

ASOCIACIÓN ENTRE REGIONES DEL GENOMA CON VARIACIÓN EN EL NÚMERO DE COPIAS Y LA MICROBIOTA INTESTINAL EN PORCINO

Ramayo-Caldas^{1*}, Y., Crespo-Piazuelo¹, D., Morata², J., Ramírez¹, L., González-Rodríguez¹, O., Sebastià^{3,4}, C., Castelló^{3,4}, A., Dalmau⁵, A., Ramos-Onsins³, B., Alexiou³ A., Folch^{3,4}, JM, Quintanilla¹, R., Ballester¹, M
¹IRTA, Torre Marimon, 08140, Caldes de Montbui. ²CNAG-CRG, Baldiri i Reixac 4, 08028 Barcelona. ³CRAG, Campus UAB, Bellaterra 08193. ⁴UAB, Bellaterra 08193. ⁵IRTA, 17121, Monells, Girona, Spain; *yulixaxis.ramayo@irta.cat

INTRODUCCIÓN

Estudios recientes sugieren un control parcial y taxón-específico del genoma porcino sobre la diversidad y composición de las comunidades intestinales microbianas procariotas y eucariotas (Crespo *et al.*, 2019; Ramayo-Caldas *et al.*, 2020). Sin embargo, debido a que estos trabajos han utilizado exclusivamente polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), actualmente se desconoce la contribución de otras fuentes de variación genética como, por ejemplo, las variantes estructurales. El objetivo del presente estudio es explorar la relación entre regiones del genoma porcino con variación en el número de copias (CNVs) y la diversidad y composición de las comunidades microbianas intestinales del cerdo.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se ha realizado utilizando información de secuenciación del genoma y de la microbiota intestinal (comunidades procariotas y eucariotas) de 100 cerdos Duroc de 60 días de edad. Inicialmente se identificaron aquellas regiones con CNVs en el genoma porcino utilizando la herramienta ControlFREEC 11.5 (Boeva *et al.*, 2011). Luego exploramos la asociación entre el genotipo estimado *in-silico* de los CNV y 52 fenotipos microbianos, incluyendo tres índices de diversidad microbiana (bacterias, hongos y protozoos), la abundancia relativa de 43 géneros bacterianos, 5 protistas y la levadura *Kazachstania slooffiae*. Mediante PCR cuantitativa a tiempo real (qPCR), se llevó a cabo la validación de una región CNV en un total de 72 muestras, incluyendo 48 animales Duroc (24 sin variación en el número de copias vs 24 con ganancias en el número de copias según la predicción *in silico*), y 24 animales de un cruce Duroc×Ibérico. Estas últimas muestras se utilizaron para evaluar la segregación del CNV analizado y tratar de replicar nuestros resultados sobre animales de otra población, sin conexión genética con la población Duroc original, y que difería además en la granja y edad de los individuos (230 días).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se identificaron un total de 1,292 CNVs, entre los cuales 5 mostraron señales de asociación, 3 con la abundancia relativa de los géneros bacterianos *Faecalibacterium*, *Oscillospira* y *Phascolarctobacterium*; uno con la abundancia de la levadura *Kazachstania slooffiae*, y uno asociado con la diversidad alfa y la riqueza de las comunidades bacterianas. El último CNV mencionado, predicho *in-silico* con ganancias en el número de copias, fue seleccionado para la validación experimental. El incremento en el número de copias quedó validado mediante qPCR con una precisión del 95.8%. La cuantificación relativa del número de copias mostró una correlación positiva con la riqueza ($r=0.474$, p -valor= 6.72×10^{-4}) y la diversidad alfa ($r=0.401$, p -valor= 7.77×10^{-3}), confirmando una relación positiva con la diversidad de la microbiota intestinal. Finalmente, cabe destacar que la segregación de dicho CNV se observó en 13 de los 24 animales del cruce Duroc×Ibérico, y que además se replicó su asociación positiva entre el número de copias del CNV y la diversidad y riqueza de las comunidades bacterianas.

CONCLUSIÓN

Nuestros resultados sugieren un rol de las variantes estructurales del genoma del hospedador como factores genéticos asociados a la diversidad y composición del ecosistema microbiano del intestino en porcino.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

• Crespo-Piazuelo, D., Migura-García, L., Estellé, J., Criado-Mesas, L., Revilla, M., Castelló, A., Muñoz, M., García-Casco, J.M., Fernández, A.I., Ballester, M., Folch, J.M. 2019. Sci Rep 9: 8791 • Ramayo-Caldas, Y., Prenafeta-Boldú, F., Zingaretti, L.M., González-Rodríguez, O., Dalmau, A., Quintanilla, R., Ballester M. 2020. Animal Microbiome 2: 18-30 • Boeva, V., Zinovyev, A., Bleakley, K., Vert, J.P., Janoueix-Lerosey, J., Delattre, O., Barillot, E. 2011. Bioinformatics 27(2): 268-9

Agradecimientos: Agencia Estatal de Investigación del Ministerio de Ciencia e Innovación (AGL2014-56369-C2-2-R, PID2020-112677RB-C21, PID2021-126555OB-I00). Proyecto Europeo H2020 GENE-SWitCH (grant agreement: 817998). YRC es beneficiario de un contrato Ramón y Cajal (RYC2019-027244-I).