

## INFLUENCIA FUNCIONAL DEL HÍGADO EN EL DESARROLLO PRENATAL EN CERDO IBÉRICO

Vázquez-Ortego<sup>1\*</sup>, P., López-García<sup>1</sup>, A., Núñez<sup>1</sup>, Y., García-Contreras<sup>1</sup>, C., Vázquez-Gómez<sup>2</sup>, M., Astiz<sup>1</sup>, S., Heras-Molina<sup>2</sup>, A., Isabel<sup>2</sup>, B., González-Bulnes<sup>1</sup>, A., Óvilo<sup>1</sup>, C. y Muñoz<sup>1</sup>, M.

<sup>1</sup>Departamento Mejora Genética Animal, INIA-CSIC, Madrid.

<sup>2</sup>Departamento Nutrición Animal, UCM, Madrid

\*pedrov01@ucm.es

### INTRODUCCIÓN

El cerdo ibérico se caracteriza por tener una baja capacidad uterina y presenta una alta variabilidad en el peso al nacimiento de los lechones (Vázquez-Gómez *et al.*, 2018). Estas diferencias de tamaño se producen durante el desarrollo fetal y pueden condicionar el desarrollo de caracteres productivos a largo plazo. El hígado es el órgano principal de control de la homeostasis metabólica y su funcionalidad se ve comprometida en situaciones de crecimiento intrauterino retardado. De hecho, es un órgano diana para la programación intrauterina, ya que sufre cambios estructurales, funcionales y epigenéticos cuando se expone a ambientes intrauterinos subóptimos (Deodati *et al.*, 2019). Por lo tanto, el objetivo de este trabajo consiste en analizar el transcriptoma hepático de fetos de cerdos ibéricos con crecimiento fetal extremo para poder determinar los genes, rutas, procesos biológicos y variantes génicas que intervienen en el crecimiento y desarrollo fetal en esta raza.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Los fetos del estudio procedieron de 7 cerdas ibéricas puras. La dieta de estas cerdas fue estándar y cumplía las recomendaciones de FEDNA (2013) hasta el día 35 de gestación, momento en el que se las sometió a una restricción del 50 % de sus necesidades energéticas. Se seleccionaron 16 fetos (día 77 de gestación) con valores extremos para el peso corporal (8 pequeños y 8 grandes, machos y hembras en proporción 1:1) y se realizó la secuenciación del RNAseq hepático. Para ello, se extrajo el ARN total de las muestras de hígado mediante el kit RiboPure (Ambion, TX, USA) y se secuenció en el Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG, España). La evaluación de la calidad de las secuencias se realizó con el programa FastQC y posteriormente se hizo un filtrado con Trim Galore. El análisis subsiguiente se llevó a cabo con los programas Hisat2-HTseq-counts-DESeq2, empleando el genoma porcino Sscrofa11.1 como referencia. Se consideraron como genes diferencialmente expresados (DEGs) aquellos con un q-value < 0,1 y fold-change (FC)  $\geq$  |1,2|. Posteriormente, se hizo un análisis funcional *in-silico* con el programa IPA y se realizó un estudio preliminar de detección de polimorfismos empleando los programas GATK, PLINK y VEP.

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El análisis de expresión génica diferencial entre fetos ibéricos con valores extremos de peso permitió identificar 824 DEGs: 398 sobreexpresados en ibéricos pequeños y 426 en los grandes. Entre ellos destaca el gen *LEPR*, que desempeña un papel muy importante en la regulación del balance energético, y se encuentra inducido en los fetos ibéricos de menor tamaño. Así mismo también se observa la activación, en el grupo de fetos pequeños, de genes reguladores implicados en el catabolismo lipídico, como *APOE*, *ANXA1*, *B4GALNT1* y *PRKAA2*. Sin embargo, en los fetos ibéricos de mayor tamaño se encontraron inducidos genes relacionados con la correcta regulación del metabolismo lipídico, como *ETNPPL*, *AADAC*, *HPD* o *SULT1E1*, y genes implicados en la activación de la respuesta inmune e inflamatoria. La búsqueda de variantes de interés (INDELS y SNPs), ha permitido identificar un total de 634 INDELS y 10226 SNPs asociados a los DEGs identificados.

### CONCLUSIÓN

Este trabajo permitió identificar genes relacionados con las diferencias de tamaño observadas en los fetos ibéricos que podrían ser responsables de la regulación del desarrollo y la homeostasis metabólica durante el periodo de vida fetal, así como variantes de secuencia en genes de interés que podrán ser objeto de estudios de asociación.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

• Deodati, A., *et al.* 2019. *Front Genet.* 10: 1270. • Vázquez-Gómez, M., *et al.* 2018. *J Anim Sci Biotechnol.* 9: 27. • Normas FEDNA. 2013. Madrid, España.

**Agradecimientos:** Este trabajo ha sido financiado por los proyectos AGL2013-48121-C3-R y PID2019-108695RB-C31/MCIN/AEI/10.13039/501100011033 (MICINN, FEDER, AEI).