

Caracterización de regiones genómicas asociadas al recuento de células somáticas en la raza ovina Assaf

A.C. Faria ^{1*}, P.A.S. Fonseca ², M. Vrcan ¹, L. Casas ³, R. Arribas-Gonzalo ¹, B. Gutierrez-Gil ¹, J.J. Arranz ¹, A. Suarez-Vega ¹

¹ Departamento de Producción Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de León, León (24007, España)

² Instituto de Ganadería de Montaña (CSIC-Univ. de León), Finca Marzanas, Grulleros, León (24346, España)

³ Asociación Nacional de Criadores de Ganado Ovino de Raza Assaf (ASSAFE), Granja Florencia, Toro, Zamora (49800, España)

* Corresponding author: afar@unileon.es

Resumen

La mastitis es una de las principales enfermedades en ganado ovino lechero, ya que afecta al bienestar animal y la productividad, provocando una disminución en la producción y en la calidad de la leche. Además, su tratamiento habitual se basa en el uso de antibióticos, lo que genera preocupación en términos de resistencia antimicrobiana. En este contexto, la selección genética de ovejas más resistentes puede contribuir a reducir la incidencia de mastitis en los rebaños. El recuento de células somáticas, expresado como su transformación logarítmica (SCS), es un biomarcador de mastitis en rumiantes. La utilización de herramientas genómicas en el ganado ovino, en particular, estudios de asociación a nivel genómico (GWAS), han permitido identificar diversas regiones genómicas asociadas al SCS; destacando el gen *SOCS2* asociado con la susceptibilidad a la mastitis en la raza Lacaune. El objetivo de este trabajo fue identificar regiones genómicas y genes candidatos asociados al SCS en la raza Assaf mediante la realización de un GWAS. Para ello, se genotiparon 1.039 ovejas procedentes de cuatro granjas de Castilla y León con un chip de 49.702 polimorfismo de un solo nucleótido (SNPs). Los genotipos se imputaron a 520.748 SNPs utilizando el software *Beagle v.5.2*. Posteriormente, se actualizaron los marcadores a la versión *ARS-UI_Ramb_v3.0* del genoma de referencia y se realizó un control de calidad con *PLINK v.1.9*, eliminando marcadores que no cumplieran los siguientes criterios: tasa de genotipado > 0,8, frecuencia del alelo menor > 0,01 y desequilibrio Hardy-Weinberg ($p < 10^{-5}$). El análisis estadístico se realizó con *GCTA v.1.94.1* utilizando los valores genéticos desregresados para SCS, previamente obtenidos mediante el paquete de R *DRP v.1.0*. Los umbrales de significación se ajustaron por cromosoma utilizando el número efectivo de SNPs independientes basado en el desequilibrio de ligamiento (*PLINK* y *GALLO v.2.0*), aplicando posteriormente la corrección de Bonferroni (padj). La anotación de los genes asociados con los SNPs significativos se realizó con el paquete de R *GALLO*, considerando una ventana de 100kb (*upstream* y *downstream*, respectivamente). Se identificaron dos SNPs significativos en el OAR6 (padj < $2,16 \times 10^{-6}$), uno en el OAR8 (padj < $2,74 \times 10^{-6}$), uno en el OAR16 (padj < $3,56 \times 10^{-6}$), tres en el OAR23 (padj < $4,1 \times 10^{-6}$) y uno en el OAR26 (padj < $5,72 \times 10^{-6}$). En total, se identificaron 26 genes localizados en las proximidades de estos marcadores. Entre ellos, destacan algunos candidatos funcionales de interés, como *SLIT2* que codifica una glicoproteína de la matriz extracelular que juega un papel crucial en la regulación de la respuesta inmunitaria y reduce la susceptibilidad frente a *Staphylococcus aureus*, uno de los principales agentes causales de la mastitis, en modelos celulares basados en neutrófilos humanos y murinos. Otro gen identificado, *TMEM14A*, se ha asociado con la respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos en vacuno lechero, aunque su papel específico en la glándula mamaria no ha sido establecido. Finalmente, el gen *LAMAI* está relacionado con la integridad estructural y la arquitectura de la glándula mamaria. Aunque el nivel de significación de los resultados se sitúa a nivel cromosómico, los genes identificados están implicados en procesos inmunitarios, lo que refuerza su interés como candidatos funcionales.

Keywords: GWAS, mastitis, ovejas

Agradecimientos: Este trabajo ha sido cofinanciado por el proyecto «Horizonte Europa» de la Unión Europea (n.º 101136346, EUPAHW). No obstante, las opiniones y puntos de vista expresados son exclusivamente de los autores y no reflejan necesariamente los de la Unión Europea ni los de la Agencia Ejecutiva de Investigación de la Unión Europea. Ni la Unión Europea ni la autoridad responsable de la

concesión de la subvención se hacen responsables de los mismos. A.C. Faria está financiada por una beca predoctoral del Fondo Social Europeo Plus, a través del Programa Operativo de Castilla y León, y de la Junta de Castilla y León, mediante la Consejería de Educación. Los autores agradecen a la Asociación Nacional de Criadores de Ganado Ovino de Raza Assaf (ASSAFE) por proporcionar los datos de valores genéticos estimados de resistencia a mamitis y los genotipos de los animales analizados.