemente usado para medir a extensão do estresse por calor (*Heat Stress - HS*)²⁷ devido à sua facilidade de

computação, porém é um parâmetro ambiental que não considera a radiação térmica, a velocidade do vento ou a duração da exposição²⁸. Por essa razão, o THI pode não descrever adequadamente o efeito das condições climáticas sobre bovinos de corte ou leite. Além do THI, os modelos do índice de carga de calor (*Heat Load Index - HLI*)²⁹ e do índice de carga de calor do leite (*Dairy Heat Load Index - DHLI*)³⁰ têm sido propostos, no entanto, ainda requerem validação cuidadosa com base nas características do estoque, práticas de manejo e variáveis de mitigação³¹. Dada a complexidade deste tipo de análise, nota-se que não é necessário apenas fenotipar os animais, mas também quantificar adequadamente o ambiente de criação (Figura 2).

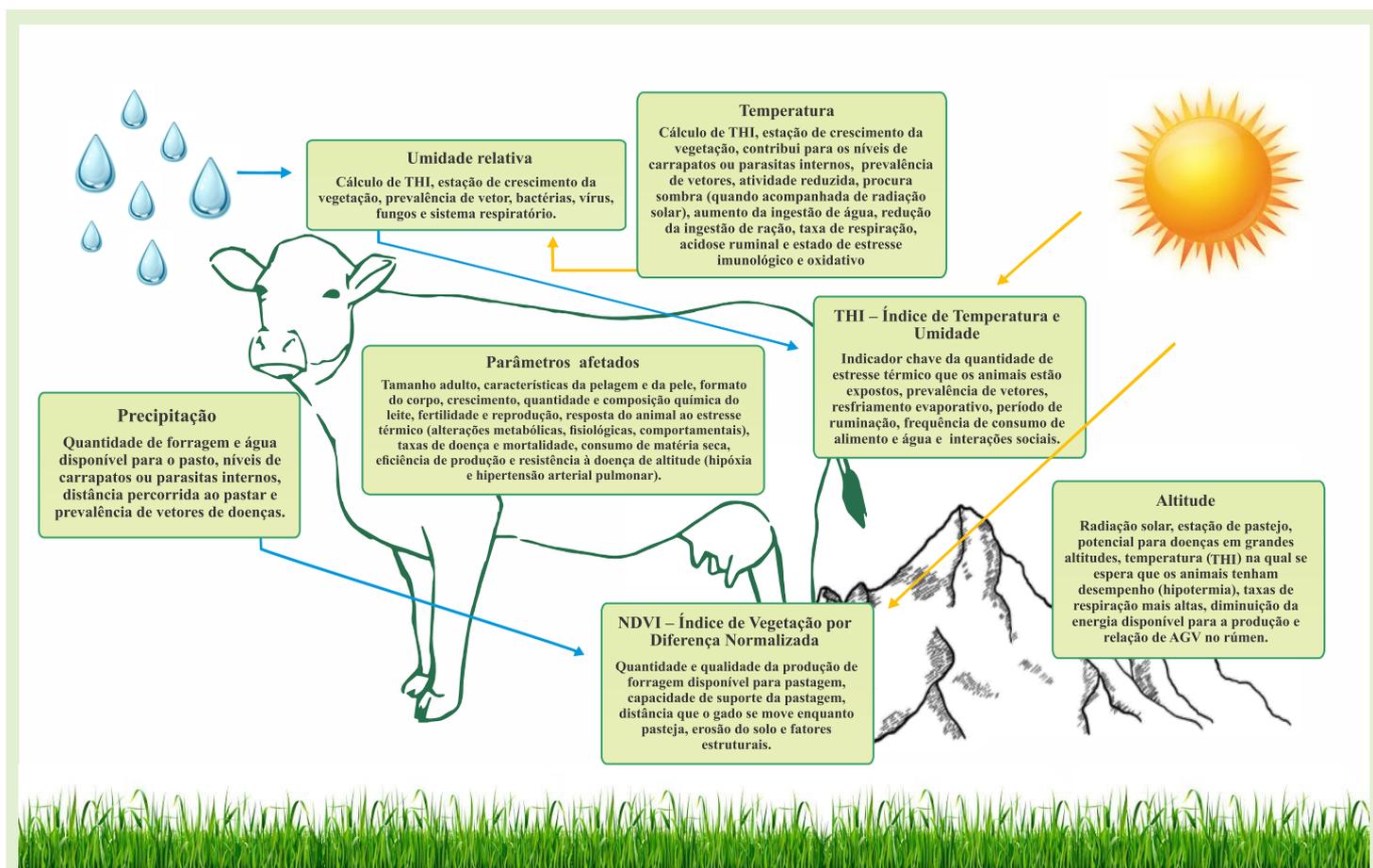


Figura 2. Resposta de bovinos submetidos à estresse térmico.



■ Diversidade de Recursos Genéticos Animais (AnGR)

As regiões tropicais são caracterizadas por ambientes que levam os animais para um HS relativamente altos em comparação com as regiões temperadas³². As raças locais, principalmente as da América Latina, Oriente Próximo e da África, apresentam melhor adaptação a altas temperaturas e condições adversas³³. Em geral, as raças tropicais e subtropicais têm maior capacidade adaptativa a ambientes estressantes do que as exóticas³⁴. Alguns trabalhos mostram que os bovinos zebuínos (*Bos taurus indicus*), por exemplo, têm genes para tolerância ao calor (*Heat Tolerance* - HT)³⁵ e, portanto, apresentam maior capacidade para regular a temperatura corporal em resposta ao HS em comparação aos bovinos das raças taurinas (*Bos taurus taurus*), de origem europeia³⁶. Esta resiliência do Zebu é resultado de sua menor taxa metabólica e maior capacidade de perda de calor³⁵. Entretanto, para animais da raça Gir, Santana Jr. et al.³⁷ relataram a necessidade de monitorar o estresse ao calor. Em estudos com populações locais de gado em países em desenvolvimento³⁸⁻⁴¹, usando conjuntos de dados de alta densidade de nucleotídeo polimorfismo (*Single Nucleotide Polymorphism* - SNP), foi relatada alta diversidade genética, revelando assinaturas de seleção para adaptação a condições adversas, quentes e com exposição a patógenos³⁵.

A quantificação da tolerância ao calor (HT) é fundamental se for considerada um objetivo potencial de seleção em programas de melhoramento⁴².

Para gado leiteiro, em algumas situações, o uso de raças que evoluíram em climas quentes ou a introdução de genes de raças de clima quente em populações de raças temperadas foi eficiente^{14,44}. Quesada et al.⁴³ mostraram a importância da tolerância ao calor e da capacidade adaptativa de várias raças como base técnica para a seleção de ovinos e seu uso em vários programas de cruzamento da região Centro-Oeste do Brasil.

A incorporação do HT como critério de seleção em programas de melhoramento de raças leiteiras de alta produção pode ser eficaz, pois, além de evitar a associação negativa entre HT e as características de produção, pode fornecer resultados mais rápidos, com os avanços da genômica. Vários estudos mostraram que o HT foi positivamente correlacionado com a fertilidade e tem correlação negativa de alta magnitude com as características de produção, mas as interações genéticas subjacentes ainda não são bem compreendidas^{20,40,45}.

A seleção de indivíduos resistentes ao calor tem sido proposta com o objetivo de melhorar o bem-estar animal e a produtividade em regiões de clima quente. E tecnicamente parece ser viável, uma vez que foram identificadas moderada variabilidade genética e interação genótipo *vs* ambiente⁴⁶. A herdabilidade (0,22) e as correlações genéticas (-0,22) evidenciam a possibilidade de resposta à seleção para a produção de leite e HT por meio de um índice de seleção⁴⁷. A seleção genética para tolerância ao calor forneceria meios sustentáveis para aumentar a capacidade do animal se alimentar e em conjunto com modificações no alojamento pode mitigar os efeitos de mudanças climáticas^{47,48}. Em uma revisão de literatura sobre tais estratégias, Gaughan et al.⁴⁹ sugeriram que identificar raças locais existentes que já estão adaptadas a estes subambientes de produção e alocar genes adaptativos ao estresse nessas raças poderia ser um caminho a seguir. As raças Curraleiro Pé-Duro e a Pantaneiro (Figura 3) são exemplos de raças adaptadas a ambientes de clima muito quente como o Cerrado, o Semiárido e o Pantanal. Posteriormente, assinaturas de seleção para termotolerância poderiam ser identificadas por meio da genômica funcional e raças produtivas poderiam ser melhoradas por meio de cruzamentos entre animais de genótipos resilientes, com a incorporação de genes relacionados à tolerância ao estresse.

Outros estudos mostraram que, sob estresse térmico, raças localmente adaptadas em climas quentes têm frequências de respiração, temperatura corporal ou



Figura 3. Raças bovinas localmente adaptadas a ambientes de clima muito quente. A e B) Curraleiro Pé-Duro e C) Pantaneiro.

taxas de suor mais baixas e melhor desempenho reprodutivo do que raças de climas temperados^{50,51}. Mas, outra característica geral das raças adaptadas localmente é o baixo nível de produção. Berman⁵⁰ e Hoffman⁴ revisaram as vantagens e desvantagens do uso de raças adaptadas localmente às condições extremas para melhorar a tolerância ao estresse térmico. Berman⁵⁰ relatou que a baixa produtividade de raças adaptadas pode ser uma característica constitucional das mesmas, uma vez que diversos estudos mostraram que raças de climas quentes e seus cruzamentos com raças selecionadas tendem a favorecer a deposição de gordura e escore de condição corporal em relação a produção de leite quando é fornecida uma alimentação adequada.

Rolf⁵² identificou, em estudos genômicos, caminhos e genes candidatos para HT em bovinos. Collier et al.⁵³ relataram sobre os grupos de genes envolvidos em respostas ao HS em bovinos e, entre os quais, estão alterações na expressão de genes envolvidos no aumento da oxidação de glicose e aminoácidos, bem como redução do metabolismo de ácidos graxos, ativação do sistema endócrino da resposta ao estresse e ativação do sistema imunológico, que garantem a secreção extracelular de proteínas de choque térmico (*Heat Shock Proteins* - HSP). Um genótipo no locus C1787061T foi encontrado para melhorar a tolerância ao calor e a produção total de leite em vacas Sahiwal, indicando associação neste HSP90ab1SNP54. As análises genômicas também revelaram a existência de

variantes genéticas relacionadas às características do pelo e da pele, com as respostas imunológicas, com o sistema nervoso e com a resistência aos carrapatos⁵⁵ (Figura 1). Olson et al.⁵⁶ encontraram um gene principal (SLICK) associado a HT com uma herança dominante determinando o tipo de “pelo liso”. O gene foi introduzido em gado da raça Holandesa-Frísia, conferindo termotolerância^{44,50}, sendo que, este gene dominante no BTA²⁰ está associado à temperatura retal⁵⁷.

A resposta do gene da proteína de choque térmico (HSP70 e HSP90) é considerada um termômetro celular para o HS e outros estressores ambientais. As variações no padrão de expressão da família HSP70 e outros genes HSP em diferentes estações podem ser estratégias potenciais em centrais de acasalamento, pois o uso de touros portadores desses genes podem melhorar a adaptabilidade dos rebanhos⁵⁸. Vacas leiteiras tolerantes ao estresse térmico (*Heat Stress Tolerant* - HST) exibiram maior expressão de nível de RNAm de HSP70 do que indivíduos suscetíveis a HS (*Heat Stress Susceptible* - HSS) em diferentes raças^{41,58,59}. Para caprinos, a expressão do gene HSP70 em cabras adaptadas ao frio durante o verão e em cabras adaptadas ao calor durante o inverno tem sido relativamente maior⁶⁰.

Em animais mestiços da raça Jersey foram relatados polimorfismos genéticos no gene da enzima alfa-1ATP1A1 da subunidade ATPase transportadora



de sódio/potássio e sua associação com HT⁶¹. Ainda para bovinos leiteiros, associações significativas foram encontradas entre os polimorfismos do gene da enzima subunitalpha-2ATP1B2 da ATPase transportadora de sódio/potássio, HT e taxas respiratórias^{49,62}.

Em ruminantes foram encontrados genes envolvidos em vias de sinalização que estão direta ou indiretamente associados à termotolerância como, por exemplo, o mTOR e o MAPK3. Vários genes candidatos, associados à adaptação ao estresse térmico, foram identificados; os genes homeobox, HOXC12 e HOXC13, que desempenham um papel na diferenciação, crescimento e desenvolvimento do folículo piloso por meio da regulação dos genes específicos da diferenciação da queratina^{35,63,64}. A seleção de animais tolerantes ao calor que apresentem alta eficiência de produção

poderá ser eficaz para HS^{25,65}. No entanto, é recomendado que se selecione para HT em uma raça de alta produção de leite em vez de selecionar para alta produção de leite em uma raça que é altamente adaptada a climas quentes, devido ao aumento do número de gerações necessárias para que a raça adaptada alcance níveis ótimos de produção⁵² (Figura 4).

As estratégias de introgressão assumem que um ou mais alelos em genes de interesse estão presentes em uma população e ausentes na outra, e o objetivo principal é, por meio de retrocruzamento e seleção, introduzir alelos favoráveis na população receptora⁶⁶. Os resultados apresentados por Aby e Meuwissen⁶⁷ usando valores genéticos estimados para melhor predição linear imparcial genômica (*Genomic Best Linear Unbiased Prediction* - gBLUP) superaram a predição linear

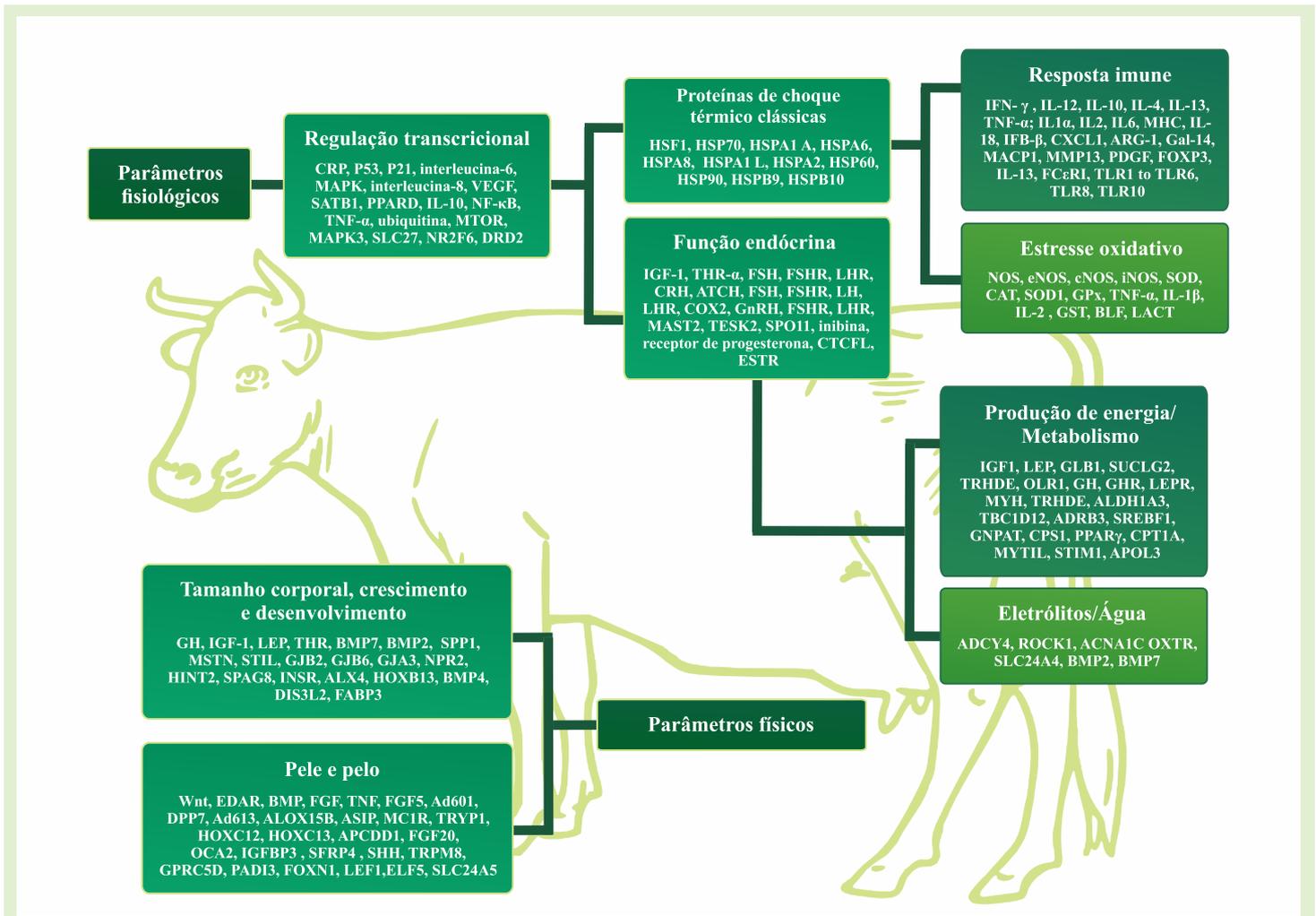


Figura 4. Genes envolvidos na resposta dos bovinos em ambientes sob estresse térmico.



imparcial convencional (*Best Linear Unbiased Prediction* - BLUP) em termos de ganho genético na produção e na aptidão, usando duas populações simuladas divergentes. No mesmo trabalho, por meio de simulação de dados, os autores demonstraram que a introgressão de uma característica que apresente baixa herdabilidade em uma população com uma característica de alta produção pode ser eficaz, especialmente quando as características são poligênicas e não correlacionadas (características de produção e de adaptabilidade). Sendo assim, com base na literatura publicada até o presente momento, espera-se que a seleção genômica possa ser eficaz para características de baixa herdabilidade.

■ Metagenômica

Todos os animais têm comunidades microbianas associadas, tanto em seus ambientes quanto dentro/sobre seus corpos. Suas funções incluem ações que vão desde a redução de toxinas até a extração de energia dos alimentos ingeridos. Do ponto de vista da mudança climática, o metano (CH_4) é um gás de efeito estufa (GEE), subproduto natural da fermentação microbiana gastroentérica no rúmen com um potencial de aquecimento global 28 vezes maior do que o dióxido de carbono³. Entretanto, até o momento, as estratégias de mitigação para diminuir a produção de CH_4 pelo gado não tiveram sucesso⁶⁸.

A metagenômica, definida como o estudo de todos os genes presentes no ecossistema, tornou-se incrivelmente rápida e barata na última década, sendo necessário o emprego do sequenciamento de DNA de alto rendimento⁶⁹. A metagenômica permite que a abundância de todos os genes presentes na microbiota do rúmen seja determinada e as vias metabólicas sejam preditas⁷⁰. Como a microbiota muda com o tempo e afeta a saúde e a produção dos animais, esta poderá contribuir para a melhor compreensão no que se refere à resistência a doenças ou à produção de metano para mitigar o aquecimento global. Shi et al.⁷¹, em um traba-

lho com ovinos, verificaram que a transcrição de genes da via da metanogênese foi aumentada no rúmen de ovelhas que apresentaram alta produção de metano. Em vacas leiteiras, a produção de CH_4 foi influenciada pelo genótipo individual do hospedeiro, bem como pela composição da microbiota ruminal⁶⁸.

A metagenômica pode ser útil como uma tecnologia que rastreará a microbiota ruminal e sua atividade, identificando genes e vias metabólicas, bem como mRNA, representando genes que são ativados e expressos em um ambiente, genes relacionados a síntese de antibióticos, substâncias antitumorais, entre outros usos⁷². Esta metodologia é altamente dependente da anotação correta de diversas sequências de genes⁷³, que podem não ter homólogos nas bases de dados atuais⁷⁴.

■ Seleção genômica

O genoma é o conjunto completo de DNA (*Deoxyribonucleic Acid* - Ácido Desoxirribonucleico) de um organismo, sendo que, praticamente cada célula do corpo contém uma cópia completa de, aproximadamente, três bilhões de pares de bases de DNA, ou letras, que compõem o genoma animal. Com sua linguagem de quatro letras, o DNA contém as informações necessárias para construir todo o corpo do animal. Um gene tradicionalmente se refere à unidade de DNA que carrega as instruções para fazer uma proteína específica ou um conjunto de proteínas. Cada um dos estimados 20.000 a 25.000 genes no genoma animal codifica uma média de três proteínas e até dez produtos de proteínas⁷⁸.

Avanços no sequenciamento de DNA nos últimos dez anos resultaram em dados genômicos prontamente disponíveis⁷⁷. Dessa forma, a genômica surgiu após o desenvolvimento do sequenciamento de DNA por Fredrick Sanger^{75,76} e difere da “genética clássica” por considerar tanto o complemento total de material hereditário de um organismo, quanto às interações



entre loci e alelos dentro do genoma, além de outras interações, como: pleiotropia, epistasia e heterose.

O desenvolvimento e a exploração de milhões de marcadores SNP geraram um grande número de matrizes SNP em todo o genoma. As matrizes SNP podem ser classificadas em alta densidade (600-800K), média densidade (70-80K) e baixa densidade (2-5K). Os arranjos do genoma estão sendo usados para realizar análises de associação de todo o genoma (*Genome-Wide Association Study* - GWAS) e seleção genômica (*Genomic Selection* - GS). Por exemplo, pelo menos três milhões de bovinos e milhões de aves e suínos já foram genotipados por meio de matriz SNP^{80,81}.

A seleção genética de ruminantes resilientes e produtivos pode fornecer um grande avanço à produção de gado no século XXI^{12,82}. Assim, a seleção de animais adaptados ao HS deve auxiliar no aumento da produção ao longo da estação quente. Uma etapa inicial importante neste processo é identificação de genes que respondem especificamente ao HS. Embora tenha ocorrido progresso significativo nesta área, ainda há necessidade de mais pesquisas sobre a seleção genética dos animais desejáveis⁸³. Ainda hoje as limitações são grandes, particularmente nos países em desenvolvimento, pois para implementar a seleção genômica é preciso obter apoios institucionais, logísticos, financeiros, além de material humano⁸⁴⁻⁸⁶. Além disso, há necessidade de investigar os mecanismos genéticos subjacentes ao estresse pelo frio e pelo calor para garantir que animais resistentes sejam criados para ambas as condições. Entretanto, a maior demanda por alimentos e o imperativo de aumentar a renda dos produtores levaram ao cruzamento indiscriminado, que diluiu os germoplasmas adaptativos⁸⁷. Este é um ponto imprescindível pois, se os genótipos adaptativos desaparecerem, as populações necessárias para os programas de seleção não estarão presentes. Portanto, há necessidade urgente dos países implementarem o plano global de ação para Recursos Genéticos Animais (*Animal Genetic Resources* - AnGR)⁸⁸ e colocarem esquemas de con-

servação apropriados para todos os programas locais de AnGR e de pecuária sustentável.

A utilização da genômica para identificar traços adaptativos e de resiliência relacionados às mudanças climáticas traz essas tecnologias à tona em relação aos Recursos Genéticos para alimentos, agricultura e adaptação⁸⁹. As ferramentas genômicas agora permitem a avaliação de regiões genômicas funcionais e suas associações com a adaptação⁹⁰. A cobertura do genoma com SNPs e os arranjos de genotipagem de SNP de baixo custo trazem os programas GWAS e GS que revolucionaram a criação de animais para a realidade e permitiram uma estimativa do dobro dos ganhos genéticos⁷⁹.

A seleção genômica permite a previsão do mérito genético de animais a partir de marcadores SNP de todo o genoma⁹¹, ou seja, um conjunto de métodos para estimar os valores reprodutivos de animais individuais com base nas informações do genótipo de SNPs de todo o genoma⁸⁹. A seleção de animais para características de interesse é uma realidade. Embora muito progresso tenha sido alcançado em termos de características de produção fáceis de medir, como produção de carne ou leite^{92,93}, poucos avanços foram obtidos para as características que estão se tornando relativamente mais importantes, como aquelas relacionadas às mudanças climáticas e desafios específicos associados (altas temperaturas, regimes de precipitação modificados, aumento da frequência de eventos extremos, interrupções no abastecimento de alimentos, surtos de doenças, etc.)².

Outro desafio na tentativa de selecionar ruminantes resilientes é a complexidade do mecanismo subjacente à resposta ao estresse térmico e seu antagonismo genético com a produção. Desconsiderando os efeitos do HS em vacas leiteiras, West⁹⁴ concluiu que a seleção de animais tolerantes ao calor é possível e recomendou que uma estratégia adequada e sustentável seja empregada para evitar a suscetibilidade crescente a altas cargas de calor associadas às raças de alta produção de leite.



No entanto, a seleção de bovinos que são geneticamente resistentes ao HS continua sendo um desafio devido à correlação genética negativa entre a tolerância ao calor e a produção de leite⁴⁰. Existe grande variabilidade genética na resposta individual de um animal ao aumento do HS, com interação genótipo *vs* ambiente moderada, o que significa que os mais produtivos sob conforto térmico podem não ser os mais produtivos sob HS¹⁴. Bernabucci et al.³⁰ investigaram os efeitos do HS em bovinos da raça Holandesa e identificaram efeito genético aditivo sobre as paridades, além disso, confirmaram a associação negativa entre a produção de leite e HT. Consequentemente, a identificação de marcadores genéticos que não estejam associados negativamente com a produção de leite de forma significativa será um critério de seleção apropriado⁹⁵. Além disso, as estratégias de melhoramento para incrementar a HT também dependerão do sistema de produção com aqueles capazes de fornecer recursos suficientes para alta produtividade ganhando mais com tais intervenções. Por outro lado, sistemas de produção com recursos escassos se beneficiarão do cruzamento com estoque local (resiliente)⁹⁶.

A seleção genômica para HS parece ser uma ferramenta sustentável para auxiliar a reduzir os custos de gerenciamento e baixa produção, geralmente associados as altas temperaturas ambientais. Além disso, os valores atuais de criação de novas características que dependem de uma população de referência dedicada têm confiabilidade mais baixa e, quando esses valores são adicionados a um índice de seleção nacional, há redução da confiabilidade geral. A metodologia avançada de previsão genômica e a validação regular devem minimizar alguns desses problemas por serem fundamentais para aumentar a confiabilidade⁹⁷. Schefers e Weigel⁴⁶ concluíram que a precisão é uma função do tamanho da população de referência que foi usada para estimar os efeitos SNP, portanto, dependendo de quantos bovinos estiverem disponíveis para triagem, a precisão pode variar entre rebanhos, raças e países. Uma

opção para aumentar a população de referência seria incluir uma ampla variedade de genótipos tanto quanto possível de diferentes ambientes. Mesmo que a seleção genômica permita a redução no intervalo de geração, é possível que as taxas de endogamia por ano possam aumentar. Sendo assim, é necessário usar e conservar de forma sustentável a diversidade genética dos programas de acasalamento baseados no genoma da progênie atual e potencial^{46,98}. Além disso, o custo da seleção genômica é uma questão importante, pois, se for muito alto, os produtores certamente preferirão utilizar outras formas de seleção. Em 2011, o custo de genotipagem foi de, aproximadamente, cem dólares australianos por novilha e mostrou-se inviável economicamente como ferramenta de seleção⁹⁸. Dessa forma, se o custo da genotipagem fosse reduzido (subsidiá-lo talvez fosse uma alternativa), isso teria um grande impacto na lucratividade e produção animal. Para bovinos, o custo de genotipagem tem mostrado uma redução constante, o que é entusiasmante⁹⁹, pois isso tornará a seleção genômica mais acessível em um futuro próximo.

A disponibilidade de ferramentas e tecnologias modernas de última geração para gerar mais fenótipos termotolerantes e identificar animais termo susceptíveis pode permitir a seleção simultânea de animais produtivos termotolerantes¹⁴. Uma vez que tais genes em gado zebu ou *Bos indicus indicus*, em geral, são isolados, estratégias de reprodução adequadas podem ser aplicadas para explorá-los de forma inteligente visando uma produção para os climas quentes¹⁰⁰. As tecnologias modernas de fenômica, genômica e transcriptômica possibilitam a seleção precisa de animais tolerantes ao calor sem comprometer a produção de leite, por exemplo¹⁴. As informações dos estudos de associação de expressão de gene (GWAS) podem ser usadas para melhorar ainda mais a precisão da seleção. Estudos de associação genômica ampla (GWAS) têm sido frequentemente usados para identificar regiões do genoma que têm efeito específico sobre uma característica de importância econômica em ruminantes¹⁰¹. Quando



investe-se em seleção, o ganho genético é estável e permanente, persistindo nas gerações subsequentes^{14,102}. Os animais geneticamente sensíveis ao calor e os que são tolerantes ao calor mostraram diferenças significativas na diminuição da produção de leite e das temperaturas retal e intravaginal quando expostos a uma leve onda de calor simulada¹⁰⁴. Dentre as vantagens do uso da seleção genômica está o aumento do ganho genético, uma vez que os animais podem ser selecionados desde jovens por meio da estimativa de seus valores genéticos genômicos (GEBVs), ao invés de esperar para testar sua progênie⁹⁷. Os valores genômicos de tolerância ao calor podem ser previstos com uma precisão entre 0,42 e 0,61 usando genótipos SNP de alta densidade.

Em 2017, na Austrália, valores genéticos (*Breeding Values* - BVs) para tolerância ao calor foram estimados pela primeira vez⁹⁷. Os valores genéticos genômicos estimados (*Genomic Estimated Breeding Values* - GEBVs) para HT para as raças Holandesa e Jersey na Austrália¹⁰² são relevantes, pois indicam que é possível identificar animais geneticamente superiores que são capazes de produzir progênies adaptadas aos desafios climáticos atuais e futuros, melhorando assim o bem-estar animal e a lucratividade das propriedades rurais¹⁰³. Além disso, a adição de GEBVs para HT deve se tornar relativamente barata, pois um número crescente de bovinos tem sido genotipado¹⁰². No entanto, como HT é uma característica genômica que foi identificada apenas recentemente, os GEBVs ainda são menos confiáveis do que aqueles estimados para características de produção baseadas em fenótipos já estabelecidos¹⁰³. A precisão dos GEBVs para HT é ainda mais limitada pelo uso de variações na produção de leite no dia do teste para medir o estresse calórico, já que as variações entre os dias são totalmente dependentes das condições ambientais^{102,103,105}. Dados sobre a temperatura corporal central com o aumento da temperatura e umidade, bem como perfis alterados de ácidos graxos no leite usando espectroscopia de infravermelho médio (MIR) podem

melhorar a precisão dos GEBVs⁹⁷.

Reduzir a severidade do HS em gado leiteiro por seleção genética para aumento da termotolerância ainda é uma estratégia amplamente inexplorada. A temperatura retal (*Rectal Temperature* - RT) de animais sob HS é hereditária⁴⁰, então a seleção de indivíduos superiores com base nesta característica poderia reduzir os efeitos do HS na produção por meio do aumento da termotolerância⁹¹. Na literatura, com objetivo de identificar SNPs associados a genes para termotolerância HS⁹¹, os autores realizaram GWAS para temperatura retal em vacas Holandesas em lactação sob condições de HS e concluíram que a temperatura retal pode ser utilizada como critério de seleção, pois deve auxiliar na identificação de animais geneticamente superiores para adaptação ao HS. Há uma variação genética considerável para HT em animais da raça Holandesa⁴⁰ e SNPs específicos associados a genes para HT foram identificados^{65,105}. Assinaturas de seleção em populações de pequenos ruminantes (ovelhas e cabras), nativos de ambientes áridos e quentes, foram estudadas usando todo o genoma SNP scans e várias regiões candidatas subjacentes à adaptação foram identificadas¹⁰⁸. Esses resultados fornecem uma base para a investigação da evolução dos ruminantes e da genômica funcional de indiferentes espécies que sobrevivem em um ambiente semelhante¹⁰⁶. Foram relatados alguns genes candidatos que estão ligados à adaptação de pequenos ruminantes, como genes que codificam o hormônio do crescimento (*Growth Hormone* - GH), receptor do hormônio do crescimento (*Growth Hormone Receptor* - GHR), fator de crescimento semelhante à insulina (*Insulin-Like Growth Factor I* - IGF-1), receptor da leptina (*Leptin Receptor* - LEPR) e hormônio receptor da tireoide (*Thyroid Hormone Receptor* - THR)⁶. Fator de choque térmico 1 (*Heat Shock Factor 1* - HSF1), gene da proteína de choque térmico 60 (HSP60), HSP70, HSP90 e ubiquitina são genes que estão ligados à capacidade de resiliência de pequenos ruminantes, particularmente os desafios sob HS. Entre esses genes termo-



tolerantes, HSP70 é um conhecido marcador genético para termotolerância em pequenos ruminantes. A identificação de tais marcadores celulares e moleculares pode contribuir com os esforços para desenvolver raças resistentes ao clima³² (Figura 4).

Para tolerância ao calor, os grupos fenotípicos das ovelhas Santa Inês diferem dos grupos das ovelhas brancas, exibindo características mais resistentes ao calor. Animais com pelos mais longos e pelagens mais espessas e escuras são mais suscetíveis ao estresse (Figura 5), assim como ovelhas lanadas que também mostraram menor adaptação a climas tropicais¹¹⁰.

Em ovelhas, a variação racial foi relatada em relação à resposta ao HS^{63,107} com raças com menor isolamento térmico que usam menos recursos fisiológicos para dissipar o calor. Em geral, as raças de ovelhas com pelo se adaptam melhor ao HS devido às baixas con-

centrações de hormônios da tireoide e seu calor metabólico relativamente baixo com respiração mais lenta em comparação com as raças de lã¹⁰⁸. McManus et al.³² relataram que essas raças apresentam características de pele e pelagem que facilitam a adaptação ao HS. Em geral, as ovelhas Dorper *vs* Pelibuey têm alta capacidade adaptativa ao HS no verão porque mantêm a temperatura retal na faixa normal e têm maior eficiência na perda de calor corporal durante o dia devido ao aumento da frequência respiratória e da temperatura da pele¹⁰⁹. A redução da função renal no verão pode indicar a ativação de mecanismos para prevenir a desidratação, o que auxilia na manutenção da homeotermia.

Três respostas principais parecem ocorrer a nível molecular e celular em resposta ao HS. Inicialmente, há alta expressão de chaperonas moleculares e

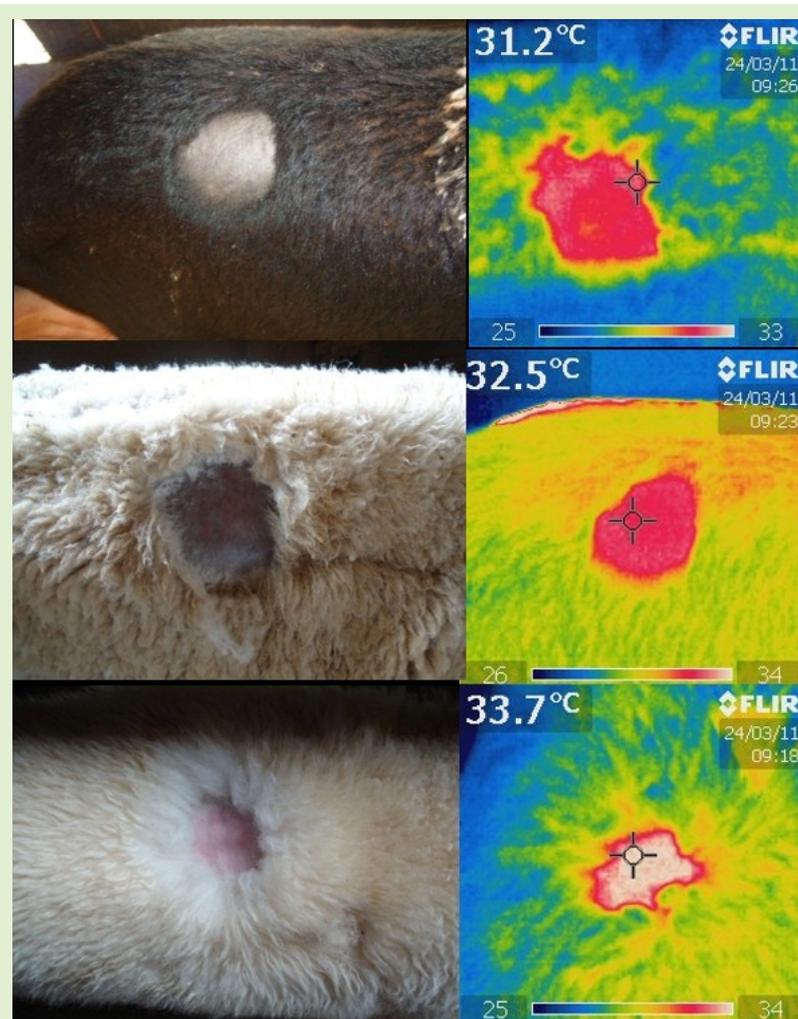


Figura 5. Temperatura da superfície da pele de ovinos com diferentes combinações de coloração de pelagem e de pele em ambientes sob estresse térmico. A) pelagem/pele escuras, B) pele escura/pelagem clara e C) pelagem/pele claras (Notar a diferença em 2,5°C na temperatura da pele com as variações).



genes de choque térmico que evitam a agregação de proteínas e o dobramento incorreto, promovendo assim a sobrevivência celular. Então, a presença extracelular de HSPs ativa o sistema imunológico e, eventualmente, a exposição contínua ao HS grave leva a expressão de supressores de ciclo celular e supressores de tumor, bem como genes envolvidos na sinalização apoptótica. A associação dos genes envolvidos neste processo pode ser explorada para selecionar e criar animais com HT melhorado¹¹⁰. Em vacas, os marcadores ligados à sensibilidade da produção de leite ao nível de alimentação e à sensibilidade da produção de leite ao THI foram identificados no BTA9 (*Bovine Chromosome 9*) e BTA29 (*Bovine Chromosome 29*), respectivamente, e validados em duas populações independentes originárias de diferentes raças⁹¹. Esses marcadores validados devem auxiliar na seleção genética para alta produção de leite em condições de HS. As assinaturas de seleção, incluindo genes que controlam a anemia e o comportamento alimentar no gado N'Dama tripanotolerante, o desenvolvimento da cor da pelagem e do corno do gado Ankole, e a tolerância ao calor e resistência a carrapatos encontrados em raças de gado zebu africano³⁸ fornecem outras oportunidades para seleção genética.

■ Genômica da paisagem

A genômica da paisagem é um conceito mais amplo, que visa revelar a relação entre as marcas genéticas adaptativas nos genomas e a heterogeneidade ambiental e a produção do sistema entre populações naturais ou espécies pecuárias/agrícolas. A genômica da paisagem é o estudo espacialmente explícito de padrões geográficos de variação genética em todo o genoma¹¹¹. A genética da paisagem é uma combinação da ecologia da paisagem e da genética de populações, que tem como objetivo fornecer informações sobre a interação entre coordenadas geográficas, suas características ambientais bióticas e abióticas associadas e processos evoluti-

vos, incluindo fluxo gênico, deriva genética, adaptação e seleção^{112,113}. Esta disciplina surgiu como uma tecnologia útil em estudos de conservação e seus resultados podem revelar atributos como adaptação genética a estressores ambientais específicos, como: doenças, parasitas e calor extremo, tipo de vegetação, falta de água ou a combinações destes. Estudos preliminares recentes no Brasil¹¹⁴⁻¹¹⁶ usaram essas ferramentas para identificar os padrões de utilização da região para a produção de ovinos no Brasil com base em critérios ambientais e dados de distribuição da raça. Os resultados têm sido usados como um critério adicional para otimizar esquemas de conservação *in situ* e *ex situ*¹¹⁷ ou mesmo prever áreas para preservar ou expandir a produção animal. Lv et al.¹¹⁸ sugeriram que a adaptação do gado aos climas locais moldou a distribuição espacial e, portanto, são variantes de genes candidatos para a compreensão da variação adaptativa (Figura 2).

A compreensão do porquê que certos recursos genéticos animais (*Animal Genetic Resources - AnGR*) são adaptados a um determinado ambiente é necessária, bem como prever a produção confiável em outros ambientes em que eles possam sobreviver e florescer é essencial. As raças criadas atualmente em ambientes hostis são geralmente menos estudadas, mas são potencialmente úteis para futuras adaptações às mudanças climáticas, em que as informações sobre o manejo local da raça e o ambiente onde são adaptadas em colaboração com dados sobre clima, vegetação, recursos hídricos e características do solo são fundamentais. Um estudo econômico recente sobre a priorização dos objetivos de desenvolvimento sustentável mostrou que é muito mais importante investir recursos financeiros em pesquisa para aumentar a produção de gado e grãos do que tentar atingir o limite da meta de 2° C¹¹⁹.

Embora as populações possam evoluir em resposta às mudanças climáticas, essa resposta é limitada pelo potencial adaptativo e vulnerabilidade genômica encontrada entre as populações¹²⁰. A metagenômica pode fornecer informações sobre a coadaptação de



AnGR com outros organismos em seus ambientes de produção. A seleção genômica tem o potencial de acelerar os programas de melhoramento para animais puros e cruzados para adaptação, assumindo que fenótipos estejam disponíveis^{45,121}. Portanto, são necessários programas estruturados para registro de desempenho e genealogia em países em desenvolvimento. Dada a importância da abordagem da paisagem, ferramentas e métodos para melhorar a integração das informações geográficas serão essenciais. As informações coletadas em todos esses processos terão pouco valor se não forem organizadas, armazenadas e disseminadas de maneira adequada às partes interessadas por meio de bancos de dados e sistemas de informação novos e aprimorados. Finalmente, esforços cooperativos entre todas as partes interessadas serão necessários para atingir o objetivo final, a utilização ótima dos recursos genéticos e genômicos para a adaptação do gado às mudanças climáticas⁸³.

Várias aplicações dessas técnicas estão sendo estudadas, como o programa AdaptMap Goats, resultado de um trabalho internacional para genotipagem e ressequenciamento de raças caprinas com foco na genética da adaptação¹²², que mostrou relação entre a origem geográfica e a diversidade genômica. Uma compreensão mais abrangente sobre a dinâmica dos atributos genômicos adaptativos através e entre coleções de organismos que coexistem nos mesmos ecossistemas e o acoplamento desses dados com tecnologias de informação geográfica levou ao campo emergente da genômica da paisagem¹²³. O Nextgen, um programa financiado pela União Europeia com foco na análise comparativa de dados genômicos intraespecíficos de bovinos, ovinos e suínos, está usando a genômica da paisagem para identificar regiões genômicas associadas à resistência e adaptação a doenças¹²⁴. O Yak Genome Database, um recurso baseado na Internet, é mais um exemplo de aplicações crescentes de tecnologias genômicas¹²⁵.

A mudança climática é uma realidade e, por-

tanto, é importante entender como os produtores percebem e se adaptam a ela, pois esses dados ajudarão no desenvolvimento de estratégias de adaptação e mitigação¹²⁶. Pesquisas futuras também devem avaliar a possibilidade de adotar raças de gado mais tolerantes a ambientes quentes, minimizando assim a duração do comprometimento do bem-estar sob HS¹²⁷. A escolha das raças e da composição racial em mestiços deve ser realizada conforme o ambiente edafoclimático local e ao contexto sociocultural, dando prioridade aos animais que se adaptam com as condições climáticas, nutricionais e de saúde adversas. Os poucos exemplos de seleção genômica tendem a favorecer o cruzamento e uma das melhores práticas para garantir a sustentabilidade de tal estratégia é manter os animais de raça pura¹²⁸, como, por exemplo, o relatado em Bangladesh¹²⁹. A disponibilidade e conservação de toda diversidade genética e alternativas de seleção disponíveis permitem a preservação e melhoramento das populações naturalizadas puras, explorando assim as características adaptativas específicas, juntamente com a produção local e disseminação de cruzamentos¹²⁸.

■ Edição de genes

A edição de genes não é mais uma possibilidade teórica, pois usando a tecnologia de edição de genes CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* - Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas Regularmente Intercaladas) / Cas9 (Nuclease 9 Associadas a CRISPR), o número de genes alvo e modificações genômicas multiplexadas aumentaram e a produção de “animais transgênicos” tornou-se uma realidade. Os desafios das mudanças climáticas (aumento das temperaturas, altas concentrações de dióxido de carbono, nível elevado do mar, mudanças no regime de precipitação, surgimento de doenças etc.) estão pressionando a produção animal para obter desempenhos ainda mais eficiente e sustentáveis. A edição de genes juntamente com o melhoramento genético e



genômico podem acelerar o processo.

A edição do genoma está avançando rapidamente como um campo técnico^{130,131}, oferecendo oportunidade de mudanças específicas e precisas no genoma de um animal para aumentar a produtividade e a resistência a doenças¹³². O gene da miostatina (*Miostatin* - *MSTN*), por exemplo, que leva ao aumento do crescimento muscular foi editado em bovinos^{133,134}, ovinos¹³³, caprinos¹³⁵ e bagre-americano (*Ictalurus punctatus*)¹³⁶. Além dos genes responsáveis pela expressão das características de produção, outros estão sendo alvo da edição do genoma, entre os quais a resistência a doenças como a febre suína africana (*African Swine Fever Virus* - *ASFV*)^{137,138} ou Síndrome Reprodutiva e Respiratória Suína (*Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome* - *PRRS*)^{139,140}.

A edição do genoma também pode ser aplicada em pesquisas para a compreensão dos processos biológicos subjacentes, derivando modelos aprimorados de doenças humanas e, potencialmente, para a produção de suínos para xenotransplante.

O conhecimento mais amplo da fisiologia da aclimação de ruminantes a ambientes hostis, as oportunidades e ferramentas disponíveis para selecionar e criar ruminantes termotolerantes e a correspondência de animais a ambientes apropriados devem auxiliar a minimizar o efeito do estresse térmico no crescimento, produção e reprodução de recursos genéticos animais sustentáveis para garantir a segurança dos alimentos proteicos. Esta revisão demonstrou claramente que a seleção genética e o melhoramento de ruminantes termotolerantes podem ser opções viáveis para minimizar o efeito das mudanças climáticas sobre a produção. Isso se justifica devido à variação estabelecida na capacidade dos ruminantes de tolerar o estresse calórico e à disponibilidade de capacidade humana e institucional de ferramentas genômicas de última geração para facilitar esse objetivo. No entanto, os investimentos e o comprometimento necessários para atingir esse objetivo são de responsabilidade compartilhada, pois exigirá ação con-

junta das partes interessadas em todos os setores da sociedade.

Há previsão de perda de aproximadamente 2% da produção de leite com as mudanças climáticas¹⁴². Portanto, uma melhor compreensão das diferenças genéticas e mecanismos moleculares envolvidos na termotolerância e resiliência inata é necessária. Um componente-chave da adaptação, no entanto, é a capacidade genética de um organismo de sobreviver em condições estressantes. Assim, a variação genética entre os animais (dentro e entre as raças) é um meio importante de levar em consideração as alterações climáticas. Modificações ambientais e estratégias de alimentação são específicas do sistema de produção e seu uso depende principalmente de suas características únicas para melhorar a lucratividade dos animais de produção. O melhoramento genético, por outro lado, é mais lucrativo, pois produz uma mudança permanente e cumulativa¹⁴³ nos rebanhos.

É improvável que a adaptação às mudanças climáticas seja alcançada com uma única estratégia. Claramente, modificações serão necessárias no alojamento, reprodução, nutrição e cuidados com a saúde dos animais. Mudanças genéticas nos animais (dentro e entre as espécies) também desempenham um papel fundamental. A preparação para essas transformações exigirá um compromisso significativo com a pesquisa e a genômica terá um papel importante nas medidas genéticas tomadas para a adaptação do gado às mudanças climáticas.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão mostrou de forma clara que não haverá apenas uma ferramenta para se obter animais adaptados às mudanças climáticas, sendo o uso da seleção genômica uma opção viável. Dentre os desafios atuais, pode-se destacar a necessidade de definir novos fenótipos, que sejam simples de serem incorporados nas coletas de rotina das propriedades, bem como genotipagem de populações animais em grande escala. A edição do genoma será outra ferramenta interessante na busca por animais mais tolerantes às doenças e ao estresse por calor. Entretanto, esta técnica levantará outras questões éticas importantes, pois é preciso, por meio de pesquisa, mostrar se os animais geneticamente editados proporcionarão segurança alimentar à população. A edição do genoma para uma melhor adaptação aos desafios ambientais pode ser desejável em algumas condições, mas pode ser criticada devido ao aumento da intervenção tecnológica dos seres humanos nos sistemas naturais⁸⁷.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos à CAPES e ao CNPq pelas bolsas das autoras Concepta McManus, Vanessa Peripolli e Renata Augusto Vieira.

REFERÊNCIAS

1. WEINDL, I. et al. Livestock in a changing climate: production system transitions as an adaptation strategy for agriculture. *Environmental Research Letters*, v.10, n. 9, 94021, 2015.
2. HOFFMANN, I. Adaptation to climate change--exploring the potential of locally adapted breeds. *Animal: An International Journal of Animal Bioscience*, v.7 Supl.2, p.346-362, 2013.
3. PACHAURI, R.K. Climate Change 2014 Synthesis Report. Contribution of Working Groups I, II, and III to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. 1ªed. Geneva: IPCC, 2014. 151p.
4. HOFFMANN, I. Climate change and the characterization, breeding and conservation of animal genetic resources. *Animal Genetics*, v.41, Supl.1, p.32-46, 2010.
5. GODFRAY, H.C.J. et al. A renewable energy cooperation scheme for OFDM systems using evolutionary many-objective optimization algorithm. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON COMPUTATIONAL INTELLIGENCE AND SECURITY, 12, 2016, Wuxi. Proceedings... CIS 2016, v.327, p.194-197, 2016.
6. SEJIAN, V. et al. Genes for resilience to heat stress in small ruminants: a review. *Small Ruminant Research*, v.173, p.42-53, 2019.
7. LIU, Z. et al. Heat stress in dairy cattle alters lipid composition of milk. *Scientific Reports*, v.7, n.961, p.1-10, 2017.
8. BERNABUCCI, U. et al. Influence of short- and long-term exposure to a hot environment on rumen passage rate and diet digestibility by friesian heifers. *Journal of Dairy Science*, v.82, n.5, p.967-973, 1999.
9. HILL, D.L.; WALL, E. Dairy cattle in a temperate climate: the effects of weather on milk yield and com-



position depend on management. *Animal*, v.9, n.1, p.138-149,2014.

10. DOUCH, P. G. C. et al. Relationship of gastrointestinal histology and mucus antiparasite activity with the development of resistance to trichostrongyle infections in sheep. *Veterinary Parasitology*, v.20, n.4, p.315-331,1986.

11. BISHOP, S.C. A consideration of resistance and tolerance for ruminant nematode infections. *Frontiers in Genetics*, v.3, n. 168, p.1-7,2012.

12. MCMANUS, C.M. et al. Physiology and genetics of heat stress in cattle. *CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources*, v.15,2020.

13. MCMANUS, C.M. et al. Heat stress effects on sheep: are hair sheep more heat resistant? *Theriogenology*, n.1, v.155, p.157-167,2020.

14. CARABAÑO, M.J. The challenge of genetic selection for heat tolerance: the dairy cattle example. *Advances in Animal Biosciences*, v.7, n.2, p.218-222, 2016.

15. MCMANUS, C. et al. Heat tolerance in naturalized Brazilian cattle breeds. *Livestock Science*, v.120, n.3, p.256-264,2009.

16. MCMANUS, C. et al. Heat tolerance in Brazilian sheep: physiological and blood parameters. *Tropical Animal Health and Production*, v.41, n.1, p.95-101, 2009.

17. MCMANUS, C. et al. Skin and coat traits in sheep in Brazil and their relation with heat tolerance. *Tropical Animal Health and Production*, v.43, n.1, p.121-126, 2011.

18. GRAY, K.A. et al. Differences in hair coat shedding, and effects on calf weaning weight and BCS among Angus dams. *Livestock Science*, v.140, n.1, p.68-71,2011.

19. VAN GOOR, A. et al. Quantitative trait loci identified for blood chemistry components of an advanced intercross line of chickens under heat stress. *BMC Genomics*, v.17, p.1-15,2016.

20. MIN, L. et al. Metabolic responses and “omics” technologies for elucidating the effects of heat stress in dairy cows. *International Journal of Biometeorology*, v.61, n.6, p.1149-1158,2017.

21. TIAN, H. et al. Integrated metabolomics study of the milk of heat-stressed lactating dairy cows. *Scientific Reports*, v.6, p.1-10,2016.

22. STUMPF, M.T. et al. Mammary gland cell's tight junction permeability from dairy cows producing stable or unstable milk in the ethanol test. *International Journal of Biometeorology*, v.64, n.11, p.1981-1983, 2020.

23. MCMANUS, C. et al. Infrared thermography in animal production: An overview. *Computers and Electronics in Agriculture*, v.123, p.10-16,2016.

24. KOLTES, J. E. et al. Automated collection of heat stress data in livestock: new technologies and opportunities. *Translational Animal Science*, v.3, n.2, p.319-323, 2018.

25. HAMMAMI, H. et al. Genetic analysis of heat stress effects on yield traits, udder health, and fatty acids of Walloon Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, v.98, n.7, p.4956-4968,2015.

26. MIRKENA, T. et al. Genetics of adaptation in



- domestic farm animals: a review. *Livestock Science*, v.132, n.1-3, p.1-12, 2010.
27. THOM, E.C. The discomfort index. *Weatherwise*, v.12, p.57-61, 1959.
28. GAUGHAN, J.B. et al. A new heat load index for feedlot cattle. *Journal of Animal Science*, v.86, n.1, p.226-234, 2008.
29. SERRADILLA, J.M. et al. Characterisation of goats' response to heat stress: tools to improve heat tolerance. In: KUKOVICS, S. *Goat Science*. 1ªed. Londres: Intechopen, 2018. p.329-347.
30. BERNABUCCI, U. et al. The effects of heat stress in Italian Holstein dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, v.97, n.1, p.471-486, 2014.
31. DUNSHEA, F.R. et al. Betaine improves milk yield in grazing dairy cows supplemented with concentrates at high temperatures. *Animals*, v.9, n.2, p.3-9, 2019.
32. MCMANUS, C. et al. The challenge of sheep farming in the tropics: aspects related to heat tolerance. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v.40, Supl. Especial, p.107-120, 2011.
33. FAO - Commission on Genetic Resources for Food and Agriculture Assessments. *The Second State of the World Report on Animal Genetic Resources for Food and Agriculture*, 2015. 562p.
34. HABEEB, A. et al. Negative effects of heat stress on growth and milk production of farm animals. *Journal of Animal Husbandry and Dairy Science*, v.2, n.1, p.1-12, 2018.
35. TAYE, M. et al. Whole genome detection of signature of positive selection in African cattle reveals selection for thermotolerance. *Animal Science Journal*, v.88, n.12, p.1889-1901, 2017.
36. SILANIKOVE, N. Effects of heat stress on the welfare of extensively managed domestic ruminants. *Livestock Production Science*, v.67, n.1-2, p.1-18, 2000.
37. SANTANA JUNIOR, M.L. et al. Detrimental effect of selection for milk yield on genetic tolerance to heat stress in purebred Zebu cattle: genetic parameters and trends. *Journal of Dairy Science*, v.98, n.12, p.9035-9043, 2015.
38. KIM, J. et al. The genome landscape of indigenous African cattle. *Genome Biology*, v.18, n.1, p.1-14, 2017.
39. BERIHULAY, H. et al. Adaptation mechanisms of small ruminants to environmental heat stress. *Animals*, v.9, n.3, p.1-9, 2019.
40. DIKMEN, S. et al. Heritability of rectal temperature and genetic correlations with production and reproduction traits in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, v.95, n.6, p.3401-3405, 2012.
41. BANERJEE, D. et al. Seasonal variation in expression pattern of genes under HSP70: seasonal variation in expression pattern of genes under HSP70 family in heat-and cold-adapted goats (*Capra hircus*). *Cell Stress and Chaperones*, v.19, n.3, p.401-408, 2014.
42. MACCIOTTA, N.P.P. et al. Derivation and genome-wide association study of a principal component-based measure of heat tolerance in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, v.100, n.6, p.4683-4697, 2017.
43. QUESADA, M. et al. Tolerância ao calor de duas raças de ovinos deslanados no Distrito Federal. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v.30, n.3, p.1021-1026, 2001.



44. DIKMEN, S. et al. The SLICK hair locus derived from Senepol cattle confers thermotolerance to intensively managed lactating Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, v.97, n.9, p.5508-5520, 2014.
45. HAYES, B. J. et al. The future of livestock breeding: genomic selection for efficiency, reduced emissions intensity and adaptation. *Trends in Genetics*, v.29, n.4, p.206-214, 2013.
46. SCHEFERS, J. M.; WEIGE, K. A. Genomic selection in dairy cattle: integration of DNA testing into breeding programs. *Animal Frontiers*, v.2, n.1, p.4-9, 2012.
47. BOONKUM, W.; DUANGJINDA, M. Estimation of genetic parameters for heat stress, including dominance gene effects, on milk yield in Thai Holstein dairy cattle. *Animal Science Journal*, v.86, n.3, p.245-250, 2015.
48. FRIGGENS, N. C. et al. Review: deciphering animal robustness. A synthesis to facilitate its use in livestock breeding and management. *Animal*, v.11, n.12, p.2237-2251, 2017.
49. GAUGHAN, J. B. et al. Adaptation strategies: ruminants. *Animal Frontiers*, v.9, n.1, p.47-53, 2019.
50. BERMAN, A. Invited review: are adaptations present to support dairy cattle productivity in warm climates? *Journal of Dairy Science*, v.94, n.5, p.2147-2158, 2011.
51. GOURDINE, J. L. et al. Genetic parameters for thermoregulation and production traits in lactating sows reared in tropical climate. *Animal*, v.11, n.3, p.365-374, 2017.
52. ROLF, M. M. Genetic Basis for Heat Tolerance in Cattle, 2015. 20p.
53. COLLIER, R. J. et al. Invited review: genes involved in the bovine heat stress response. *Journal of Dairy Science*, v.91, n.2, p.445-454, 2008.
54. LALRENGPUII, S. et al. Association of single nucleotide polymorphism of Hsp90ab1 gene with thermotolerance and milk yield in Sahiwal cows. *African Journal of Biochemistry Research*, v.9, n.8, p.99-103, 2015.
55. MAKINA, S. O. et al. Genome-wide scan for selection signatures in six cattle breeds in South Africa. *Genetics Selection Evolution*, v.47, p.1-14, 2015.
56. OLSON, T. A. et al. Evidence of a major gene influencing hair length and heat tolerance in *Bos taurus* cattle. *Journal of Animal Science*, v.81, n.1, p.80-90, 2003.
57. HUSON, H. J. et al. Genome-wide association study and ancestral origins of the slick-hair coat in tropically adapted cattle. *Frontiers in Genetics*, v.5, p.1-12, 2014.
58. KUMAR, A. et al. Expression profiling of major heat shock protein genes during different seasons in cattle (*Bos indicus*) and buffalo (*Bubalus bubalis*) under tropical climatic condition. *Journal of Thermal Biology*, v.51, p.55-64, 2015.
59. MAIBAM, U. et al. Expression of HSP70 genes in skin of zebu (Tharparkar) and crossbred (Karan Fries) cattle during different seasons under tropical climatic conditions. *Journal of Thermal Biology*, v.63, p.58-64, 2017.
60. ROUT, P. K. et al. Differential expression pattern of heat shock protein 70 gene in tissues and heat stress phenotypes in goats during peak heat stress period. *Cell Stress and Chaperones*, v.21, n.4, p.645-651, 2016.



61. DAS, R. et al. Genetic polymorphisms in ATP1A1 gene and their association with heat tolerance in Jersey crossbred cows. *Indian Journal Dairy Science*, v.68, n.1, p.50-54, 2015.
62. LIU, Y. et al. A novel SNP of the ATP1A1 gene is associated with heat tolerance traits in dairy cows. *Molecular Biology Reports*, v.38, n.1, p.83-88, 2011.
63. ALEENA, J. et al. Resilience of three indigenous goat breeds to heat stress based on phenotypic traits and PBMC HSP70 expression. *International Journal of Biometeorology*, v.62, n.11, p.1995-2005, 2018.
64. ONZIMA, R. B. et al. Genome-wide characterization of selection signatures and runs of homozygosity in Ugandan goat breeds. *Frontiers in Genetics*, v.9, p.1-13, 2018.
65. DIKMEN, S. et al. Genome-wide association mapping for identification of quantitative trait loci for rectal temperature during heat stress in Holstein cattle. *PLoS ONE*, v.8, n.7, p.1-7, 2013.
66. STRANDÉN, I. et al. Genomic selection strategies for breeding adaptation and production in dairy cattle under climate change. *Heredity*, v.123, n.3, p.307-317, 2019.
67. ABY, B. A.; MEUWISSEN, T. Selection strategies utilizing genetic resources to adapt livestock to climate change. In: WORLD CONGRESS OF GENETICS APPLIED TO LIVESTOCK PRODUCTION, 10, 2014, Vancouver. *Proceedings...* Vancouver, p.394, 2014.
68. DIFFORD, G.F. et al. Host genetics and the rumen microbiome jointly associate with methane emissions in dairy cows. *PLoS Genetics*, v.14, n.10, p.1-22, 2018.
69. WALLACE, R.J. et al. Application of meta-omics techniques to understand greenhouse gas emissions originating from ruminal metabolism. *Genetics Selection Evolution*, v.49, n.1, p.1-11, 2017.
70. WALLACE, R.J. et al. The rumen microbial metagenome associated with high methane production in cattle. *BMC Genomics*, v.16, p.1-14, 2015.
71. SHI, W. et al. Methane yield phenotypes linked to differential gene expression in the sheep rumen microbiome. *Genome Research*, v.24, n.9, p.1517-1525, 2014.
72. KIMURA, N. Novel biological resources screened from uncultured bacteria. In: NAGARAJAN, M. Metagenomic Method. Metagenomics: Perspectives, Methods, and Applications. 1^aed. Cambridge: Academic Press, 2017. 398p.
73. BHARAGAVA, R.N. et al. Applications of metagenomics in microbial bioremediation of pollutants: from genomics to environmental cleanup. In: Das, S.; Dash, H. Microbial Diversity in the Genomic Era. 1^aed. Cambridge: Academic Press, 2018. p.459-477.
74. DELMONT, T.O.; EREN, A.M. Identifying contamination with advanced visualization and analysis practices: Metagenomic approaches for eukaryotic genome assemblies. *PeerJ*, v.2016, e1839, 2016.
75. SANGER, F. et al. Nucleotide sequence of bacteriophage phi X174 DNA. *Nature*, v.265, n. 5596, p.687-695, 1977.
76. SANGER, F. et al. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v.74, n.12, p.5463-5467, 1977.



77. HENRY, R.J. Genomics strategies for germplasm characterization and the development of climate resilient crops. *Frontiers in Plant Science*, v.5, p.1-5, 2014.
78. DOE/OAK RIDGE NATIONAL LABORATORY. Genes And Proteins, 2001.
79. GEORGES, M. et al. Harnessing genomic information for livestock improvement. *Nature Reviews Genetics*, v.20, n.3, p.135-156, 2019.
80. WIGGANS, G.R. et al. Genomic selection in dairy cattle: the USDA experience. *Annual Review of Animal Biosciences*, v.5, p.309-327, 2017.
81. VAN EENENNAAM, A.L. et al. Applied animal genomics: results from the field. *Annual Review of Animal Biosciences*, v.2, p.105-139, 2014.
82. MCMANUS, C.M. et al. Genomics and climate change. *Revue Scientifique et Technique (International Office of Epizootics)*, v.39, n.2, p.481-490, 2020.
83. BOETTCHER, P.J. et al. Genetic resources and genomics for adaptation of livestock to climate change. *Frontiers in Genetics*, v.5, p.1-3, 2015.
84. ROTHSCHILD, M.F.; PLASTOW, G.S. Applications of genomics to improve livestock in the developing world. *Livestock Science*, v.166, p.76-83, 2014.
85. VAN MARLE-KOSTER, E. et al. Genomic technologies for food security: a review of challenges and opportunities in Southern Africa. *Food Research International*, v.76, p.971-979, 2015.
86. HELMY, M. et al. Limited resources of genome sequencing in developing countries: challenges and solutions. *Applied and Translational Genomics*, v.9, p.15-19, 2016.
87. OSEI-AMPONSAH, R. et al. Genetic selection for thermotolerance in ruminants. *Animals*, v.9, n.11, p.1-18, 2019.
88. FAO - Commission on Genetic Resources for Food and Agriculture Food and Agriculture Organization of The United Nations. The State of the World's Animal Genetic Resources for Food and Agriculture, 2007. 511p.
89. BEVAN, M.W.; UAUY, C. Genomics reveals new landscapes for crop improvement. *Genome Biology*, v.14, n.6, p.1-11, 2013.
90. QIAN, W. et al. Genome-wide landscapes of human local adaptation in Asia. *PLoS ONE*, v.8, n.1, e54224, 2013.
91. HAYES, B.J. et al. A validated genome wide association study to breed cattle adapted to an environment altered by climate change. *PLoS ONE*, v.4, n.8, e6676, 2009.
92. OLTENACU, P.A.; BROOM, D.M. The impact of genetic selection for increased milk yield on the welfare of dairy cows. *Animal Welfare*, v.19, p.39-49, 2010.
93. GARRICK, D.J. The nature, scope and impact of genomic prediction in beef cattle in the United States. *Genetics Selection Evolution*, v.43, n.1, p.1-11, 2011.
94. WEST, J.W. Effects of heat-stress on production in dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, v.86, n.6, p.2131-2144, 2003.
95. DIKMEN, S. et al. Single nucleotide polymorphisms associated with thermoregulation in lactating dairy cows exposed to heat stress. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, v.132, n.6, p.409-419, 2015.



96. CARABAÑO, M.J. et al. Selecting for heat tolerance. *Animal Frontiers*, v.9, n.1, p.62-68, 2019.
97. PRYCE, J.E. et al. Symposium review: building a better cow - The Australian experience and future perspectives1. *Journal of Dairy Science*, v.101, n.4, p.3702-3713, 2018.
98. PRYCE, J.; HAYES, B. A review of how dairy farmers can use and profit from genomic technologies. *Animal Production Science*, v.52, n.3, p.180-184, 2012.
99. SCHAEFFER, L.R. Strategy for applying genome-wide selection in dairy cattle. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, v.123, n.4, p.218-223, 2006.
100. HANSEN, P.J. Physiological and cellular adaptations of Zebu cattle to thermal stress. *Animal Reproduction Science*, v.82-83, p.349-360, 2004.
101. PRYCE, J.E. et al. Applying next generation phenotyping strategies for genetic gain in dairy cattle. *Novel Phenotypes and Other Industries*, v.23, p.390-393, 2019.
102. NGUYEN, T.T.T. et al. Genomic selection for tolerance to heat stress in Australian dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, v.99, n.4, p.2849-2862, 2016.
103. NGUYEN, T.T.T. et al. A practical future-scenarios selection tool to breed for heat tolerance in Australian dairy cattle. *Animal Production Science*, v.57, n.7, p.1488-1493, 2017.
104. GARNER, J.B. et al. Responses of dairy cows to short-term heat stress in controlled-climate chambers. *Animal Production Science*, v.57, n.7, p.1233-1241, 2017.
105. BOHMANOVA, J. et al. Short communication: genotype by environment interaction due to heat stress. *Journal of Dairy Science*, v.91, n.2, p.840-846, 2008.
106. KIM, E.S. et al. Multiple genomic signatures of selection in goats and sheep indigenous to a hot arid environment. *Heredity*, v.116, n.3, p.255-264, 2015.
107. CORREA, M.P.C. et al. Heat tolerance in three genetic groups of lambs in central Brazil. *Small Ruminant Research*, v.104, n. 1-3, p.70-77, 2012.
108. SINGH, K.M. et al. Association of heat stress protein 90 and 70 gene polymorphism with adaptability traits in Indian sheep (*Ovis aries*). *Cell Stress and Chaperones*, v.22, n.5, p.675-684, 2017.
109. MACÍAS-CRUZ, U. et al. Effects of seasonal ambient heat stress (spring vs. summer) on physiological and metabolic variables in hair sheep located in an arid region. *International Journal of Biometeorology*, v.60, n.8, p.1279-1286, 2016.
110. SRIKANTH, K. et al. Characterization of genes and pathways that respond to heat stress in Holstein calves through transcriptome analysis. *Cell Stress and Chaperones*, v.22, n.1, p.29-42, 2017.
111. SORK, V.L. et al. Putting the landscape into the genomics of trees: approaches for understanding local adaptation and population responses to changing climate. *Tree Genetics and Genomes*, v.9, p.901-911, 2013.
112. MANEL, S. et al. Landscape genetics: combining landscape ecology and population genetics. *Trends in Ecology and Evolution*, v.18, n.4, p.189-197, 2003.
113. HOLDEREGUER, R.; WAGNER, H. Landscape Genetics. *BioScience*, v.58, n.3, p.199-207, 2008.
114. HERMUCHE, P. et al. Environmental factors



- that affect sheep production in Brazil. *Applied Geography*, v.44, n.4, p.172-181, 2013.
115. HERMUCHE, P.M. et al. Dynamics of sheep production in Brazil using principal components and auto-organization features maps. *Revista Brasileira de Cartografia*, v.64, n.4, p.821-832, 2012.
116. HERMUCHE, P.M. et al. Dynamics of sheep production in Brazil. *ISPRS International Journal of Geo-Information*, v.2, n.3, p.665-679, 2013.
117. MCMANUS, C. et al. Geographical distribution of sheep breeds in Brazil and their relationship with climatic and environmental factors as risk classification for conservation. *Brazilian Journal of Science and Technology*, v.1, n.3, p.1-15, 2014.
118. LV, F. H. et al. Adaptations to climate-mediated selective pressures in sheep. *Molecular Biology and Evolution*, v.31, n.12, p.3324-3343, 2014.
119. LOMBORG, B. The smartest targets for the world. Copenhagen Consensus Center, 2015.
120. BAY, R. et al. Genomic signals of selection predict climate-driven population declines in a migratory bird. *Science*, v.359, n.6371, p.83-86, 2018.
121. HAYES, B.J. et al. Accuracy of genotype imputation in sheep breeds. *Animal Genetics*, v.43, n.1, p.72-80, 2012.
122. STELLA, A. et al. AdaptMap: exploring goat diversity and adaptation. *Genetics Selection Evolution*, v.50, n.1, p.1-7, 2018.
123. PARISSET, L. et al. Analysis of Genetic Variation in Animals. 1ªed. Londres: Intechopen, 2012. 376p.
124. EPFL. Next generation methods to preserve farm animal biodiversity, 2021.
125. HU, Q. et al. The Yak genome database: an integrative database for studying yak biology and high-altitude adaptation. *BMC Genomics*, v.13, p.600, 2012.
126. DERESSA, T.T. et al. Perception of and adaptation to climate change by farmers in the Nile basin of Ethiopia. *Journal of Agricultural Science*, v.149, n.1, p.23-31, 2011.
127. POLSKY, L. and VON KEYSERLINGK, M. A. G. Invited review: effects of heat stress on dairy cattle welfare. *Journal of Dairy Science*, v.100, n.11, p.8645-8657, 2017.
128. DUCROCQ, V. et al. Genomics for ruminants in developing countries: from principles to practice. *Frontiers in Genetics*, v.9, p.1-7, 2018.
129. BHUIYAN, M.S.A. Community based livestock breeding programs in Bangladesh: present status and challenges. *Journal of Animal Breeding and Genomics*, v.1, n.2, p.77-84, 2017.
130. BRUCE, A. Genome edited animals: Learning from GM crops? *Transgenic Research*, v.26, n.3, p.385-398, 2017.
131. GAO, Y. et al. Single Cas, nickase induced generation of NRAMP1 knockin cattle with reduced off-target effects. *Genome Biology*, v.18, n.1, p.1-16, 2017.
132. TAIT-BURKARD, C. et al. Livestock 2.0 - Genome editing for fitter, healthier, and more productive farmed animals. *Genome Biology*, v.19, n.1, p.1-11, 2018.
133. CRISPO, M. et al. Efficient generation of



- myostatin knock-out sheep using CRISPR/Cas₉ technology and microinjection into zygotes. *PLoS ONE*, v.10, n.8, e0136690, 2015.
134. PROUDFOOT, C. et al. Genome edited sheep and cattle. *Transgenic Research*, v.24, n.1, p.147-153, 2015.
135. WANG, X. et al. CRISPR/Cas₉-mediated MSTN disruption and heritable mutagenesis in goats causes increased body mass. *Animal Genetics*, v.49, n.1, p.43-51, 2018.
136. KHALIL, K. et al. Generation of Myostatin Gene-Edited Channel Catfish (*Ictalurus punctatus*) via Zygote Injection of CRISPR/Cas₉ System. *Scientific Reports*, v.7, n.1, p.1-12, 2017.
137. LILLICO, S.G. et al. Mammalian interspecies substitution of immune modulatory alleles by genome editing. *Scientific Reports*, v.6, p.1-5, 2016.
138. PALGRAVE, C.J. et al. Species-specific variation in RELA underlies differences in NF- κ B activity: a potential role in African swine fever pathogenesis. *Journal of Virology*, v.85, n.12, p.6008-6014, 2011.
139. BURKARD, C. et al. Precision engineering for PRRSV resistance in pigs: Macrophages from genome edited pigs lacking CD163 SRCR5 domain are fully resistant to both PRRSV genotypes while maintaining biological function. *PLoS Pathogens*, v.13, n.2, e1006206, 2017.
140. WHITWORTH, K.M. et al. Gene-edited pigs are protected from porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Nature Biotechnology*, v.34, n.1, p.20-22, 2016.
141. SEJIAN, V. et al. Review: adaptation of animals to heat stress. *Animal*, v.12, p.431-444, 2018.
142. UPADHYAY, R.C. et al. Impact of climate change on milk production of Murrah buffaloes. *Italian Journal of Animal Science*, v.6, Supl.2, p.1329-1332, 2007.
143. WALL, E. et al. Developing breeding schemes to assist mitigation of greenhouse gas emissions. *Animal*, v.4, n.3, p.366-376, 2010.