ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN DEL GEN *PRNP* CON CARACTERES DE PRODUCCIÓN DE LECHE EN LA RAZA CHURRA*

L. Álvarez, J.J. Arranz, L.F de la Fuente y F. San Primitivo.
Dpto. Producción Animal I, Facultad de Veterinaria, Universidad de León, Campus de Vegazana s/n, 24071 León

INTRODUCCIÓN

La tembladera (también conocida con el término inglés de "scrapie") es un proceso incluido dentro de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (ETTs), enfermedades neurodegenerativas de progresión lenta, que cursan con un desorden neurológico y un desarrollo letal. La Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) o la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) en la especie humana. Afortunadamente, se considera un proceso no zoonótico, pero es necesario un control riguroso de la enfermedad para evitar, en la medida de lo posible, la dispersión del agente causal. Por otra parte, el hecho de que la EEB haya traspasado la barrera de especie supone una llamada de atención desde el punto de vista tanto de la sanidad animal como humana.

Se asume que el agente causal de las EETs, es una glicoproteína fisiológica celular (PrP^{C}) que, debido a un plegamiento erróneo, se transforma en una proteina anormal, denominada proteína priónica PrP^{Sc}. Está proteína está codificada por un gen autosómico, denominado *PRNP* y situado en el cromosoma 13. La susceptibilidad al scrapie está fuertemente relacionada con una serie de variaciones en tres codones del gen: 136 (A/V), 154 (R/H) y 171 (Q/R/H/K). Estas variaciones producen, entre otros, los haplotipos relacionados hasta ahora con la susceptibilidad a la enfermedad (ARR, AHQ, ARH, ARQ y VRQ) dando lugar a los 15 genotipos asociados con la susceptibilidad a padecer la enfermedad. En función de estos conocimientos, el 13 de febrero del 2003, la Comisión de la Unión Europea (decisión 2003/100/CE) fijó una serie de normas para la implantación de programas de cría de ovinos y caprinos resistentes a las EETs.

La Asociación Nacional de Criadores de Ganado Ovino de Raza Churra (ANCHE) gestiona el programa de selección para esta raza iniciado en 1986, con el objetivo de conseguir un incremento en la producción láctea. Este programa de mejora se ha visto condicionado como consecuencia de la decisión establecida por la Comisión Europea y es importante conocer las posibles consecuencias sobre los caracteres productivos que puede tener la utilización como objetivo de selección, de genotipos concretos del gen *PRNP*. En el presente trabajo se pretende conocer la posible asociación entre las variantes alélicas del gen *PRNP,* con los caracteres de producción de sometidos a selección en el programa de mejora de la raza Churra.

MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis genotípico: Se han analizado un total de 28.172 hembras de la raza Churra, pertenecientes a 51 rebaños del núcleo de selección de ANCHE. El proceso de genotipado ha sido realizado según la técnica de minisecuenciación *o "primer extension"* descrita por Álvarez et al., 2003.

Análisis estadísticos: A partir de los datos del control lechero oficial, se han buscado posibles asociaciones con los genotipos del gen *PRNP*. Los datos se analizaron en función de un modelo lactacional (para la producción de leche) o de controles (en el caso de la calidad bromatológica de la leche y el recuento de células somáticas) con los siguientes modelos lineales mixtos, utilizando el procedimiento MIXED de SAS,

* *Trabajo financiado el Ministerio de educación y Ciencia (EET2003-00079)*

$$Y_{ijklm} = \mu + FYS_i + LG_j + LT_k + YB_l + GE_m + S_n + e_{ijklmn} \text{ (modelo 1)}$$

$$Y_{ijklm} = \mu + FTD_i + LG_j + ML_k + YB_l + GE_m + S_n + e_{ijklmn} \text{ (modelo 2)}$$

Donde Y es el valor de cada uno de los caracteres: producción de leche (modelo 1), porcentaje de grasa, porcentaje de proteína o recuento de células somáticas (modelo 2). FYS_i es el efecto del rebaño-año-estación; FTD_i indica el efecto del rebaño-fecha de control, LG_j muestra el efecto edad al parto; LT_k es el efecto del tipo de parto (único o doble); ML_k es el efecto del mes de lactación; YB_l indica el efecto del año de nacimiento; GE_m señala el efecto del genotipo a nivel del gen *PRNP*; S_n indica el efecto variable del semental y e_{ijklmn} es el efecto residual.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Tabla 1 se muestra las frecuencias genotípicas de la población analizada para el gen *PRNP*. Los genotipos han sido agrupados con objeto de equilibrar el modelo. El agrupamiento se ha realizado siguiendo los criterios de resistencia, o los denominados "grupos de riesgo".

Tabla 1. Frecuencias genotípicas del gen *PRNP* en la población de raza Churra

Grupo	Genotipos	Nº	Frequencia (%)
ARQ/ARQ	ARQ/ARQ	15960	56,65
ARR/ARR	ARR/ARR	1157	4,11
ARR/XXX	ARR/AHQ ARR/ARH ARR/ARQ	8601	30,53
AHQ/XXX	AHQ/AHQ AHQ/ARH ARQ/AHQ	743	2,64
ARH/XXX	ARH/ARH ARH/AHQ	958	3,40
VRQ/XXX	VRQ/VRQ VRQ/AHQ VRQ/ARQ VRQ/ARH VRQ/ARR	753	2,67
Total		28172	100

Como se puede observar, el grupo de animales más numeroso corresponde a los homocigotos portadores del alelo considerado salvaje (ARQ) con más del 50% de los animales muestreados. Por lo que se refiere a los animales considerados como resistentes (portadores del alelo ARR), constituyen, para el caso de los homocigotos, un 4% de la población y en el caso de los heterocigotos, más del 30% de la misma. En el caso de los animales sensibles, portadores del alelo "VRQ", representan únicamente el 2,67% de los animales analizados.

En las razas lecheras de Castilla y León, la situación es muy similar a la descrita en Churra, siendo el genotipo ARQ el de mayor frecuencia tanto en Castellana como en la población de Assaf (porcentaje cercano al 50%). En el caso de Castellana la frecuencia de animales homocigotos resistentes es muy similar, mientras que en Assaf se acerca al 9%. Por lo que se refiere al resto de razas españolas analizadas, la situación es similar, es decir predominio de los animales con genotipo "salvaje" y un porcentaje de animales portadores del alelo resistente cercano al 30%, aunque existen ligeras variaciones en cada población (Acin et al., 2004; García-Crespo et al.,

2004). Respecto a las razas europeas, en el Reino Unido alrededor de la mitad de la población de ganado ovino es portadora del alelo salvaje. La frecuencia del alelo resistente depende en gran medida de la raza, variando desde un 70% en la raza Suffolk, hasta un 30% en la raza Blackface (Townsend et al., 2005). En Francia, la situación en las razas lecheras varía en gran medida. La raza Lacaune ha resultado ser bastante resistente desde el primer momento mientras que la raza Manech presenta una situación muy similar a la descrita en razas españolas. En las razas cárnicas como Berrichon du Cher o Île de France, el alelo ARR exhibe una alta frecuencia, superior al 60% (Palhière et al., 2002).

En la Tabla 2 se muestra la significación estadística de los efectos fijos contemplados en el análisis de asociación. Como puede observarse, en ninguno de los cuatro fenotipos analizados se encontró asociación estadística con el genotipo del gen PRNP, siendo el resto de factores contemplados en cada modelo altamente significativos.

Tabla 2: Significación estadística de los efectos fijos analizados para los fenotipos relacionados con los caracteres lecheros en raza Churra.

Fenotipo	FYS	FTD	LG	LT	ML	YB	GE
Producción de leche	***	--	***	***	--	***	NS
% de Grasa	--	***	***	--	***	***	NS
% de Proteína	--	***	***	--	***	***	NS
SCC	--	***	***	--	***	***	NS

***P < 0.001 **P < 0.01 *P < 0.05 NS: P > 0.05

Resultados similares a los descritos han sido observados por Barillet et al., (2002) en las razas ovinas francesas *Lacaune* y *Manech* y por De Vries et al. (2005) en la raza *East Friesian* alemana. Aunque en la raza Churra tampoco existe evidencia de que exista una asociación directa del gen con los fenotipos de interés en el programa de selección, existe una consecuencia indirecta que es la reducción del tamaño de la población de machos que pueden ser elegidos como "machos en prueba". Esta situación puede mediatizar de forma importante el programa de selección. Además, la existencia de nuevas cepas priónicas que pueden atacar a los animales resistentes a las cepas clásicas (Baylis y McIntyre, 2004) puede condicionar la toma de decisiones a este respecto en un futuro. Los problemas de coevolución adquieren en este caso una nueva dimensión, debido a las peculiaridades del agente causal del proceso patológico

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acin C, Martin-Burriel I, Goldmann W, Lyahyai J, Monzon M, Bolea R, Smith A, Rodellar C, Badiola JJ, Zaragoza P. (2004). J Gen Virol. 85: 2103-2110.

Álvarez L., Arranz, J.J. y San Primitivo, F. (2003). ITEA 24:480-482.

Barillet, F., O. Andreoletti, I. Palhie`re, X. Aguerre, J. M. Arranz, S. Minery, C. Soulas, J. P. Belloc, M. Briois, G. Fre´geat, P. Teinturier, Y. Amigues, J. M. Astruc, M. Y. Boscher, and F. Schelcher. (2002) 7th WCGALP 33: 683–686.

BAylis M. and McIntrye, M. Scrapie under new strain. Nature, 432:810-811.

Dawson, M., Hoinville, B., Hosie, B.D., Hunter, N. (1998). Vet. Rec. 142: 623-625.

Garcia-Crespo D, Oporto B, Gomez N, Nagore D, Benedicto L, Juste RA, Hurtado A. (2004). Vet Rec. 154: 717-722.

Hunter, N. (1997) Molecular biology and genetics of scrapie in sheep. The genetics of sheep. Ed. L. Piper and A. Ruvinsky. CAB International.

Palhière, I., Francois, D., Elsen, J.E., Barillet, F., Amigues, Y., Perret, G., y Bouix, J. (2002) 7th WCGALP, 33: 655-657.

Syvanen AC. (1999). Hum. Mutat., 13: 1-10.