

## IDENTIFICACIÓN DE GENES REGULADORES ASOCIADOS A CARACTERES DE SALUD EN PORCINO

Crespo-Piazuelo<sup>1</sup>, D., Ramayo-Caldas<sup>1</sup>, Y., González-Rodríguez<sup>1</sup>, O., Quintanilla<sup>1</sup>, R. y Ballester<sup>1</sup>, M.  
<sup>1</sup>Genética y Mejora Animal, IRTA-Torre Marimon, Caldes de Montbui, 08140 Barcelona;  
daniel.crespo@irta.cat

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el incremento de resistencias a los antimicrobianos unido a las demandas de los consumidores de productos saludables obtenidos en sistemas de producción más sostenibles ha hecho que los caracteres relacionados con la salud de los animales adquieran una mayor relevancia. Estudios previos muestran una importante base genética en el control de estos caracteres en porcino, identificándose regiones genómicas con genes candidatos asociados a la variación fenotípica de los mismos (revisado en Ballester *et al.*, 2020). No obstante, los caracteres relacionados con la salud animal no dejan de ser caracteres complejos, y su estudio puede verse limitado si sólo se usa el modelo clásico de aproximaciones lineales que analiza la relación entre marcadores y un solo carácter. El objetivo de este trabajo es utilizar una aproximación de biología de sistemas para identificar reguladores asociados a caracteres de salud porcina a partir de una red de co-asociación génica.

### MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en base al método de AWM (Fortes *et al.*, 2010). Inicialmente se obtuvieron los resultados de los GWAS para 30 medidas fenotípicas relacionadas con la salud animal, incluyendo parámetros de inmunidad (principalmente innata), hemogramas y medidas de estrés en una población comercial de 432 cerdos de la raza Duroc (Ballester *et al.*, 2020). Para su inclusión dentro del análisis AWM se seleccionaron los SNPs asociados ( $p$ -valor  $< 0,05$ ) con los niveles de linfocitos T gamma-delta en sangre (carácter principal), así como aquellos asociados a 3 o más fenotipos. A continuación, se ponderaron las interacciones entre SNPs mediante el algoritmo PCIT (Reverter y Chan, 2008), descartando todas aquellas que no fueran  $|r| > 0,86$  (calculada a partir de  $X + \sigma$ ). La representación de las redes obtenidas fue realizada mediante el programa Cytoscape, usándose el *addOn* ClueGO para obtener las principales funciones y rutas metabólicas de las que participan los genes de las redes.

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados de las co-asociaciones *in-silico* ofrecieron una red vinculada al conjunto de caracteres de salud porcina analizados que estaba formada por 3.527 nodos y 410.864 interacciones. Dentro de esta red se encontraron 246 genes reguladores, de los que se seleccionaron los dos primeros tríos (trío 1: *BRMS1L*, *MED12L* y *SUPT3H* y trío 2: *ARNT2*, *SUPT3H* y *TRIM25*) que estaban co-asociados con el mayor número de genes y con el mínimo solapamiento entre ellos. Estas redes simplificadas estaban formadas por 1.484 genes y 1.652 interacciones, y 1.476 genes y 1.740 interacciones, respectivamente. Parte de las rutas metabólicas identificadas están directamente relacionadas con algunos de los caracteres analizados como la activación y diferenciación de células T gamma-delta, la regulación y diferenciación de megacariocitos, monocitos y linfocitos, la homeostasis de los leucocitos, la inmunidad humoral, la fagocitosis mediada por receptores y la regulación del proceso biosintético del óxido nítrico. Entre los genes co-asociados con los dos primeros tríos de reguladores destacan genes como el *ADGRL2*, *CD4*, *JMJD1C*, *PTPRC* y *RBFOX1*, previamente identificados en estudios GWAS como asociados a fenotipos de inmunidad y hematológicos en la especie humana (Lagou *et al.*, 2018) y porcina (Bovo *et al.*, 2019).

### CONCLUSIÓN

Mediante la biología de sistemas se ha podido detectar genes asociados a fenotipos relacionados con la salud en porcino, y que podrían actuar como reguladores. Esto supone una ventaja sobre el sistema clásico de detección de QTLs, pues permite incluir en los análisis genes relacionados de manera indirecta con los fenotipos de interés.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

• Ballester, M., *et al.* 2020. Sci Rep. 10: 18462. • Bovo, S., *et al.* 2019. Sci Rep. 9: 7003. • Fortes, M.R.S., *et al.* 2010. Proc Natl Acad Sci. 107: 13642–13647. • Lagou, V., *et al.* 2018. Cell Rep. 25: 798-810. • Reverter, A. & Chan, E.K.F. 2008. Bioinformatics 24: 2491–7.

**Agradecimientos:** Este trabajo ha sido financiado por el proyecto MINECO AGL2016-75432-R.