

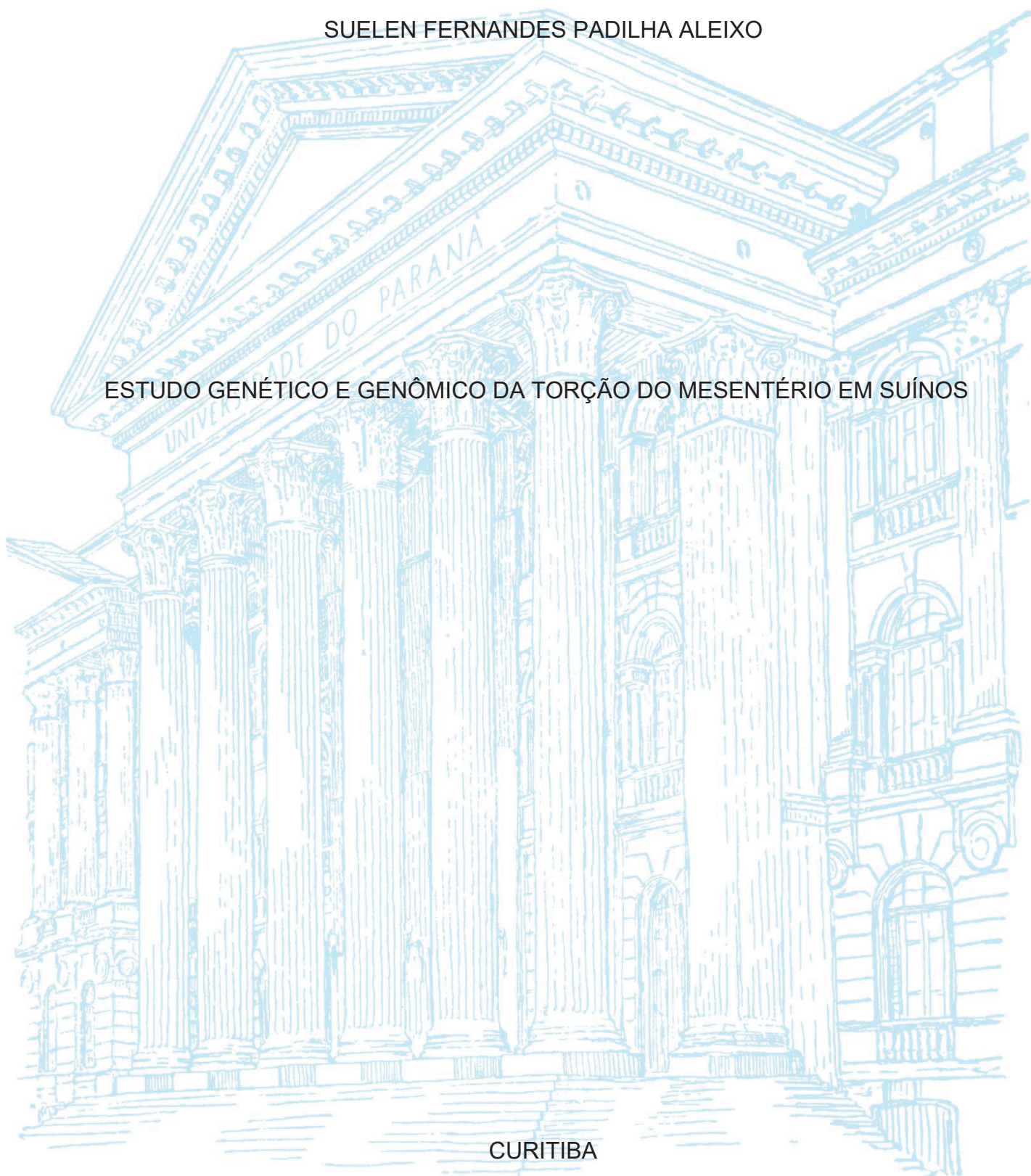
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

SUELEN FERNANDES PADILHA ALEIXO

ESTUDO GENÉTICO E GENÔMICO DA TORÇÃO DO MESENTÉRIO EM SUÍNOS

CURITIBA

2023



SUELEN FERNANDES PADILHA ALEIXO

ESTUDO GENÉTICO E GENÔMICO DA TORÇÃO DO MESENTÉRIO EM SUÍNOS

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Zootecnia, Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Zootecnia.

Orientadora: Profa. Dra. Laila Talarico Dias

Coorientadora: Profa. Dra. Mônica Corrêa Ledur

CURITIBA

2023

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS

Aleixo, Suelen Fernandes Padilha

Estudo genético e genômico da torção do mesentério em suínos / Suelen Fernandes Padilha Aleixo. – Curitiba, 2023.
1 recurso online: PDF.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná,
Setor de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em
Zootecnia.

Orientadora: Profª Drª Laila Talarico Dias
Coorientadora: Profª Drª Mônica Corrêa Ledur

1. Suínos. 2. Genes. 3. Etiologia. 4. Intestinos - Doenças. I.
Dias, Laila Talarico. II. Ledur, Mônica Corrêa. III. Universidade
Federal do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Zootecnia.
IV. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ZOOTECNIA -
40001016082P0

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação ZOOTECNIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **SUELEN FERNANDES PADILHA ALEIXO** intitulada: **Estudo Genético e Genômico da Torção do Mesentério em Suínos**, sob orientação da Profa. Dra. **LAILA TALARICO DIAS**, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.


CURITIBA, 02 de Agosto de 2023.


LAILA TALARICO DIAS

Presidente da Banca Examinadora


LUIS ORLANDO DUITAMA CARRENO

Avaliador Externo (BRASIL FOODS)


MARSON BRUCK WARPECHOWSKI

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

*A Deus que me presenteia todos os dias com força e coragem.
Às pessoas mais importantes da minha vida: meus pais e meu esposo, que
sempre me apoiaram em meus sonhos.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus pelo dom da vida e por me guiar nessa caminhada. Obrigada por me permitir errar, aprender e evoluir. Obrigada por me conceder saúde e determinação para ir em busca da realização dos meus sonhos.

Aos meus pais pelo exemplo de fé e perseverança, por todo o amor, ensinamentos e suporte que me deram. Obrigada pelo apoio e por acreditarem em mim.

Ao meu esposo, por todo amor, paciência e compreensão comigo. Obrigada pelas palavras de incentivo nos meus momentos de ansiedade e insegurança.

Aos meus amigos do Laboratório de Genética Aplicada ao Melhoramento Animal (GAMA) que participaram comigo desta jornada. Obrigada Denyus, Rafa Martins e Ariane pela amizade, por sempre me ajudarem e pelos momentos que vivemos e que ficaram marcados em minha vida. Obrigada Amauri, por me ajudar mais uma vez com as análises.

Aos meus amigos Nath e Alefe por me ouvirem nos momentos difíceis e orarem por mim. Aos meus “pais de coração”, Telminha e Gilberto, pelas orações e conselhos. Obrigada pelo carinho e incentivo que deram. Com certeza vocês fazem parte dessa conquista.

À UFPR e ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia que possibilitaram a realização e conclusão de mais uma etapa da minha carreira. Principalmente, a secretária Silvia, que sempre prontamente ajuda os alunos.

À minha orientadora, a Dra. Laila Talarico Dias, pela orientação, paciência, compreensão e conselhos. Obrigada por ser quem é: “mamis”, professora, psicóloga! Obrigada por sonhar comigo os meus sonhos e acreditar que sou capaz de alcançá-los. Ao longo dos anos juntas, realmente me senti parte dessa grande família: A família GAMA!

À minha coorientadora, Dra. Mônica Corrêa Ledur, pela confiança, dedicação e pelas importantes contribuições em meu trabalho. Com certeza uma enorme parte da minha formação eu devo a senhora.

À EMBRAPA Suínos e Aves e BRF Brasil Foods S.A. pela concessão dos dados e confiança. Obrigada Maurício, Marcelo e Orlando, pela solicitude e esclarecimento de dúvidas.

Ao professor/"papis" Rodrigo, pela ajuda e contribuições no meu trabalho. Obrigada por sempre responder as mensagens desesperadas e ter um tempinho na sua sala para esclarecer minhas "crises de aprendizado".

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudo.

Aos membros da banca examinadora, Dr. Marson Bruck Warpechowski e Dr. Luis Orlando Duitama Carreño, por aceitarem o convite e contribuírem para a melhoria do meu trabalho.

A todos que participaram de alguma forma para que esse momento se concretizasse.

Não to mandei eu? Esforça-te, e tem bom ânimo; não temas, nem te espantes; porque o Senhor teu Deus é contigo, por onde quer que andares.

Josué 1:9

RESUMO

A torção do mesentério (TM) é uma causa comum de morte súbita em suínos e ocorre quando há torção das alças intestinais resultando na interrupção do fluxo sanguíneo e distensão abdominal. Há diversos fatores ambientais que podem predispor a TM, porém, pouco se sabe sobre a etiologia e os fatores genéticos responsáveis pelo desenvolvimento desta patologia. Portanto, o objetivo proposto no capítulo I intitulado: “Parâmetros genéticos para torção do mesentério em uma linhagem materna de suínos” foi estimar o coeficiente de herdabilidade para TM, utilizando informações de pedigree e genômica, e as correlações genéticas entre esta patologia e características de desempenho em suínos. Para tanto, foram utilizados 43.384 registros de suínos da raça Large White de uma granja núcleo, com informações de TM (0 para animais saudáveis e 1 para afetados), peso ao desmame (PD), pedigree, genótipos e os valores genéticos genômicos para as características: TM, dias para atingir 110 kg (D110), conversão alimentar e espessura de toucinho ajustadas para 110 kg (CA110 e ET110, respectivamente). No modelo foram considerados, como fixos, os efeitos de grupo contemporâneo (GC: sexo, ano e semana de desmame), como covariável, o efeito linear de PD e, como aleatório, os efeitos genéticos aditivo direto e resíduo. As estimativas de herdabilidade foram de baixa magnitude (pedigree: $0,13 \pm 0,02$ e genômica: $0,12 \pm 0,02$). A correlação genética estimada entre TM e ET110 foi de baixa magnitude (0,05) e entre TM e D110 e TM e CA110 foram de moderada magnitude (ambas 0,22). Portanto, concluiu-se que há variabilidade genética para TM e que a seleção para melhorar a conversão alimentar e diminuir a idade para atingir 110 kg poderia levar à redução da ocorrência de TM na população estudada. No capítulo II intitulado: “Estudo de associação genômica ampla para torção do mesentério em suínos”, o objetivo foi identificar marcadores moleculares e genes associados a TM em suínos. Foram utilizados registros de TM, PD, genealogia e genótipos de 405 suínos, sendo que o modelo estatístico utilizado foi o mesmo do capítulo anterior. Para o estudo de associação genômica ampla, considerou-se janela genômica de 1Mb e as que explicaram mais do que 0,3% da variância genética para TM foram consideradas significativas. Foram encontradas 52 janelas significativas, que explicaram 27,56% da variância genética aditiva total e abrangeram 299 genes. Dentre os genes candidatos, destacam-se: *TNFAIP8*, *RGMA*, *OPRM1*, *CHIA*, *IL17A*, *IL17F*, *PPARGC1A*, *SGO1*, *GATA4*, *OVOL2*, *GLI3* e *RAP1A*, que estão relacionados a morfogênese do intestino, diferenciação epitelial e manutenção da barreira intestinal, comportamento alimentar, digestão, permeabilidade e motilidade intestinal. Esses processos biológicos podem desencadear malformações intestinais e prejudicar o funcionamento adequado dos intestinos, predispondo os suínos a TM.

Palavras-chave: correlação genética, genes associados, herdabilidade, síndrome hemorrágica do intestino, vólvulo intestinal.

ABSTRACT

Mesentery torsion (MT) is a common cause of sudden death in pigs and occurs when there is torsion of the intestinal loops resulting in interruption of blood flow, abdominal distention and rapid death of the animals. There are several environmental factors that can predispose to MT, however, little is known about the etiology and genetic factors responsible for the development of this pathology. Therefore, the proposed aim of Chapter I entitled: "Genetic parameters for mesentery torsion in a maternal line of pigs" was to estimate the heritability coefficient for MT, using pedigree and genomic information, and the genetic correlation between MT and growth traits in pigs. 43,384 records of Large White pigs from a nucleus farm, with information on MT (0 for healthy and 1 for affected animals), weaning weight (WW), pedigree, genotypes and genomic breeding values for the traits: MT, days to 110 kg (D110), and feed conversion and backfat thickness adjusted for 110 kg (FC110 and BT110, respectively) were used to proceed the analysis. In the model, contemporary group (CG: sex, year and week of weaning) and the linear covariate of WW were considered as fixed effects, and the direct additive genetic and residual as random effects. The heritability estimates were low (pedigree: 0.13 ± 0.02 and genomics: 0.12 ± 0.02). The genetic correlation between MT and BT110 was low (0.05) and between MT and D110 and MT and FC110 were of moderate magnitude (both 0.22). We conclude that there is genetic variability for MT and the selection to reduce days to 110 kg and feed conversion could lead to a reduction in MT cases in the population studied. In chapter II entitled: "Genome wide association study for mesentery torsion in pigs", the aim was to identify molecular markers and genes associated with MT in pigs. MT, WW, pedigree and genotype records of 405 pigs were used and the statistical model included the same effects as in the previous chapter. For the genome wide association study, the defined window size was 1Mb and those that explained more than 0.3% of the genetic variance were considered significant. Fifty-two significant genomic windows, which explained 27.56% of the total additive genetic variance and harbored of 299 genes were found. Among the candidate genes, we can highlight: *TNFAIP8*, *RGMA*, *OPRM1*, *CHIA*, *IL17A*, *IL17F*, *PPARGC1A*, *SGO1*, *GATA4*, *OVOL2*, *GLI3* and *RAP1A*, which are related to gut morphogenesis, epithelial differentiation and maintenance of the intestinal barrier, feeding behavior, digestion, intestinal permeability and motility. These biological processes could trigger intestinal malformations and impair the proper functioning of the intestines, predisposing pigs to MT.

Keywords: associated genes, genetic correlation, hemorrhagic bowel syndrome, heritability, intestinal volvulus.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – TRATO GASTROINTESTINAL SUÍNO (O MESENTÉRIO, EM LILÁS)..	19
FIGURA 2 – INTESTINOS DELGADO E GROSSO DE SUÍNO QUE APRESENTOU TORÇÃO DO MESENTÉRIO.....	19
FIGURA 3 – SUÍNO AFETADO POR TORÇÃO DO MESENTÉRIO (INTESTINO DELGADO HEMORRÁGICO E CECO EM LOCALIZAÇÃO ANTERIOR NA CAVIDADE ABDOMINAL).....	32
FIGURA 4 – OCORRÊNCIA DE TORÇÃO DO MESENTÉRIO (TM) EM SUÍNOS DE UMA GRANJA NÚCLEO CONFORME O SEXO E A IDADE.....	36
FIGURA 5 – OCORRÊNCIA DE TORÇÃO DO MESENTÉRIO EM SUÍNOS DE UMA GRANJA NÚCLEO CONFORME O SEXO E A ESTAÇÃO DO ANO..	37
FIGURA 6 – CAVIDADE ABDOMINAL DE SUÍNO NÃO AFETADO (A) E AFETADO POR TORÇÃO DO MESENTÉRIO (B)	52
FIGURA 7 – GRÁFICO DE MANHATTAN DA PORCENTAGEM DE VARIAÇÃO GENÉTICA EXPLICADA POR JANELAS DE 1 MB PARA TORÇÃO DO MESENTÉRIO EM SUÍNOS	55
FIGURA 8 – SUPERCLUSTERS DOS PROCESSOS BIOLÓGICOS SIGNIFICATIVOS RELACIONADOS AOS GENES DAS JANELAS GENÔMICAS ASSOCIADAS A TORÇÃO DO MESENTÉRIO EM SUÍNOS.	57
FIGURA 9 – REDE DE INTERAÇÕES GÊNICAS CONSTRUÍDAS COM OS GENES DAS DEZ PRIMEIRAS JANELAS GENÔMICAS ASSOCIADAS À TORÇÃO DO MESENTÉRIO EM SUÍNOS.....	58

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – COMPONENTES DE VARIÂNCIA GENÉTICA ADITIVA (σ_a^2) E FENOTÍPICA (σ_p^2) E COEFICIENTES DE HERDABILIDADE (h^2), COM OS RESPECTIVOS DESVIOS-PADRÃO (dp), PARA TORÇÃO DO MESENTÉRIO EM SUÍNOS ESTIMADOS PELOS MÉTODOS BASEADOS EM PEDIGREE E GENÔMICA.....	38
TABELA 2 – CORRELAÇÕES GENÉTICAS COM OS RESPECTIVOS ERROS-PADRÃO (ep) ENTRE VALORES GENÉTICOS GENÔMICOS PARA TORÇÃO DO MESENTÉRIO E CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO EM UMA LINHAGEM MATERNA DE SUÍNOS.....	38
TABELA 3 – CARACTERIZAÇÃO DAS JANELAS GENÔMICAS QUE EXPLICARAM MAIS DE 1% DA VARIÂNCIA GENÉTICA PARA TORÇÃO DO MESENTÉRIO EM SUÍNOS	56
TABELA 4 – GENES E PROCESSOS BIOLÓGICOS QUE PODEM ESTAR RELACIONADOS AO DESENVOLVIMENTO DE TORÇÃO DO MESENTÉRIO EM SUÍNOS	56

LISTA DE ABREVIATURAS

BRF – BRF Brasil Foods S.A.

CA – Conversão alimentar

CA110 – Conversão alimentar ajustada para os 110 kg

CEUA – Comitê de Ética no Uso de Animais

CONCEA – Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

DNA – Ácido desoxirribonucleico

D90 – Dias para atingir 90 kg

D110 – Dias para atingir 110 kg

EMBRAPA – Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária

ET – Espessura de toucinho

ET110 – Espessura de toucinho ajustada para os 110 kg

GC – Grupo contemporâneo

GPD – Ganho de peso diário

GWAS (*Genome Wide Association Studies*) – Análise de associação em todo genoma

HBS (*Hemorrhagic Bowel Syndrome*) – Síndrome do Intestino Hemorrágico

HH – Hedgehog

Kg – Quilograma

MAF (Minor allele frequency) – Frequência alélica mínima

PD – Peso ao desmame

PIC – *Pig Improvement Company*

SNE – Sistema nervoso entérico

SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) – Polimorfismo de nucleotídeo único

TM – Torção do mesentério

VGG – Valores genéticos genômicos

LISTA DE SÍMBOLOS

© – copyright

® – marca registrada

σ_p^2 – variância fenotípica

σ_a^2 – variância genética aditiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL	16
1.1 HIPÓTESES.....	16
1.2 OBJETIVOS.....	17
1.2.1 Objetivo geral.....	17
1.2.2 Objetivos específicos.....	17
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
REFERÊNCIAS.....	24
3 CAPÍTULO I – PARÂMETROS GENÉTICOS PARA TORÇÃO DE MESENTÉRIO EM UMA LINHAGEM MATERNA DE SUÍNOS	26
DESTAQUES.....	27
RESUMO.....	28
3.1 INTRODUÇÃO.....	29
3.2 MATERIAL E MÉTODOS.....	30
3.2.1 Animais e dados.....	30
3.2.2 Pedigree, fenótipos e valores genéticos genômicos.....	31
3.2.3 Genótipos.....	31
3.2.4 Edição dos dados e análise preliminar.....	32
3.2.5 Controle de qualidade do arquivo de genótipos.....	33
3.2.6 Estimação de parâmetros genéticos.....	33
3.3 RESULTADOS.....	36
3.3.1 Estatística descritiva e análise de variância.....	36
3.3.2 Coeficientes de herdabilidade e correlações genéticas.....	37
3.4 DISCUSSÃO.....	38
3.4.1 Coeficientes de herdabilidade e correlações genéticas.....	40
3.5 CONCLUSÃO.....	43
FINANCIAMENTO.....	44
DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA.....	44
DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE.....	44
AGRADECIMENTOS.....	45
REFERÊNCIAS.....	46
4 CAPÍTULO II – ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA PARA TORÇÃO DO MESENTÉRIO EM SUÍNOS	49

RESUMO.....	50
4.1 INTRODUÇÃO	50
4.2 MATERIAL E MÉTODOS	51
4.2.1 Animais e dados.....	51
4.2.2 Controle de qualidade dos genótipos	53
4.2.3 Análise de associação global do genoma (GWAS)	53
4.2.4 Identificação de genes candidatos e análise de enriquecimento.....	54
4.3 RESULTADOS	55
4.4 DISCUSSÃO	58
DISPONIBILIDADE DE DADOS.....	65
AGRADECIMENTOS	65
DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES	66
FINANCIAMENTO.....	66
INTERESSES CONFLITANTES	66
INFORMAÇÕES ADICIONAIS	66
REFERÊNCIAS	67
DADOS SUPLEMENTARES	74
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
REFERÊNCIAS.....	78

1 INTRODUÇÃO GERAL

As perdas econômicas médias estimadas globalmente na produção animal devido à saúde são superiores a 20% (DERNER et al., 2017), sendo a morte súbita um problema frequentemente relatado nas granjas de suínos que, em geral, não tem motivo definido (PALADINO e GUEDES, 2011). Dentre as causas mais comuns de morte súbita em suínos está a torção do mesentério (TM), responsável por 0,9 a 4% das mortalidades nas fases de crescimento e terminação (STRAW et al., 2002; LABUSCAGNE et al., 2012; GRAHOFER et al., 2017; PIVA et al., 2020).

A TM ocorre quando as alças intestinais giram em torno do eixo mesentérico resultando na torção dos intestinos, interrupção do fluxo sanguíneo, distensão abdominal e morte rápida dos animais (THOMSON e FRIENDSHIP, 2019). Essa condição afeta suínos saudáveis e de crescimento rápido, entre 4 e 6 meses de idade (STRAW et al., 2002), que por ser no final do ciclo produtivo, eleva os prejuízos econômicos, além de impactar negativamente no bem-estar dos animais.

Há diversos fatores ambientais que podem predispor a TM como, por exemplo, as particularidades do sistema digestório do suíno, a pressão intra-abdominal, o comportamento alimentar, entre outras condições que favorecem a ocorrência da patologia (MARTINEAU et al., 2008). Embora diversos fatores de risco sejam conhecidos, a etiologia e patogênese da TM ainda não foram bem elucidadas (GRAHOFER et al. 2017). No entanto, acredita-se que a TM também pode ser influenciada por fatores genéticos, por isso, uma alternativa para reduzir a ocorrência de TM nos rebanhos seria a seleção de animais menos predispostos.

Na literatura não há trabalhos sobre estimativas de parâmetros genéticos para TM, tampouco de estudos de associação genômica ampla para essa característica. Por esse motivo, faz-se necessário realizar estudos genéticos a fim de identificar se a característica é passível de seleção, além dos marcadores moleculares e das regiões genômicas associadas, para melhor elucidar a etiologia da TM em suínos, para esclarecer quais fatores genéticos e biológicos estão envolvidos.

1.1 HIPÓTESES

A torção do mesentério é herdável e está geneticamente correlacionada com as características de desempenho em suínos.

Há marcadores moleculares e genes associados à característica que podem ajudar a esclarecer os mecanismos biológicos relacionados à ocorrência de torção do mesentério em suínos.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Estimar os parâmetros genéticos e identificar as regiões genômicas associadas à torção do mesentério em suínos.

1.2.2 Objetivos específicos

- Descrever o banco de dados por meio de estatísticas descritivas: Cálculo de médias e frequências de torção do mesentério no rebanho, de acordo com o sexo e estação do ano;
- Estimar o coeficiente de herdabilidade para torção do mesentério em suínos;
- Estimar as correlações genéticas entre torção do mesentério e dias para atingir 110kg, conversão alimentar e espessura de toucinho ajustadas para 110 kg;
- Identificar marcadores moleculares associados à característica e genes potencialmente envolvidos na ocorrência de torção do mesentério e
- Esclarecer os possíveis mecanismos biológicos e genéticos relacionados à torção do mesentério.

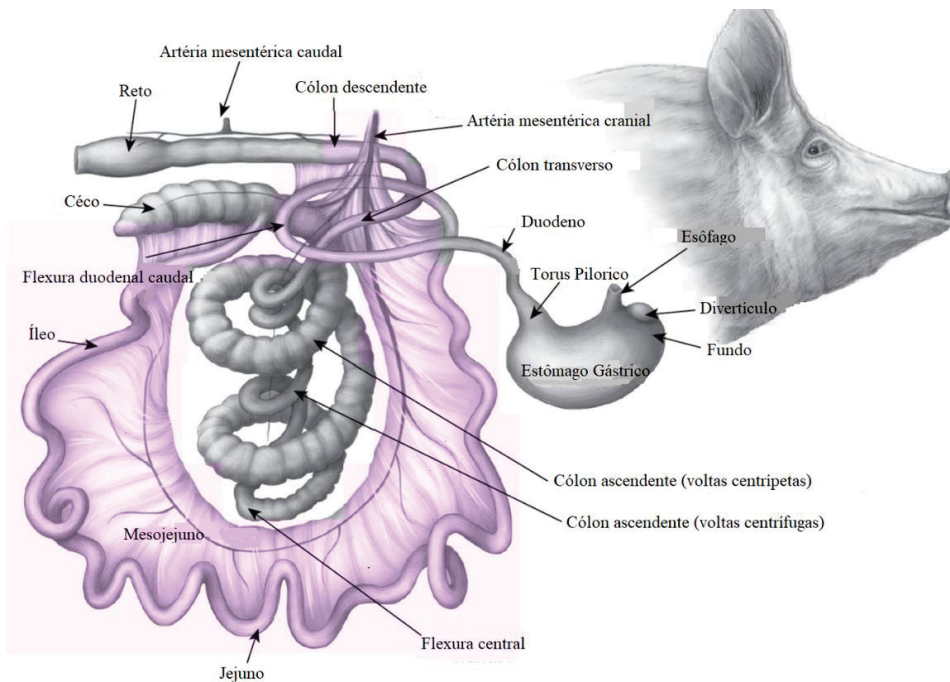
2 REVISÃO DE LITERATURA

Ao longo dos anos, a seleção genética não só alterou a estrutura corporal, mas também a velocidade de crescimento e a eficiência alimentar de suínos. Entretanto, características relacionadas à saúde não são usualmente utilizadas como critérios de seleção. Algumas doenças ou condições patológicas que afetam o trato gastrointestinal podem comprometer a eficiência produtiva e a lucratividade da suinocultura em todo o mundo (THOMSON e FRIENDSHIP, 2019). A rentabilidade desta atividade depende de diversos fatores, entre os quais, a mortalidade na fase de crescimento e terminação, pois causa maior prejuízo econômico visto que, neste período, os animais estão próximos ao peso de abate (NOVOTNÝ et al., 2021).

Na suinocultura, a morte súbita é um problema frequentemente relatado e, em geral, não tem a causa determinada (PALADINO e GUEDES, 2011). De acordo com Morés (2009), a TM pode ser um dos motivos que levam suínos na fase de crescimento e terminação a morte súbita e, embora seja uma condição patológica conhecida, há poucos estudos científicos sobre o assunto.

O mesentério (FIGURA 1) é um conjunto de tecidos responsável por sustentar os órgãos digestivos abdominais e mantê-los em conexão com outros sistemas, através da vascularização (BYRNES et al., 2019). A torção ao longo do eixo mesentérico pode envolver todo o intestino ou apenas o intestino delgado (MORÉS, 2009). Essa condição ocorre quando as alças intestinais giram, geralmente, em sentido anti-horário (vista ventro-caudal), causando torção parcial (180°) ou total (360°) dos intestinos. Uma vez que ocorre a torção, o fluxo sanguíneo é interrompido e os animais apresentam distensão abdominal, causando morte rápida (THOMSON e FRIENDSHIP, 2019).

FIGURA 1 – TRATO GASTROINTESTINAL SUÍNO (O MESENTÉRIO, EM LILÁS)

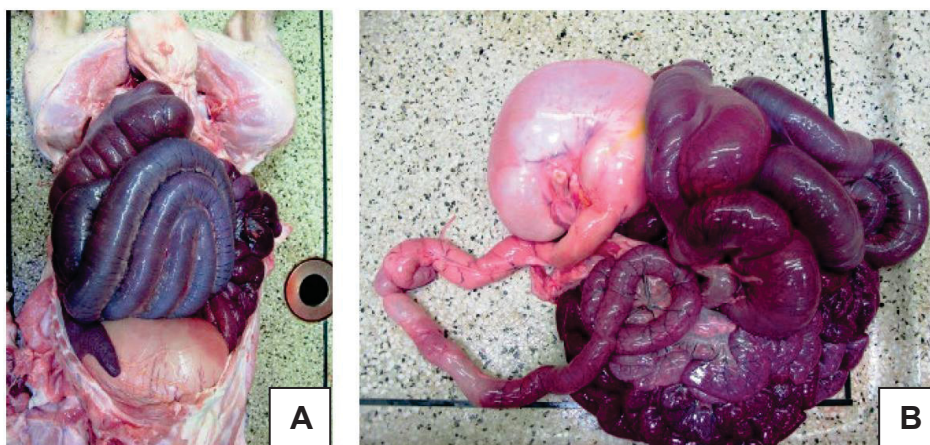


FONTE: Adaptado de CVM Large Animal Anatomy © by rlarsen

Disponível em: pressbooks.umn.edu/largeanimalanatomy/chapter/abdomen-1/. Acesso em mai. 2023.

Na FIGURA 2, pode-se observar os intestinos delgado e grosso de um suíno que apresentou TM.

FIGURA 2 – INTESTINOS DELGADO E GROSSO DE SUÍNO QUE APRESENTOU TORÇÃO DO MESENTÉRIO



A: Órgãos in situ na cavidade abdominal; B: Órgãos removidos para mostrar estômago e duodeno não afetados, com transição abrupta para o jejuno afetado.

FONTE: THOMSON e FRIENDSHIP (2019)

A mortalidade por TM nas fases de crescimento e terminação é relatada em diversos países, e pode variar conforme o país, raça e manejos adotados. Nos Estados Unidos, a mortalidade de suínos de genética PIC (*Pig Improvement Company*) devido a TM pode variar de 0,9% a 2,2%, em que a maior variação ocorreu para suínos terminados na época do verão e alimentados com ração sem antibióticos (STRAW et al., 2002). Na África do Sul, essa taxa pode ser ainda maior, variando entre 2 e 5%, sendo agravada nos meses quentes de verão e com proliferação de bactérias nos intestinos (LABUSCAGNE et al., 2012). Na Suíça, Grahofer et al. (2017) relataram, para suínos cruzados (Large White x Landrace), taxa de mortalidade por TM entre 1,7 e 3,5%. Os autores atribuíram a ocorrência de TM a disbacteriose do trato intestinal dos animais e a contaminação da ração líquida (com soro de leite) por bactérias.

No Brasil, a taxa de mortalidade por torções de órgãos da cavidade abdominal (mesentério, lobo hepático, baço e estômago) em suínos na fase de crescimento e terminação em Santa Catarina foi de, aproximadamente, 4,3%, dos quais 3,64% referiram-se às torções mesentéricas (PIVA et al., 2020). Embora essa patologia não seja transmissível entre os animais dentro da granja, é considerada relevante e imprevisível, pois tende a afetar os animais saudáveis e de crescimento rápido, entre 4 e 6 meses de idade, próximos ao peso de abate (70 a 120 kg), o que torna a condição economicamente importante (STRAW et al., 2002; MARTINEAU et al., 2008; LABUSCAGNE et al., 2012).

Há certa ambiguidade na definição clínico-patológica da TM pois, devido a dificuldade diagnóstica e etiológica, é designada com diferentes terminologias, entre as quais: Síndrome do Intestino Hemorrágico (HBS, do inglês *Hemorrhagic Bowel Syndrome*), Síndrome da Distensão Intestinal, Síndrome Intestinal Hemorrágica, *Bloody Gut* ou *Red Gut* (Intestino sangrento ou intestino vermelho), Timpanismo por soro de leite (*Whey Bloat*), Enterotoxemia, Vólvulo/volvo intestinal, ou ainda, intestino torcido (STRAW et al., 2002; MARTINEAU et al., 2008; NOVOTNÝ et al., 2021). Essa diversidade de terminologias, além de gerar associações errôneas, pode dificultar a busca por informações sobre a patologia (MARTINEAU et al., 2008).

A torção de mesentério foi descrita pela primeira vez na Inglaterra em 1959 como uma mortalidade aguda em suínos em crescimento caracterizada por gastroenterite hemorrágica com presença de sangue no intestino (JENNINGS, 1959). Desde então, a terminologia “Síndrome do Intestino Hemorrágico” tem sido usada

quando os suínos morrem repentinamente sem evidência de diarreia ou outro sinal clínico e, na necropsia, o animal apresenta palidez na pele, distensão abdominal e o intestino com sangue, coagulado ou não (STRAW et al., 2002). Embora não esteja claro se há equivalência entre a HBS e TM, patologistas e médicos acreditam que são condições distintas, outros supõem que a torção intestinal acaba se desfazendo no transporte ou reposicionamento pós-mortal do intestino e, mesmo assim, a hemorragia e a coloração vermelha do intestino são visíveis (STRAW et al., 2002; GRAHOFER et al., 2017; NOVOTNÝ et al., 2021).

Na Suíça, após 10 anos de estudo, em 56% dos 436 casos de HBS em suínos na fase de crescimento, os animais apresentaram torção intestinal. Porém, nos últimos 2 anos de trabalho nos quais a técnica de dissecação foi aprimorada, foram encontradas torções em 80% dos casos dos quais 71% eram torção de 180° no sentido anti-horário e 9% torção completa de 360° (HÄNI et al., 1993).

Embora diversos fatores de risco sejam conhecidos, a etiologia e patogênese da TM ainda não foram bem elucidadas (GRAHOFER et al., 2017). No entanto, acredita-se que as peculiaridades do sistema digestivo do suíno, a pressão intra-abdominal e o comportamento alimentar, entre outros fatores, favorecem a ocorrência da patologia (MARTINEAU et al., 2008). O trato intestinal do suíno fica suspenso dentro da cavidade abdominal, isto é, as alças intestinais são fixadas às vértebras da coluna por apenas uma camada de mesentério, o que anatomicamente possibilita a torção parcial ou até mesmo completa do intestino (NOVOTNÝ et al., 2021). A dilatação intestinal devido a produção de gás por fermentação colônica ou desequilíbrio da flora intestinal, por exemplo, podem levar a compressão da veia mesentérica, extravasamento de sangue nos intestinos, aumento da curvatura intestinal externa e, posteriormente, a torção parcial ou completa da massa intestinal (MARTINEAU et al., 2008).

Suínos alimentados com rações altamente fermentáveis que contenham soro de leite, por exemplo, consomem grandes quantidades de líquidos e componentes fermentáveis, predispondo a alta fermentação e a torção dos intestinos (MARTINEAU et al., 2008; GRAHOFER et al., 2017). A velocidade de ingestão e o número de refeições também podem estar associados a patologia, visto que, suínos em terminação comem menos vezes ao dia e, por isso, consomem quantidades maiores de ração por refeição, o que favorece a produção excessiva de gases intestinais e, conseqüentemente, a torção do intestino (MARTINEAU et al., 2008). A TM também

pode estar associada ao fornecimento inadequado da ração, principalmente quando há interrupção da alimentação e, após esse período, o animal volta a receber alimento, come excessivamente e ocorre a dilatação gasosa dos intestinos que, juntamente com movimentos abruptos quando os intestinos estão cheios, podem levar a torção (THOMSON e FRIENDSHIP, 2019).

As temperaturas altas do verão podem diminuir o apetite dos animais durante o dia e aumentar a ingestão durante a noite, levando ao consumo em excesso de carboidratos e proteínas, o que favorece a proliferação da flora intestinal, estase intestinal e, por isso, maior fermentação, predispondo o animal a condição de torção intestinal (LABUSCAGNE et al., 2012). No entanto, também há casos descritos na literatura de mortalidades por TM ocorridas no inverno e com o fornecimento de alimentação seca (NOVOTNÝ et al., 2016). Alguns autores consideram a patologia resultado da combinação de causas não infecciosas e infecciosas (LABUSCAGNE et al., 2012; NOVOTNÝ et al., 2016; GRAHOFER et al., 2017). Portanto, a qualidade dos alimentos fornecidos e a higienização do sistema de alimentação devem ser levadas em consideração, visto que a contaminação bacteriana também é um fator predisponente. Além disso, a disbacteriose crônica no trato intestinal, devido ao uso rotineiro e sem justificativa de antimicrobianos, também pode predispor os animais a TM (GRAHOFER et al., 2017).

Devido à dificuldade de recriar consistentemente a condição patológica, a TM em suínos não é claramente definida pela comunidade científica e ainda é objeto de especulações, principalmente, em decorrência da mortalidade aguda (NOVOTNÝ et al., 2016). Entretanto, em humanos, a etiologia dos vólvulos/torções intestinais está mais clara e, por isso, é classificada conforme o local de ocorrência do volvo no intestino. No que se refere a volvos no intestino delgado ou médio, é mais comum em lactentes ou crianças que apresentam má rotação intestinal (VALSDOTTIR e MARKS, 2008), uma anomalia que acontece durante o desenvolvimento embrionário. Em adultos, é menos frequente, mas ainda sim pode ser causa secundária de malformações anatômicas, má rotação ou não aderência, tumores ou divertículos (HUANG et al., 2005). Em relação ao vólvulo de cólon, este pode ser dividido em duas regiões de ocorrência: no cólon sigmóide e no cólon cecal. O vólvulo de cólon sigmóide pode ser proveniente de condições anatômicas como o cólon redundante, mesosigmóide longo e móvel e raiz mesentérica estreita (MARGOLIN e WHITLOW, 2007). Já o vólvulo de cólon cecal, diferentemente do anterior, é mais comum em

jovens e está associado a não fixação do cólon direito ao peritônio (VALSDOTTIR e MARKS, 2008).

Notoriamente, a TM não tem causa única e, portanto, mais estudos são necessários para esclarecer os fatores importantes para sua ocorrência e patogênese (NOVOTNÝ et al., 2016). Além disso, fatores genéticos podem estar envolvidos no aparecimento de tal condição patológica. Em humanos, pacientes com mutações no gene *B-cell lymphoma 6 (BCL6)* apresentaram lateralização defeituosa, entre elas a má rotação intestinal, sugerindo que este gene esteja associado à lateralidade normal (HILTON et al., 2007). Stankiewicz et al. (2009) identificaram que pacientes com mutações pontuais no gene *Forkhead Box F1 (FOXF1)* apresentaram malformações anatômicas, incluindo a má rotação intestinal.

Em vista disso, estudos genéticos são necessários para melhor elucidar a etiologia da TM em suínos e esclarecer os fatores genéticos e biológicos envolvidos com a patologia, visto que a condição não é passível de ser recriada em experimentos, causa grandes prejuízos econômicos e não foram encontrados estudos genéticos em suínos até o momento.

REFERÊNCIAS

- BYRNES, K. G. et al. Anatomy of the mesentery: Current understanding and mechanisms of attachment. In: **Seminars in cell & developmental biology**. v. 92, p. 12-17, 2019.
- CVM Large Animal Anatomy. Disponível em: pressbooks.umn.edu/largeanimalanatomy/chapter/abdomen-1/. Acesso em: 08 mai. 2023.
- DERNER, J. D. et al. Livestock production systems. **Rangeland systems: processes, management and challenges**, p. 347-372, 2017.
- GRAHOFER, A.; GURTNER, C.; NATHUES, H. Haemorrhagic bowel syndrome in fattening pigs. **Porcine health management**, v. 3, n. 1, p. 1-6, 2017.
- HÄNI, H. et al. Das" hämorrhagische Intestinalsyndrom"(HIS) des Schweines: klinische, pathologischanatomische und ätiopathogenetische Aspekte. **Schweiz Arch Tierheilk**, v. 135, p. 117-124, 1993.
- HILTON, E. N. et al. Left-sided embryonic expression of the BCL-6 corepressor, BCOR, is required for vertebrate laterality determination. **Human molecular genetics**, v. 16, n. 14, p. 1773-1782, 2007.
- HUANG, J. C. et al. Small bowel volvulus among adults. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 20, n. 12, p. 1906-1912, 2005.
- JENNINGS, A. R. Gastro-enteritis in the pig. **Vet. Rec**, v. 71, p. 766-771, 1959.
- LABUSCAGNE, A. et al. An investigation to determine the cause of haemorrhagic enteritis in commercial pig grower units in the northern parts of South Africa. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 83, n. 1, p. 1-6, 2012.
- MARGOLIN, D. A.; WHITLOW, C. B. The pathogenesis and etiology of colonic volvulus. **Seminars in Colon and Rectal Surgery**, v. 18, n. 1, p. 79-86, 2007.
- MARTINEAU, G.; LE MORVAN, H.; DECOUX, M. Le syndrome de distension intestinale porcin (SDIP) (< l'entérotoxémie>). **Journées Recherche Porcine**, v. 40, p. 33-42, 2008.
- MORÉS, N. Torção do mesentério ou síndrome hemorrágica intestinal: qual a importância, como reconhecer, quais as causas e como controlar as perdas causadas. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 37, n. 1, p. s11-s15, 2009.
- NOVOTNÝ, J. et al. Haemorrhagic bowel syndrome in Fattenig pigs. **Acta Vet Brno**, v. 66, p. 138-46, 2016.
- NOVOTNÝ, J. et al. Sudden death associated with bleeding into digestive system of finishing pigs—a review. **Acta Veterinaria Brno**, v. 90, n. 1, p. 35-46, 2021.

PALADINO, E. S.; GUEDES, R. M. C. Porcine intestinal distension syndrome/Síndrome da dilatacao intestinal suína. **Ciencia Rural**, v. 41, n. 7, p. 1266-1272, 2011.

PIVA, M. M. et al. Causes of death in growing-finishing pigs in two technified farms in southern Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 40, p. 758-775, 2020.

STANKIEWICZ, P. et al. Genomic and genic deletions of the FOX gene cluster on 16q24. 1 and inactivating mutations of FOXF1 cause alveolar capillarydysplasia and other malformations. **The American Journal of Human Genetics**, v. 84, n. 6, p. 780-791, 2009.

STRAW, B. et al. Factors associated with death due to hemorrhagic bowel syndrome in two large commercial swine farms. **Journal of Swine Health and Production**, v. 10, n. 2, p. 75-79, 2002.

THOMSON, J. R.; FRIENDSHIP, R. M. Digestive system. In: ZIMMERMAN, J.J., KARRIKER, L.A., RAMIREZ, A., SCHWARTZ, K.J., STEVENSON, G.W., ZHANG, J. (Ed.). **Diseases of swine**. Hoboken: John Wiley & Sons Inc., 2019. p. 234-263.

VALSDOTTIR, E.; MARKS, J. H. Volvulus: small bowel and colon. **Clinics in Colon and Rectal Surgery**, v. 21, n. 02, p. 091-093, 2008.

3 CAPÍTULO I – PARÂMETROS GENÉTICOS PARA TORÇÃO DE MESENTÉRIO EM UMA LINHAGEM MATERNA DE SUÍNOS

(Este artigo foi escrito conforme as normas da revista Livestock Science)

Suelen Fernandes Padilha^{ab*}, Amauri Felipe Evangelista^a, Luis Orlando Duitama Carreño^c, Marcelo Silva de Freitas^c, Jader Silva Lopes^c, Adriana Mércia Guaratini Ibelli^d, Jane de Oliveira Peixoto^d, Marcos Antônio Zanella Morés^d, Maurício Egídio Cantão^d, Mônica Corrêa Ledur^d, Rodrigo de Almeida Teixeira^a, Laila Talarico Dias^a

^aDepartamento de Zootecnia, Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR 80035-50, Brasil

^bParte da dissertação de mestrado do primeiro autor, Bolsista Capes.

^cBRF Brasil Foods SA, Curitiba, PR, Brasil

^dEmbrapa Suínos e Aves, Concórdia, SC, Brasil.

*E-mail correspondente: suelenfpadilha7@gmail.com (S.F. Padilha)

DESTAQUES

- A torção do mesentério (TM) é uma das causas mais comuns de morte súbita em suínos.
- A frequência de TM no rebanho estudado foi de 2,46% em doze anos avaliados.
- As herdabilidades (pedigree e genômica) para TM foram de baixa magnitude.
- A seleção para melhorar conversão alimentar poderia levar à redução da ocorrência de TM.
- A redução da idade para atingir 110 kg poderia resultar na menor ocorrência de TM.

RESUMO

A torção do mesentério (TM) ocorre quando a torção das alças intestinais causa a interrupção do fluxo sanguíneo e distensão abdominal. Há diversos fatores que podem predispor os animais a esta patologia que, em geral, acomete suínos saudáveis e de crescimento rápido, levando-os a morte. Como não há estudos sobre os efeitos genéticos relacionados a característica, este trabalho teve como objetivo estimar o coeficiente de herdabilidade para TM e as correlações genéticas entre esta patologia e características de desempenho em suínos. Foram utilizados 43.384 registros de suínos de uma linhagem materna pertencentes a uma granja núcleo, nascidos entre os anos 2010 e 2022, com informações de TM (0 para animais saudáveis e 1 para afetados), peso ao desmame (PD), além de informações de pedigree, genótipos e os valores genéticos genômicos para as características: TM, dias para atingir 110 kg (D110) e, conversão alimentar e espessura de toucinho ajustadas para 110 kg (CA110 e ET110, respectivamente). No modelo foram considerados os efeitos fixos de grupo contemporâneo (GC: sexo, ano e semana de desmame) e a covariável linear PD e, como aleatório, o efeito genético aditivo direto. A média de idade dos animais afetados por TM foi de $104,35 \pm 37,75$ dias e a frequência de TM no rebanho foi de 2,46%, sendo que a ocorrência foi maior no período de teste para fêmeas criadas em baias coletivas, quando comparadas aos machos inteiros criados em baias individuais. As estimativas de herdabilidade foram de baixa magnitude (pedigree: $0,13 \pm 0,02$ e genômica: $0,12 \pm 0,02$) indicando que, embora haja variabilidade genética, grande parte da variação para TM deve-se à variância ambiental. A correlação genética estimada entre TM e ET110 foi de baixa magnitude (0,05) e entre TM e D110 e TM e CA110 as correlações genéticas foram de moderada magnitude (ambas 0,22). Dessa forma, espera-se que suínos que levem mais tempo para atingir 110 kg e que apresentem pior conversão alimentar tenham maior probabilidade de desenvolver TM. Há variabilidade genética para torção do mesentério e a seleção para melhorar a conversão alimentar e diminuir a idade para atingir 110 kg poderia levar a redução da ocorrência de TM.

Palavras-chave: correlação genética, herdabilidade, morte súbita, síndrome hemorrágica do intestino, vólvulo intestinal.

3.1 INTRODUÇÃO

Na suinocultura, a torção do mesentério (TM) ocorre quando as alças intestinais giram em torno do eixo mesentérico resultando na torção total ou parcial dos intestinos, o que causa a interrupção do fluxo sanguíneo, distensão abdominal e morte rápida dos animais (Thomson e Friendship, 2019). Em geral, essa condição patológica acomete suínos saudáveis e de crescimento rápido, entre 4 e 6 meses de idade, próximos ao peso de abate; está relacionada à morte súbita dos animais e, por essa razão, é economicamente relevante (Straw et al., 2002; Morés, 2009; Paladino e Guedes, 2011; Labuscagne et al., 2012). Além das perdas mensuráveis, os sinais clínicos apresentados (Morés, 2009) indicam que a morte nessas condições impacta negativamente o bem-estar dos animais, apesar da inexistência de estudos nociceptivos relacionados a essa patologia.

Nos Estados Unidos, a mortalidade na fase de crescimento e terminação devido a TM é em torno de 0,9%, mas pode atingir até 2,2% (Straw et al., 2002). Entretanto, em países como a Suíça e África do Sul, essa taxa pode ser maior, variando entre 1,7% e 4% (Labuscagne et al., 2012; Grahofer et al., 2017). No sul do Brasil, a taxa de mortalidade por torções de órgãos da cavidade abdominal em suínos na fase de crescimento e terminação é de, aproximadamente, 4,3%, dos quais 3,64% referem-se às torções mesentéricas (Piva et al., 2020).

Há diversos fatores ambientais que podem predispor a TM e, embora seja uma síndrome conhecida, sua etiologia e patogênese ainda não estão bem esclarecidas devido à dificuldade de recriar consistentemente a condição patológica em experimentos (Novotný et al., 2016; Grahofer et al., 2017). Dessa maneira, a seleção de animais menos predispostos pode ser uma alternativa para reduzir a ocorrência de TM nos rebanhos e para isso é necessário que parte da variação fenotípica seja genética.

Na literatura, não há estimativas de componentes de variância e de herdabilidade para TM, tampouco correlação genética entre esta característica e as de desempenho em suínos. Portanto, o objetivo neste estudo foi estimar o coeficiente de herdabilidade para TM e as correlações genéticas entre esta patologia e características de desempenho em suínos.

3.2 MATERIAL E MÉTODOS

3.2.1 Animais e dados

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Embrapa Suínos e Aves (protocolo: 002/2016) que segue as resoluções do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

Foram utilizados dados de animais provenientes de uma linhagem materna de suínos da raça Large White pertencentes ao Programa de Melhoramento Genético da Empresa BRF Brasil Foods S.A., mantidos em uma granja núcleo, localizada no estado de Santa Catarina, região Sul do Brasil. Os animais foram desmamados, em média, com 25 dias de idade e permaneceram em baias coletivas (16 a 20 animais por baia) separadas por sexo até, aproximadamente, 75 dias de idade, quando seguiram para o teste de desempenho.

No período de teste, os machos foram alojados em baias individuais, enquanto as fêmeas permaneceram em baias coletivas (12 a 15 fêmeas por baia). Os machos permaneciam em teste até, em média, 141 dias de idade e as fêmeas até 155 dias. A genotipagem dos machos candidatos a reprodutores foi realizada durante o período de teste (por volta da 4ª semana), e das fêmeas, apenas para as que seriam usadas na reposição da granja, após o teste. Ao final do teste os animais pesaram $102,52 \pm 10,46$ kg e foram selecionados, sendo que, cerca de 80% das fêmeas e 90% dos machos foram descartados ou destinados às granjas multiplicadoras. Os animais selecionados como reprodutores poderiam ser utilizados até 400 dias de idade, no caso de machos, e as fêmeas até o 4º. parto.

As dietas foram oferecidas à vontade, subdivididas conforme as fases de criação, sendo a mesma para ambos os sexos. Os comedouros eram tubulares, um a cada duas baias, exceto para machos no período de teste, que tinham comedouro individual.

Para este estudo, foram utilizados três bancos de dados: 1) informações fenotípicas e de pedigree, 2) valores genéticos genômicos (VGG) para características de desempenho e 3) genótipos dos animais cedidos pela BRF e pela Embrapa Suínos e Aves (Concórdia, Santa Catarina, Brasil).

3.2.2 Pedigree, fenótipos e valores genéticos genômicos

O primeiro banco de dados era composto por informações de pedigree (animal, pai e mãe) e registros de 66.887 suínos, nascidos entre 2010 e 2022, além das datas de nascimento, desmame e ocorrência de TM, sexo (27.135 machos inteiros e 39.752 fêmeas), grupo contemporâneo (GC: composto por sexo, ano e semana de desmame) e fenótipos de peso ao desmame (PD) e torção mesentérica (TM), classificada como 0 para animais saudáveis e 1 para animais afetados (1.647). Os animais que morreram de forma repentina (morte súbita), sem evidência de diarreia e que apresentaram distensão abdominal, palidez e cianose foram classificados, por funcionários treinados da granja, como afetados por TM, pois nem todos os suínos foram necropsiados para confirmar a patologia.

O segundo arquivo, concedido pela empresa, contava com os valores genéticos genômicos (VGG) dos animais do primeiro arquivo para as seguintes características: dias para atingir 110 kg (D110) e, conversão alimentar e espessura de toucinho ajustadas para 110 kg (CA110 e ET110, respectivamente).

3.2.3 Genótipos

O arquivo de genótipos foi composto por 12.116 suínos (7.794 machos e 4.322 fêmeas) pertencentes a dois grupos: 11.858 animais normais, que não apresentaram a patologia, e 258 animais afetados, com registro de morte devido a torção do mesentério. Entretanto, apenas 139 foram confirmados por necropsia (FIGURA 3).

FIGURA 3 – SUÍNO AFETADO POR TORÇÃO DO MESENTÉRIO (INTESTINO DELGADO HEMORRÁGICO E CECO EM LOCALIZAÇÃO ANTERIOR NA CAVIDADE ABDOMINAL).



FONTE: Os autores.

Destaca-se ainda que a pequena proporção de genótipos de suínos afetados na análise se deve ao fato de que a maior parte dos animais morrem por TM antes da empresa iniciar a genotipagem dos plantéis.

O DNA foi extraído do tecido da cauda dos suínos e a genotipagem foi realizada com diferentes painéis: GGP Porcine 50K e Porcine SNP80 ambos da Illumina (Illumina® - San Diego, CA, USA), sendo que todas as amostras genotipadas pertenciam ao Banco de Tecidos da BRF. Para realizar as análises, foram utilizados 47.680 SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*), sendo considerados apenas os SNPs em comum entre os painéis de 50k e 80k.

3.2.4 Edição dos dados e análise preliminar

Foram calculadas as médias e frequências para ocorrência de TM ao longo de doze anos (2010 – 2022) e conforme o sexo, sendo que o número de fêmeas e de machos foram ajustados em função do número total de animais do banco de dados (66.887).

A partir da data de ocorrência da TM, foram criadas duas estações: estação quente, que compreendeu a primavera e o verão (entre 24/09 e 20/03), e a estação fria, o outono e inverno (entre 21/03 e 23/09). A significância dos efeitos de sexo e

estação do ano foi obtida por meio do teste de qui-quadrado realizado no software R versão 4.2.2 (R Core Team, 2022).

Posteriormente, foram removidos animais sem fenótipo para PD e acima ou abaixo de três desvios-padrão da média para PD ($6,25 \pm 1,41$ kg). Em seguida, foram considerados no banco de dados apenas os GC com 30 ou mais animais e que apresentavam pelo menos um registro de ocorrência de TM. Após a edição, o arquivo contou com 43.384 animais (1.512 registros de TM), filhos de 677 machos e 3.734 fêmeas, pertencentes a 773 GCs. A matriz de parentesco por pedigree foi composta por 45.502 animais enquanto a matriz de parentesco genômica por 48.890 animais.

Para identificar os efeitos ambientais que influenciaram a ocorrência (1) ou não (0) da TM foi realizada a análise de variância pelo procedimento GLM no software R versão 4.2.2 (R Core Team, 2022). Para isso, foi utilizado modelo probit considerando distribuição binomial dos dados. No modelo foram considerados os efeitos fixos de GC e o linear da covariável PD.

3.2.5 Controle de qualidade do arquivo de genótipos

Os procedimentos de controle de qualidade das amostras e dos SNPs foram realizados utilizando os parâmetros padrões do pacote GIBBSF90+ da família de programas BLUPF90 (Misztal et al., 2022). Foram excluídas amostras e SNPs com *call rate* < 0,90, SNPs monomórficos e com frequência do menor alelo (MAF) < 0,05, além de animais com divergência na matriz de parentesco. Após o controle de qualidade, foram consideradas nas análises 12.083 amostras e 38.712 SNPs no conjunto de dados.

3.2.6 Estimação de parâmetros genéticos

A TM foi analisada usando o modelo probit, também conhecido como modelo threshold (Gianola, 1982), o qual descreve a variável resposta (Y) como 0 ou 1 usando um modelo linear subjacente apresentado a seguir:

$$z = \eta + \varepsilon$$

Em que:

η = vetor de preditor linear;

$\boldsymbol{\varepsilon}$ = vetor de variáveis aleatórias normais padrão independentes e identicamente distribuídas;

Dessa maneira, $Y = 1$ se a variável z subjacente (passivo) for maior que zero, ou seja, $Y = \{1 \text{ se } z > 0; 0 \text{ se contrário}\}$. Portanto, a probabilidade condicional de se observar TM é $P(Y = 1|\eta) = \phi(\eta)$ onde $\phi(\cdot)$ é a função de distribuição cumulativa normal padrão. A função de verossimilhança pode ser representada conforme a seguinte equação:

$$p(Y|\eta) = \prod \phi(\eta)^Y \cdot [1 - \phi(\eta)]^{1 - Y}$$

Em que:

\mathbf{Y} = vetor da variável resposta;

$\boldsymbol{\eta}$ = preditor linear;

Para a ocorrência de TM, o preditor linear η pode ser representado por:

$$\eta = X\boldsymbol{\beta} + Z\mathbf{a} + e$$

Em que:

$\boldsymbol{\beta}$ = vetor de efeitos fixos (GC e linear da covariável PD);

\mathbf{a} = vetor de efeitos genéticos aditivos aleatório (\mathbf{u} para estimativa genômica);

\mathbf{X} e \mathbf{Z} = matrizes de incidência associadas a cada efeito ($\boldsymbol{\beta}$ e \mathbf{a}/\mathbf{u} , respectivamente);

e = vetor de efeitos residuais.

Para os efeitos aleatórios (efeito genético \mathbf{a} e \mathbf{u}) assumiu-se distribuição normal multivariada. Para estimar o coeficiente herdabilidade baseado no pedigree, utilizou-se a metodologia BLUP, em que assumiu-se $\mathbf{a} \sim \mathbf{N}(\mathbf{0}, \mathbf{A}\boldsymbol{\sigma}^2)$, sendo \mathbf{A} a matriz de parentesco obtida a partir das informações de pedigree e $\boldsymbol{\sigma}^2$ é a variância genética aditiva e $\mathbf{e} \sim \mathbf{N}(\mathbf{0}, \mathbf{I}\boldsymbol{\sigma}^2)$, em que \mathbf{I} é a matriz identidade e $\boldsymbol{\sigma}^2$ é a variância residual. Para a estimativa de herdabilidade baseada nas informações genômicas, utilizou-se o método BLUP genômico de passo único (ssGBLUP), em que a matriz de parentesco clássica \mathbf{A} é substituída pela matriz \mathbf{H} , que permite a combinação das informações de pedigree e genótipo (Aguilar et al., 2010). Dessa maneira, a inversa da matriz \mathbf{H} pode ser descrita da seguinte forma:

$$H^{-1} = A^{-1} + \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & G^{-1} - A_{22}^{-1} \end{bmatrix}$$

Em que:

A^{-1} = inversa da matriz de parentesco baseada no pedigree dos animais;

A_{22}^{-1} = inversa da matriz de parentesco baseada no pedigree dos animais genotipados;

G^{-1} = a inversa da matriz genômica de parentesco.

Portanto, assumiu-se $H \sim N(0, H\sigma u^2)$, em que H é a matriz de parentesco baseada nas informações de pedigree e dos marcadores SNPs e σu^2 é a variância genética aditiva e dos marcadores. Para os efeitos u e e foram consideradas as mesmas pressuposições assumidas na metodologia BLUP.

Os componentes de variância e os coeficientes de herdabilidade (baseados em pedigree e genômica) para ocorrência de TM foram estimados pelo pacote GIBBSF90+ da família BLUF90 (Misztal et al., 2022). Para as inferências das herdabilidades médias para TM e seus respectivos desvios-padrão foram geradas cadeias amostrais de Gibbs com comprimento de 200.000 ciclos, descarte inicial (burn-in) de 50.000 amostras e intervalo de armazenamento (thin) de 10 amostras, restando 15.000 amostras para as inferências. Em seguida, a convergência das estimativas foi verificada por meio de inspeção gráfica das amostras x iterações e também pelo pacote Bayesian Output Analysis – BOA (Smith, 2007) do *software* R versão 4.2.2 (R Core Team, 2022).

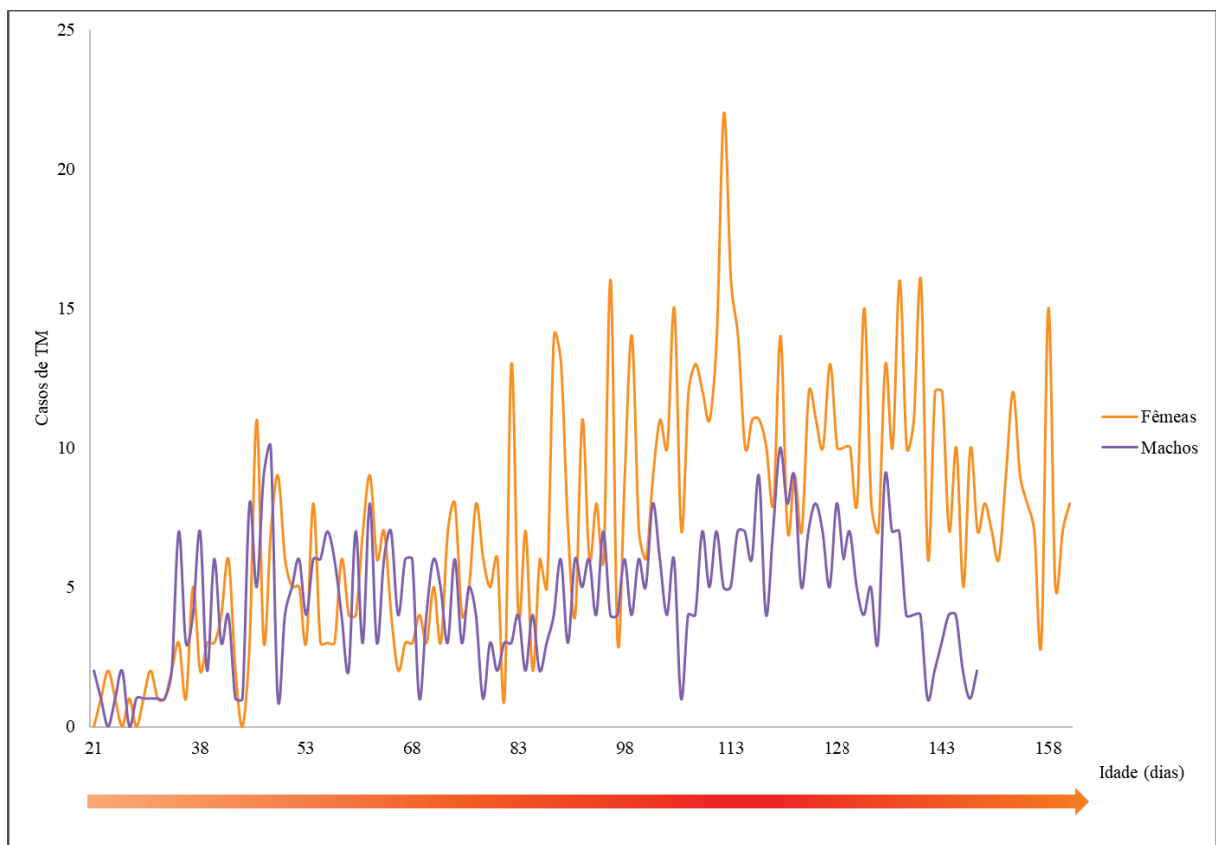
Como grande parte dos animais afetados por TM não apresentavam fenótipos para D110, CA110 e ET110, uma vez que morriam antes das mensurações serem feitas, as correlações genéticas foram estimadas por meio da correlação de Pearson entre os valores genéticos genômicos (VGGs) para essas características (concedidos pela empresa) e os VGGs para torção do mesentério estimados no presente estudo. Para tanto, primeiramente, os VGGs para TM foram estimados por meio do pacote BLUPF90+ (Misztal et al., 2022) e as correlações genéticas entre TM, D110, CA110 e ET110 foram estimadas pelo procedimento COR.TEST do *software* R versão 4.2.2 (R Core Team, 2022).

3.3 RESULTADOS

3.3.1 Estatística descritiva e análise de variância

A média de idade dos animais afetados por TM foi de $104,31 \pm 37,78$ dias e a frequência de TM no rebanho entre os anos de 2010 e 2022 foi de 2,46% (proporcionalmente, 2,20% para machos e 2,64% para fêmeas), sendo que, do total de 66.887 animais, 1.647 foram registrados como mortos em decorrência de TM. O número de casos de TM variou ao longo dos anos (2010 a 2022) não sendo possível observar uma tendência. Entretanto, a média de casos de TM por ano foi de $126,69 \pm 39,29$, sendo $45,92 \pm 16,88$ para machos e $80,77 \pm 20,98$ para fêmeas. Na FIGURA 4 está apresentada a ocorrência de TM conforme o sexo e idade.

FIGURA 4 – OCORRÊNCIA DE TORÇÃO DO MESENTÉRIO (TM) EM SUÍNOS DE UMA GRANJA NÚCLEO CONFORME O SEXO E A IDADE

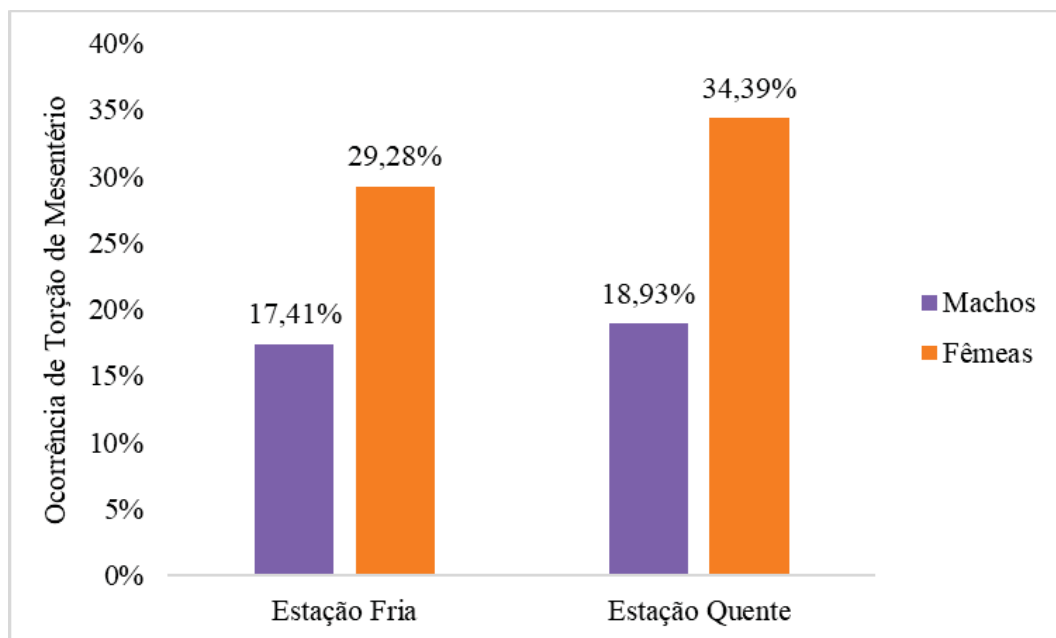


Pela FIGURA 4 nota-se que os casos de TM apareceram após o desmame e aumentaram, principalmente para fêmeas no início do período de teste (aproximadamente, 75 dias de idade). Além disso, houve diferença significativa

($P < 0,001$) entre os sexos, sendo que, os casos de TM foram maiores em fêmeas do que em machos inteiros.

O efeito de estação do ano também foi significativo estatisticamente ($p < 0,001$), sendo que, 53,32% dos casos (876) ocorreram nas estações quentes (primavera e verão) e 46,68% (767) nas estações mais frias (outono e inverno). Na FIGURA 5 é possível notar que nas duas estações (fria e quente) os casos de TM são mais frequentes em fêmeas, principalmente na estação quente.

FIGURA 5 – OCORRÊNCIA DE TORÇÃO DO MESENTÉRIO EM SUÍNOS DE UMA GRANJA NÚCLEO CONFORME O SEXO E A ESTAÇÃO DO ANO



Na análise de variância, os efeitos de GC e linear da covariável PD foram estatisticamente significativos ($p < 0,10$) e, por essa razão, foram considerados no modelo para estimação dos parâmetros genéticos.

3.3.2 Coeficientes de herdabilidade e correlações genéticas

As estimativas de herdabilidade, obtidas considerando a matriz A^{-1} e a matriz H , foram de baixa magnitude, ou seja, grande parte da variação para TM deve-se à variância ambiental (TABELA 1).

TABELA 1 – COMPONENTES DE VARIÂNCIA GENÉTICA ADITIVA (σ_a^2) E FENOTÍPICA (σ_p^2) E COEFICIENTES DE HERDABILIDADE (h^2), COM OS RESPECTIVOS DESVIOS-PADRÃO (dp), PARA TORÇÃO DO MESENTÉRIO EM SUÍNOS ESTIMADOS PELOS MÉTODOS BASEADOS EM PEDIGREE E GENÔMICA

Métodos	$\sigma_a^2 \pm dp$	$\sigma_p^2 \pm dp$	$h^2 \pm dp$
Pedigree	0,15±0,03	1,15±0,01	0,13±0,02
Genômica	0,14±0,02	1,15±0,01	0,12±0,02

As correlações genéticas estimadas entre os VGGs dos animais para TM e para as características produtivas: D110, CA110 e ET110 variaram de baixa a alta magnitude, sendo todas significativas (TABELA 2).

TABELA 2 – CORRELAÇÕES GENÉTICAS COM OS RESPECTIVOS ERROS-PADRÃO (ep) ENTRE VALORES GENÉTICOS GENÔMICOS PARA TORÇÃO DO MESENTÉRIO E CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO EM UMA LINHAGEM MATERNA DE SUÍNOS

Características ¹ ± ep	D110	CA110	ET110
CA110	-	-	0,57±0,002 *
D110	-	0,92±0,001 *	0,44±0,003 *
TM	0,22±0,004 *	0,22±0,004 *	0,05±0,005 *

LEGENDA: ¹ TM = Torção do mesentério; D110 = Dias para atingir 110 kg; CA110 = Conversão alimentar ajustada para 110 kg; ET110 = Espessura de toucinho ajustado para 110 kg, *P<0,001.

As correlações genéticas entre as características CA110 e ET110, D110 e CA110 e D110 e ET110 foram altas e positivas. Já as correlações entre TM e D110 e TM e CA110 foram de moderada magnitude e positivas e a correlação estimada entre TM e ET110 foi positiva e de baixa magnitude.

3.4 DISCUSSÃO

A torção do mesentério (TM) é uma das causas mais comuns de morte súbita em suínos na fase de crescimento e terminação e, embora seja uma condição patológica conhecida, sua etiologia e patogênese ainda não estão bem esclarecidas (Morés, 2009; Grahofer et al., 2017). Por esse motivo, buscou-se compreender se fatores genéticos seriam importantes para a ocorrência de TM.

Para isso, foi estudada uma linhagem materna na qual a média de idade dos animais afetados por TM (104,31 ± 37,78) e a frequência de ocorrência (2,46%) de TM encontradas foram inferiores em relação a outros estudos na literatura. Straw et

al. (2002) afirmaram que essa condição afeta, principalmente, suínos entre 4 e 6 meses de idade (120 a 180 dias) e Piva et al. (2020) relataram, para suínos na fase de crescimento e terminação de granjas comerciais, uma taxa de ocorrência para TM de 3,64%. Os autores atribuíram a alimentação e o comportamento alimentar dos suínos como os principais fatores de risco nessas fases de criação, pois suínos em crescimento e terminação comem menos vezes ao dia e em maior quantidade por refeição. Entretanto, no presente estudo, os animais eram provenientes de granja núcleo, cujo objetivo é identificar e selecionar reprodutores. Desse modo, o fornecimento da dieta segue protocolos diferentes dos adotados em granjas comerciais, de forma a garantir bom desempenho reprodutivo dos animais.

O número de casos de TM variou ao longo dos anos (2010 a 2022) e não houve uma tendência observada, o que discorda de Morés (2009) que afirmou que a ocorrência de TM tem aumentado desde a década de 90. Além disso, tanto o número de casos (FIGURA 4), quanto a frequência (2,64%) e a média de casos de TM por ano foi maior para as fêmeas ($80,77 \pm 20,98$) em relação aos machos inteiros ($45,92 \pm 16,88$). A diferença significativa encontrada entre os sexos ($P < 0,001$), difere dos resultados encontrados por Straw et al. (2002) que, ao estudarem a ocorrência de TM em duas granjas comerciais dos EUA, não observaram diferença entre os sexos. Isso pode ser explicado pelo fato de que em granjas comerciais os animais são criados em baias coletivas, enquanto neste estudo, realizado com dados de uma granja núcleo, os machos foram criados em baias individuais durante o período de teste.

O número de casos de TM aumentaram após o início do teste, principalmente para fêmeas (FIGURA 4), o que pode ser explicado pela caracterização das instalações da granja, visto que nessa fase, as fêmeas ficam alojadas em baias coletivas enquanto os machos em baias individuais. Considerando que a alimentação e o comportamento alimentar são importantes fatores de risco para os animais apresentarem TM (Piva et al., 2020), os comedouros coletivos podem favorecer o comportamento de dominância social, e as brigas e competição pela alimentação podem ocorrer. Sendo assim as fêmeas dominantes comem mais rapidamente e em maior quantidade do que outras, conseqüentemente esses animais estão mais predispostos à TM. Esses resultados corroboram os relatos de Martineau et al. (2008) e Thomson e Friendship (2019) que concluíram que a velocidade de ingestão, o consumo de grandes quantidades de alimento e os movimentos abruptos quando o intestino está cheio são fatores que predispõem os animais à torção do mesentério.

A maior frequência de casos de TM nas estações quentes (53,32%), principalmente para fêmeas (FIGURA 5), concordam com os resultados apresentados por Straw et al. (2002), que sugeriram que as variações climáticas podem alterar o consumo de ração e favorecer a ocorrência de torções mesentéricas, sobretudo quando os animais são alojados em grupo, como ocorre para fêmeas no período de teste. Como nesta granja o fornecimento de ração é à vontade, os animais se alimentam conforme sentem necessidade. No verão, por exemplo, as temperaturas são mais altas e, com isso, o apetite dos animais pode diminuir durante o dia e a ingestão pode aumentar à noite, levando ao consumo em excesso que, por sua vez, favorece a fermentação intestinal, predispondo os animais a condição de torção intestinal (Labuscagne et al., 2012).

Tanto o GC como o PD influenciaram significativamente a ocorrência de TM na população estudada. A influência do GC sobre a ocorrência de TM era esperada, pois estes são formados por informações de sexo, ano e semana de desmame dos animais. Conforme mencionado anteriormente, houve diferença na ocorrência de TM entre os sexos, no número de casos conforme os anos e entre as estações do ano.

Segundo Morés (2009) e Labuscagne et al. (2012), os suínos afetados por TM são os que crescem mais rápido, isto é, apresentam maiores ganhos de peso. Dessa maneira, esperava-se que o peso a desmama (PD) influenciasse a ocorrência de TM dos animais do rebanho. Assim, animais que apresentam maior peso ao desmame, provavelmente continuam ganhando peso rapidamente, mas não necessariamente em massa muscular, e teriam maior probabilidade de desenvolver TM.

Embora a ocorrência de TM seja multifatorial e a identificação de todos esses efeitos não seja simples, há fatores genéticos envolvidos na expressão dessa condição patológica.

3.4.1 Coeficientes de herdabilidade e correlações genéticas

Na literatura não há estimativas de herdabilidade para a TM em suínos, tampouco correlação genética entre TM e as características de desempenho. Portanto, este estudo foi o primeiro a estimar herdabilidades para TM em suínos. A variabilidade genética e as correlações genéticas estimadas reforçam a

pressuposição de que a seleção para características de desempenho resulta em respostas indiretas na ocorrência de TM.

As estimativas de herdabilidade obtidas pelos dois métodos (pedigree e genômica) para TM foram de baixa magnitude (TABELA 1), conforme esperado, pois características de saúde normalmente apresentam coeficientes de herdabilidade de baixa a moderada magnitude (Hu et al., 2020), visto que dependem de muitos fatores ambientais e, em geral, são poligênicas, isto é, são influenciadas por muitas variantes genéticas de pequeno efeito (Dudbridge, 2016). Embora a seleção para características de baixa herdabilidade possa ser realizada, o progresso genético será mais lento do que para características com herdabilidades mais altas (Hu et al., 2020).

Em relação à similaridade entre as estimativas de herdabilidade, os resultados obtidos no presente trabalho podem ser explicados pela semelhança entre os bancos de dados utilizados e pela pequena proporção de animais afetados que tinham informação genômica (258 animais). Entretanto, outros estudos, cujo objetivo era estimar o coeficiente de herdabilidade por meio do pedigree e de dados genômicos para outras características de saúde, também encontraram valores semelhantes para os dois métodos (Klimentidis et al., 2013; Klein et al., 2019).

As correlações genéticas estimadas entre CA110 e ET110, D110 e CA110 e entre D110 e ET110 (TABELA 2) foram altas, positivas e favoráveis, indicando que a seleção para uma das características poderá resultar em resposta no mesmo sentido para as demais. Desse modo, a seleção para diminuir D110 poderá promover melhor CA110 e menor ET110 na população estudada. Assim, o animal atinge o peso de abate mais rapidamente e, quanto menor a conversão alimentar (CA), mais rentável será para o produtor, pois o animal consumirá menos ração para ganhar 1 kg de peso vivo (Coitinho, 2019). Da mesma forma, a seleção para diminuir a espessura de toucinho (ET), resultará em menor deposição de gordura subcutânea na carcaça, o que ainda é considerado desejável para animais de granjas comerciais.

Resultados semelhantes foram encontrados por Kuhlert et al. (2003) que estimaram, para suínos Duroc nos Estados Unidos, correlação genética entre ET e CA de 0,55, próximas a deste estudo (0,57). Em contrapartida, a correlação genética entre ET e CA foi superior ao relatado por Godinho et al. (2018), que estimaram valores de 0,37 (suínos cruzados) e 0,49 (suínos puros). Tal variação nas estimativas pode ser explicada pelas diferenças de raças e linhagens utilizadas e também o

tamanho amostral.

Em relação as correlações genéticas estimadas entre D110 e CA110 e D110 e ET110, os resultados encontrados neste estudo diferiram de relatos da literatura. Miari et al. (2014) estimaram, para suínos híbridos comerciais no Canadá, correlação genética de 0,28 entre o peso final para abate (~110kg) e ET. Recentemente, Hong et al. (2021) estimaram, para suínos Duroc na Coréia do Sul, correlações genéticas entre dias para atingir 90 kg (D90) e ET e D90 e CA de 0,08 e 0,25, respectivamente. Entretanto, no presente estudo, os animais eram provenientes de granja núcleo e submetidos a alta intensidade de seleção para essas características. Assim, os VGGs dos indivíduos para essas características são menos heterogêneos, favorecendo correlações genéticas maiores.

A correlação genética entre TM e ET110 (TABELA 2) foi positiva e, apesar de significativa, foi próxima de zero (0,05). Dessa maneira, a seleção de animais com menor ET110 não influenciará a predisposição à TM. Já as correlações genéticas estimadas entre TM e D110 e entre TM e CA110 foram positivas e moderadas, indicando que essas características estão favoravelmente associadas, pois ao selecionar para diminuir D110 e CA110 poderá resultar na resposta indireta para diminuir a ocorrência de TM.

Portanto, dentre os suínos de alto desempenho, os menos eficientes, que levam mais tempo para atingir 110 kg e que apresentam pior CA (seja por comer apenas o suficiente para manutenção e converter menos em peso ou por comer demasiadamente e depositar mais gordura), poderão apresentar maior probabilidade de desenvolver TM. Segundo Ferreira et al. (2014), à medida que a idade avança, a deposição de proteína na carcaça diminui e a de gordura aumenta. Desse modo, os animais consomem maior quantidade de alimento, ganham mais peso e apresentam pior CA por causa da menor deposição de carne magra. Por isso, animais que apresentam pior CA devido ao consumo em excesso e maior deposição de gordura, além de menos eficientes para produção de carne, podem estar mais predispostos a desenvolver a patologia. Ainda, os suínos mais submissos da baía provavelmente comem por último e, por isso, consomem menor quantidade de alimento e apresentam conversões alimentares ruins, pois consomem basicamente para manutenção e demoram mais para atingir 110 kg. Quando conseguem se alimentar, comem

velozmente favorecendo a fermentação intestinal e, conseqüentemente a torção intestinal (Martineau et al., 2008).

Além disso, a disbiose intestinal também pode favorecer a TM. De acordo com Patil et al. (2020), a microbiota intestinal auxilia na manutenção da homeostase metabólica, bem como em funções fisiológicas e imunológicas, inclusive na digestão de alimentos. Entretanto, a composição dessa microbiota depende de diversos fatores, entre eles: a raça, idade, dieta e condições ambientais, sendo que esta pode ser prejudicada por agentes estressores, por exemplo, o desmame. Dessa maneira, o desequilíbrio da microbiota intestinal pode alterar as respostas imunológicas, o metabolismo, a permeabilidade e a motilidade intestinal, além de estar associada a patogênese de várias doenças gastrointestinais (Passos e Moraes-Filho, 2017).

Possivelmente, animais que consomem mais alimento para atingir 110 kg e tem pior CA também apresentam uma microbiota intestinal desequilibrada, o que favorece a produção de gases e diminuição do peristaltismo, reduzindo o aproveitamento alimentar e tornando-os mais predispostos a desenvolver TM. Martineau et al. (2008) afirmaram que a dilatação intestinal devido a produção de gases por fermentação colônica e/ou desequilíbrio da microbiota, pode causar a compressão da veia mesentérica e desencadear uma cascata de eventos que, em muitos casos, pode levar à torção intestinal.

Vale ressaltar que não é simples estimar parâmetros genéticos para características relacionadas à saúde, pois a proporção de animais afetados, em geral, é muito menor do que a de animais saudáveis e esse desbalanceamento pode influenciar a qualidade da análise e, conseqüentemente, os resultados. Além disso, nossos resultados foram obtidos a partir de uma linhagem materna, cuja ênfase maior de seleção é dada a características reprodutivas. Portanto, são necessários trabalhos futuros com diferentes linhagens a fim de entender melhor a relação entre a TM e as características produtivas.

3.5 CONCLUSÃO

Há variabilidade genética para torção do mesentério, embora grande parte da variação deve-se à variância ambiental. A seleção para melhorar a conversão alimentar e diminuir a idade para atingir 110 Kg poderia resultar na redução da ocorrência de torção do mesentério para essa linhagem materna. No entanto, a

seleção para diminuir espessura de toucinho não resultaria em resposta correlacionada para esta patologia na linhagem de suínos estudada.

FINANCIAMENTO

Este trabalho recebeu apoio financeiro da Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) [número do processo: 407489/2018-5] e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) para revisão da literatura [código de financiamento 001].

DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA

Suelen Fernandes Padilha: Curadoria de dados, Análise, Metodologia, Visualização, Redação - rascunho original. **Amauri Felipe Evangelista:** Análise, Metodologia, Redação - revisão e edição. **Luis Orlando Duitama Carreño:** Conceitualização, curadoria de dados, investigação, recursos, redação - revisão e edição. **Marcelo Silva de Freitas:** Conceitualização, Investigação, Recursos, Redação - revisão e edição. **Jader Silva Lopes:** Conceitualização, Investigação, Recursos, Redação - revisão e edição. **Adriana Mércia Guaratini Ibelli:** Conceitualização, Captação de recursos, Redação - revisão e edição. **Jane de Oliveira Peixoto:** Conceitualização, Redação - revisão e edição. **Marcos Antônio Zanella Morés:** Investigação, Redação - revisão e edição. **Maurício Egídio Cantão:** Conceitualização, Curadoria de dados, Redação - revisão e edição. **Mônica Corrêa Ledur:** Conceituação, Captação de recursos, Administração do projeto, Redação - revisão e edição. **Rodrigo de Almeida Teixeira:** Redação - revisão e edição. **Laila Talarico Dias:** Metodologia, Recursos, Supervisão, Redação - revisão e edição.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq pelas bolsas de PQ concedidas a MCL, AMGI e à CAPES pela bolsa concedida a SFP para o desenvolvimento desta pesquisa.

REFERÊNCIAS

- Aguilar, I., Misztal, I., Johnson, D.L., Legarra, A., Tsuruta, S., Lawlor, T.J., 2010. Hot topic: A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. *Journal of dairy science*. 93, 743-752. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2730>.
- Coitinho, T.B., 2019. Suinocultura e avicultura, first ed. Editora e Distribuidora Educacional S.A., Londrina. Disponível online: http://cm-kls-content.s3.amazonaws.com/201901/INTERATIVAS_2_0/SUINOCULTURA_E_AVICULTURA/U1/LIVRO_UNICO.pdf.
- Dudbridge, F., 2016. Polygenic epidemiology. *Genetic epidemiology*. 40, 268-272. <https://doi.org/10.1002/gepi.21966>.
- Ferreira, A.H., 2014. Produção de suínos: teoria e prática, first ed. Associação Brasileira dos Criadores de Suínos (ABCS), Brasília. Disponível online: abcs.org.br/wp-content/uploads/2020/06/01_Livro_producao_bloq_reduce.pdf.
- Gianola, D. 1982. Theory and analysis of threshold characters. *Journal of animal Science*, 54, 1079-1096. <https://doi.org/10.2527/jas1982.5451079x>
- Godinho, R.M., Bergsma, R., Silva, F.F., Sevillano, C.A., Knol, E.F., Lopes, M.S., Lopes, P.S., Bastiaansen, J.W.M., Guimarães, S.E.F., 2018. Genetic correlations between feed efficiency traits, and growth performance and carcass traits in purebred and crossbred pigs. *Journal of animal science*. 96, 817-829. <https://doi.org/10.1093/jas/skx011>.
- Grahofer, A., Gurtner, C., Nathues, H., 2017. Haemorrhagic bowel syndrome in fattening pigs. *Porcine health management*. 3, 1-6. <https://doi.org/10.1186/s40813-017-0074-1>.
- Hong, J.K., Cho, K.H., Kim, Y.S., Chung, H.J., Baek, S.Y., Cho, E.S., Sa, S.J., 2021. Genetic relationship between purebred and synthetic pigs for growth performance using single step method. *Animal Bioscience*. 34, 967-974. <https://doi.org/10.5713/ajas.20.0261>.
- Hu, G., Do, D.N., Gray, J., Miar, Y., 2020. Selection for favorable health traits: a potential approach to cope with diseases in farm animals. *Animals*. 10, 1717. <https://doi.org/10.3390/ani10091717>.
- Klein, S.-L. et al. Phenotypic relationships, genetic parameters, genome-wide associations, and identification of potential candidate genes for ketosis and fat-to-protein ratio in German Holstein cows. *Journal of dairy science*, v. 102, n. 7, p. 6276-6287, 2019.
- Klimentidis, Y.C. et al. Heritability of pulmonary function estimated from pedigree and whole-genome markers. *Frontiers in genetics*, v. 4, p. 174, 2013.

Kuhlers, D.L., Nadarajah, K., Jungst, S.B., Anderson, B.L., Gamble, B.E., 2003. Genetic selection for lean feed conversion in a closed line of Duroc pigs. *Livestock production science*. 84, 75-82. [https://doi.org/10.1016/S0301-6226\(03\)00050-2](https://doi.org/10.1016/S0301-6226(03)00050-2).

Labuscagne, A., Spencer, B.T., Picard, J.A., Williams, M.C., 2012. An investigation to determine the cause of haemorrhagic enteritis in commercial pig grower units in the northern parts of South Africa. *Journal of the South African Veterinary Association*. 83, 1-6. <https://doi.org/10.4102/jsava.v83i1.19>.

Martineau, G., Morvan, H., Decoux, M., 2008. Le syndrome de distension intestinale porcine (SDIP)(< l'entérotoxémie>). *Journées Recherche Porcine*. 40, 33-42. Disponível online: <http://www.journees-recherche-porcine.com/texte/2008/sante/s06.pdf>.

Miar, Y., Plastow, G., Bruce, H., Moore, S., Manafiazar, G., Kemp, R., Charagu, P., Huisman, A., Haandel, B., Zhang, C., McKay, R., Wang, Z. 2014. Genetic and phenotypic correlations between performance traits with meat quality and carcass characteristics in commercial crossbred pigs. *PloS one*. 9, e110105. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110105>.

Misztal, I., Tsuruta, S., Lourenço, D., Masuda, Y., Aguilar, I., Legarra, A., Vitezica, Z., 2022. Manual for BLUPF90 family of programs. University of Georgia, Athens. Disponível online: http://nce.ads.uga.edu/wiki/lib/exe/fetch.php?media=blupf90_all8.pdf.

Morés, N., 2009. Torção do mesentério ou síndrome hemorrágica intestinal: qual a importância, como reconhecer, quais as causas e como controlar as perdas causadas. *Acta Scientiae Veterinariae*. 37, s11-s15. Disponível online: <https://www.ufrgs.br/actavet/37-suple-1/suinos-02.pdf>.

Novotný, J., Reichel, P., Kovačociová, K., Cigánková, V., Almášiová, V., Šipoš, D., 2016. Haemorrhagic bowel syndrome in Fattenig pigs. *Acta Veterinaria*. 66, 138-146. <https://doi.org/10.1515/acve-2016-0012>.

Paladino, E.S., Guedes, R.M.C. 2011. Porcine intestinal distension syndrome/Síndrome da dilatacao intestinal suina. *Ciência Rural*, 41, 1266-1272. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782011000700026>.

Passos, M. D. C. F., & Moraes-Filho, J. P. 2017. Intestinal microbiota in digestive diseases. *Arquivos de gastroenterologia*, 54, 255-262. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-31>.

Patil, Y., Gooneratne, R., Ju, X. H. 2020. Interactions between host and gut microbiota in domestic pigs: a review. *Gut Microbes*, 11, 310-334. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1690363>.

Piva, M.M., Schwertz, C.I., Bianchi, R.M., Kemper, R.T., Henker, L.C., Nagae, R.Y., Cê, T.R.M., Barcellos, D.E.S.N., Driemeier, D., Pavarini, S.P., 2020. Causes of death in growing-finishing pigs in two technified farms in southern Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 40, 758-775. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6708>.

R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

Smith, B.J., 2007. boa: an R package for MCMC output convergence assessment and posterior inference. *Journal of statistical software*. 21, 1-37. <https://doi.org/10.18637/jss.v021.i11>.

Straw, B., Dewey, C., Kober, J., Henry, S.C., 2002. Factors associated with death due to hemorrhagic bowel syndrome in two large commercial swine farms. *Journal of Swine Health and Production*. 10, 75-79. Disponible online: <https://www.aasv.org/jshap/issues/v10n2/v10n2p75.pdf>.

Thomson, J.R., Friendship, R.M., 2019. Digestive system, in: Zimmerman, J.J., Karriker, L.A., Ramirez, A., Schwartz, K.J., Stevenson, G.W., Zhang, J. (Eds.), *Diseases of swine*. John Wiley & Sons Inc., Hoboken, pp. 234-263. <https://doi.org/10.1002/9781119350927.ch15>.

4 CAPÍTULO II – ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA PARA TORÇÃO DO MESENTÉRIO EM SUÍNOS

(Este artigo será escrito conforme as normas da revista Scientific Reports)

Suelen Fernandes Padilha^{1,*}, Rafaela Martins¹, Ludmila Mudri Hul^{2,3}, Luis Orlando Duitama Carreño⁴, Marcelo Silva de Freitas⁴, Jader Silva Lopes⁴, Adriana Mércia Guaratini Ibelli^{2,5}, Jane de Oliveira Peixoto^{2,5}, Marcos Antônio Zanella Morés⁵, Maurício Egídio Cantão⁵, Mônica Corrêa Ledur⁵, Rodrigo de Almeida Teixeira¹, Laila Talarico Dias¹

¹Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba/PR, 80035-050, Brasil

²Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Estadual do Centro-Oeste, Guarapuava/PR, 85040-080, Brasil

³Faculdade de Ensino Superior do Centro do Paraná, Pitanga/PR, 85200-000, Brasil

⁴BRF Brasil Foods S.A, Curitiba/PR, 82305-100, Brasil

⁵Embrapa Suínos e Aves, Concórdia/SC, 89715-899, Brasil.

⁵Professor Associado do Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba/PR, 80035-050, Brasil

*suelenfpadilha7@gmail.com

RESUMO

Embora a torção do mesentério seja uma causa comum de morte súbita em suínos, pouco se sabe sobre a etiologia e os fatores biológicos responsáveis pela patologia, além de que esta é uma característica de difícil mensuração e seleção. O objetivo do presente trabalho foi identificar marcadores moleculares e genes associados a torção do mesentério em suínos, por meio do estudo de associação genômica ampla. Foram utilizados dados de 405 suínos, nascidos entre 2019 e 2022, com registros de torção do mesentério (0 = saudáveis e 1 = afetados), peso ao desmame, genealogia e genótipos. No modelo, foram considerados, como fixos, os efeitos de grupo contemporâneo (sexo, ano e semana de desmama), como covariável, o efeito linear do peso ao desmame e, como aleatório, o efeito genético aditivo direto. Para o estudo de associação genômica ampla, considerou-se janela genômica de 1Mb e as que explicaram mais do que 0,3% da variância genética foram consideradas significativas. Foram encontradas 52 janelas significativas que explicaram 27,56% da variância genética aditiva total e abrangeram 299 genes, localizados em 15 cromossomos. Dentre os genes candidatos, destacam-se *TNFAIP8*, *RGMA*, *OPRM1*, *CHIA*, *IL17A*, *IL17F*, *PPARGC1A*, *SGO1*, *GATA4*, *OVOL2*, *GLI3* e *RAP1A*, que estão relacionados a morfogênese do intestino, diferenciação epitelial e manutenção da barreira intestinal, comportamento alimentar, digestão, permeabilidade e motilidade intestinal.

4.1 INTRODUÇÃO

Na suinocultura, a morte súbita é um problema frequentemente relatado nas granjas e, em geral, não tem causa diagnosticada (Paladino e Guedes, 2011). Dentre as razões mais comuns de morte súbita em suínos nas fases de crescimento e terminação está a torção ao longo do eixo mesentérico (TM) que geralmente afeta animais saudáveis e de bom desempenho, os quais, sem sinais clínicos prévios, são encontrados mortos, com abdômen distendido e presença de sangue nos intestinos (Morés, 2009). Tal condição é indesejável, pois afeta suínos no final do ciclo produtivo, elevando os prejuízos econômicos na suinocultura, além de impactar negativamente o bem-estar dos animais.

Embora diversos fatores de risco sejam conhecidos, a etiologia e patogênese da TM ainda não foram bem elucidadas (Grafofer et al. 2017). No entanto, acredita-se que as particularidades do sistema digestório do suíno, a pressão intra-abdominal, o comportamento alimentar, entre outros fatores favorecem a ocorrência da patologia (Martineau et al., 2008). Além disso, a TM pode ser influenciada por fatores genéticos, o que possibilitaria realizar seleção para diminuir a ocorrência de TM nos rebanhos.

Entretanto, a seleção tradicional não seria eficiente para diminuir a incidência de TM por ser uma característica de baixa herdabilidade (Padilha, 2023), poligênica e de difícil mensuração, pois o animal afetado morre. Dessa forma, para obter maior efetividade na seleção, o uso da genômica pode ser uma alternativa viável (Bakoev et al., 2021).

Nos estudos de associação genômica ampla (GWAS) o genoma dos indivíduos é examinado para identificar variantes genéticas associadas a característica estudada. Desse modo, cada SNP (Single Nucleotide Polymorphism) é testado estatisticamente quanto a sua significância de associação com a característica/fenótipo de interesse, para melhor compreender a arquitetura genética de características complexas, como, por exemplo, doenças e distúrbios, e também descobrir variantes e genes candidatos (Suravajhala et al., 2016) para uso na seleção dos animais.

Na literatura, não há GWAS para TM e, por esse motivo, tal abordagem poderá contribuir para melhor elucidar a etiologia e esclarecer os fatores biológicos envolvidos no desenvolvimento da TM em suínos. Portanto, o objetivo deste estudo foi identificar marcadores moleculares e genes associados a TM em suínos, por meio do estudo de associação genômica ampla.

4.2 MATERIAL E MÉTODOS

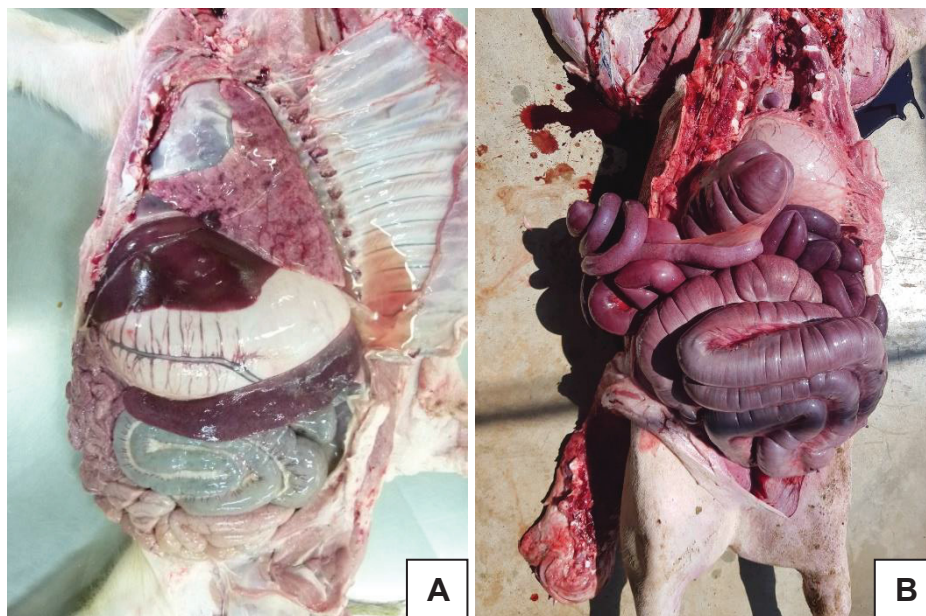
Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Embrapa Suínos e Aves (protocolo: 002/2016) localizada em Concórdia, Santa Catarina - Brasil.

4.2.1 Animais e dados

Foram utilizados dados de uma linhagem materna de suínos da raça Large White pertencentes a uma granja núcleo da BRF Brasil Foods S.A., localizada no estado de Santa Catarina, região Sul do Brasil. O arquivo era composto por 405 animais (121 machos e 284 fêmeas), nascidos entre 2019 e 2022, com informações de genealogia (animal, pai e mãe), grupos de contemporâneos (GC: sexo, ano e semana de desmame), peso ao desmame (PD) e torção mesentérica (TM), classificada como 0 para animais saudáveis e 1 para animais afetados.

O arquivo de genótipos foi composto pelos mesmos 405 animais, dos quais 266 eram animais normais (FIGURA 6A) e 139 animais afetados (FIGURA 6B), ou seja, que morreram devido a TM. Os animais que morreram com suspeita de TM foram necropsiados para a confirmação da patologia. As necropsias foram realizadas com o animal em decúbito dorsal pela abertura da parede abdominal na linha média circundando o arco costal para a visualização do posicionamento das vísceras conforme apresentado na FIGURA 6.

FIGURA 6 – CAVIDADE ABDOMINAL DE SUÍNO NÃO AFETADO (A) E AFETADO POR TORÇÃO DO MESENTÉRIO (B)



FONTE: Os autores.

Os animais considerados normais não apresentaram a patologia, eram contemporâneos dos animais afetados e provenientes de famílias sem histórico de TM nas duas últimas gerações.

Todas as amostras genotipadas pertenciam ao Banco de Tecidos da BRF, cujo DNA foi extraído do tecido da cauda dos suínos e a genotipagem foi realizada com painel GGP Porcine 50K BeadChip (Neogen Genomics - Lincon, NE, USA).

4.2.2 Controle de qualidade dos genótipos

Os procedimentos de controle de qualidade das amostras e dos SNPs foram realizados utilizando o padrão do pacote PREGSF90 da família de programas BLUPF90 (Misztal et al., 2022). Foram removidas amostras e SNPs com call rate < 0,90, SNPs monomórficos e com frequência do alelo menor (MAF) < 0,05, SNPs não autossômicos e com posição duplicada ou desconhecida no genoma. Além disso, foram removidos animais com divergência na matriz de parentesco. Após o controle de qualidade, permaneceram no conjunto de dados 397 amostras e 36.438 SNPs.

4.2.3 Análise de associação global do genoma (GWAS)

As análises de GWAS foram realizadas nos programas da família BLUPF90 (Misztal et al., 2022) utilizando a abordagem bayesiana e a metodologia GBLUP. Os componentes de variância genética e residual utilizados para realizar o GWAS foram os estimados por Padilha (2023). O pacote PREGSF90 (Aguilar et al., 2014) foi utilizado para construir a matriz de relação genômica (G). Posteriormente, utilizou-se o BLUPF90+ (Misztal et al., 2022) para resolver as equações do modelo misto e o pacote POSTGSF90 (Aguilar et al., 2014) para a análise de GWAS. O tamanho da janela (1Mb) foi definido com base na densidade do painel de SNPs utilizado e na literatura (Do et al., 2013; Moreira et al., 2018; Tang et al., 2019; Cheng et al., 2022).

O modelo utilizado para analisar a TM pode ser representado matricialmente da seguinte forma:

$$y = X\beta + Zu + e$$

Em que:

y = vetor de observações fenotípicas (TM; 0 ou 1);

β = vetor de efeitos fixos (GC e linear da covariável PD);

u = vetor de efeitos genéticos aditivos com marcadores;

X e Z = matrizes de incidência associadas a cada efeito (β e u, respectivamente);

\mathbf{e} = vetor de efeitos residuais.

Os efeitos dos SNPs foram estimados da seguinte forma: $\hat{\mathbf{m}} = \mathbf{DM}'[\mathbf{MDM}']^{-1}\hat{\mathbf{a}}_g$ onde $\hat{\mathbf{m}}$ é o vetor de efeitos dos marcadores SNP, \mathbf{D} é uma matriz diagonal de pesos de SNPs, \mathbf{M} é uma matriz que contém os genótipos de cada locus e $\hat{\mathbf{a}}_g$ é o vetor de valores genéticos genômicos estimados (Wang et al., 2012). Neste estudo, os SNPs foram ponderados igualmente e as porcentagens de variância genética explicada por cada janela de 1 Mb foram calculadas por meio do pacote POSTGSF90 (Aguilar et al., 2014) conforme descrito a seguir:

$$\frac{\text{var}(u_i)}{\sigma_u^2} \times 100 = \frac{\text{var}(\sum_{j=1}^N M_j m_j)}{\sigma_u^2} \times 100$$

Em que:

u_i = valor genético da $i^{\text{ésima}}$ região genômica em consideração;

N = número total de SNPs adjacentes dentro da região genômica de 1 Mb;

m_j = efeito do marcador do $j^{\text{ésimo}}$ SNP dentro da $i^{\text{ésima}}$ região.

Após a realização do GWAS, o genoma ficou particionado em 1.640 janelas não sobrepostas de 1 Mb. Para selecionar as janelas associadas à característica, assumiu-se que cada janela deveria explicar, aproximadamente, 0,06% da variância genética (100%/1.640). Conforme relatado na literatura, as janelas que explicaram cinco vezes mais do que o esperado (0,3%) foram consideradas significativas e, portanto, utilizadas para identificação de genes candidatos (Onteru et al., 2013; Van Goor et al., 2016; Moreira et al., 2018).

4.2.4 Identificação de genes candidatos e análise de enriquecimento

A partir das posições iniciais e finais de cada janela genômica associada a TM foi obtida uma lista de genes com base no banco de dados Ensembl Genes 109 incorporado a ferramenta Ensembl BioMart (Kinsella et al., 2011).

Posteriormente, para elucidar a importância biológica dos genes prospectados, foi realizada a anotação funcional, por meio do banco de dados Pantherdb (Mi et al., 2021) que indicou os processos biológicos em que os genes candidatos estão envolvidos. Em seguida, foi utilizada a ferramenta REVIGO (Supek

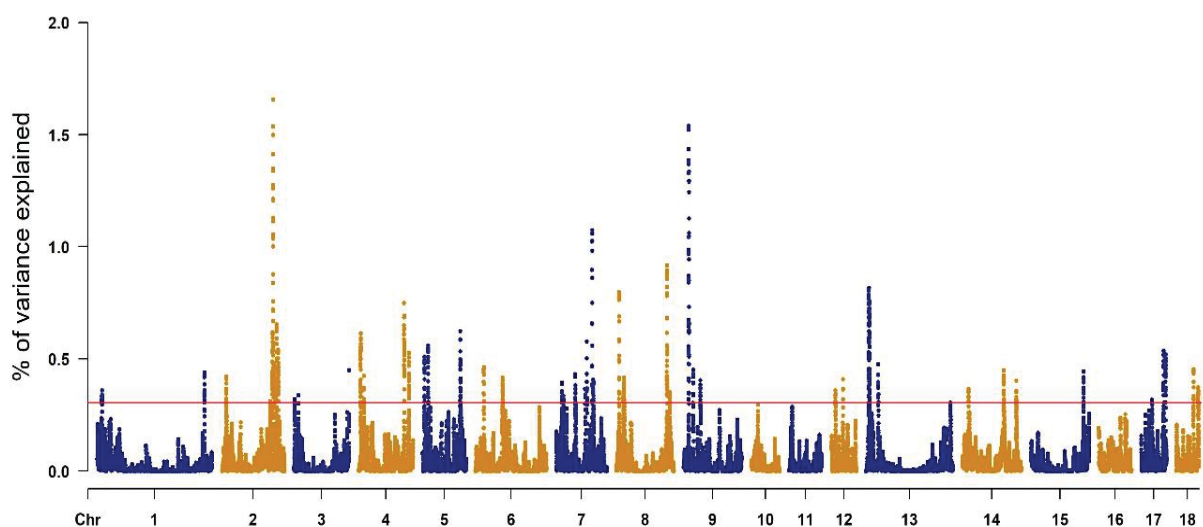
et al., 2011) para resumir e melhor visualizar os processos biológicos significativos. Por fim, a partir dos genes localizados nas dez primeiras janelas com maiores variâncias genéticas, foi analisada a interação gênica, usando as informações da anotação humana e o banco de dados *String* por meio da plataforma *Network Analyst* (Zhou et al., 2019).

Adicionalmente, foram investigados nos bancos de dados públicos (NCBI, GeneCards e OMIM) e na literatura, os genes localizados nas janelas que explicaram maior proporção de variância genética e os que, na anotação funcional, estiveram relacionados aos processos biológicos que poderiam estar relacionados a TM.

4.3 RESULTADOS

Foram identificadas 52 janelas genômicas significativas, localizadas em 15 cromossomos do suíno (SSC): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 17 e 18 (FIGURA 7), que juntas explicaram 27,56% da variância genética aditiva total e abrigaram 299 genes (Dados Suplementares, Tabela 1). A variância explicada por janelas significativas variou de 0,3% a 1,66%.

FIGURA 7 – GRÁFICO DE MANHATTAN DA PORCENTAGEM DE VARIAÇÃO GENÉTICA EXPLICADA POR JANELAS DE 1 MB PARA TORÇÃO DO MESENTÉRIO EM SUÍNOS



O eixo X representa os cromossomos e o eixo Y mostra a porcentagem da variância genética explicada por cada janela da análise. A linha vermelha indica o limiar de significância (0,3%).

Na TABELA 3 estão apresentados os genes localizados nas janelas que explicaram a maior proporção da variância genética (acima de 1%) e que foram investigados quanto a sua associação com TM.

TABELA 3 – CARACTERIZAÇÃO DAS JANELAS GENÔMICAS QUE EXPLICARAM MAIS DE 1% DA VARIÂNCIA GENÉTICA PARA TORÇÃO DO MESENTÉRIO EM SUÍNOS

Cromossomo	Janela genômica		Variância genética explicada (%)	Genes localizados nas janelas genômicas
	Posição inicial	Posição final		
2	123.177.514	124.163.901	1,66	<i>FAM170A, HSD17B4 e TNFAIP8</i>
9	12.338.078	13.310.672	1,54	<i>ALG8, GAB2, USP35, NARS2, TENM4, KCTD21, THRSP e NDUFC2</i>
7	85.640.036	86.623.643	1,07	<i>FAM174B, CHD2, RGMA e ST8SIA2</i>

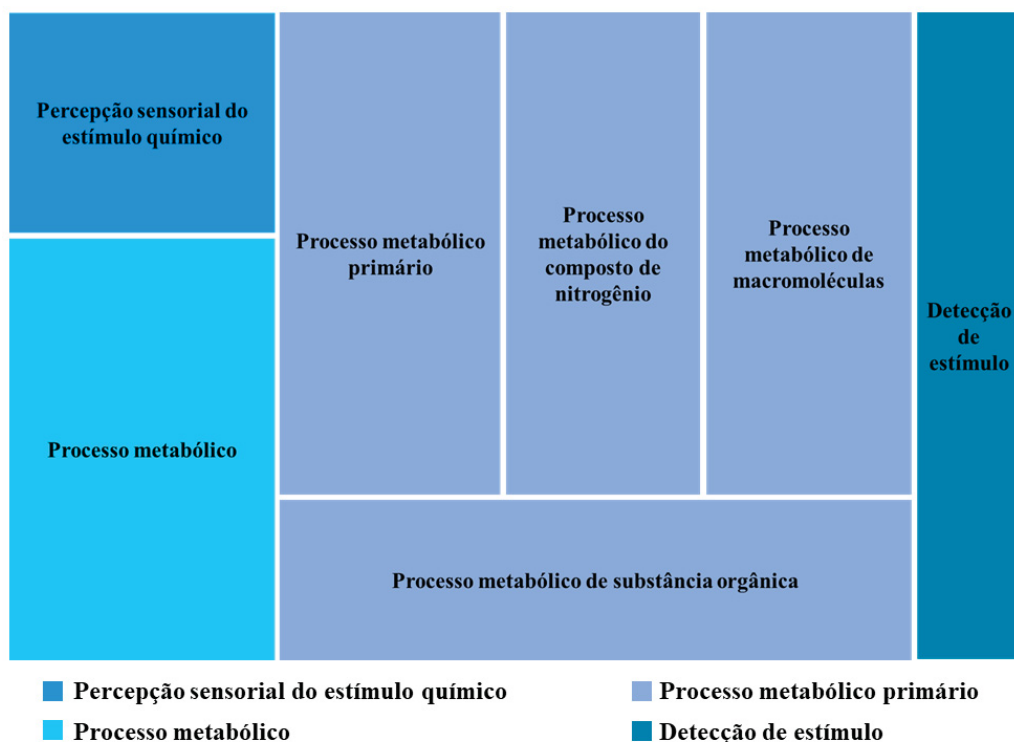
A partir da anotação funcional dos genes localizados nas regiões genômicas (299) foram selecionados os genes relacionados aos processos biológicos que provavelmente estariam envolvidos na expressão de TM (TABELA 4).

TABELA 4 – GENES E PROCESSOS BIOLÓGICOS QUE PODEM ESTAR RELACIONADOS AO DESENVOLVIMENTO DE TORÇÃO DO MESENTÉRIO EM SUÍNOS

Cromossomo	Gene	Processo biológico
1	<i>OPRM1</i>	Comportamento alimentar
2	<i>MCC</i>	Doenças e alterações intestinais
3	<i>ELN</i>	Digestão e absorção de proteínas
4	<i>PGB</i>	Digestão
4	<i>CHIA</i>	Digestão, Digestão de carboidratos dietéticos, Digestão e absorção
6	<i>GOT2</i>	Digestão e absorção de lipídeos
7	<i>IL17A</i>	Manutenção da estrutura epitelial intestinal, Doenças intestinais
7	<i>IL17F</i>	Doença inflamatória intestinal
8	<i>MTTP</i>	Digestão e absorção de lipídeos
8	<i>PPARGC1A</i>	Resposta ao excesso alimentar
13	<i>SGO1</i>	Doenças Intestinais, Disritmia Intestinal Crônica
14	<i>GATA4</i>	Diferenciação das células epiteliais intestinais, Morfogênese embrionária do intestino anterior
17	<i>OVOL2</i>	Morfogênese embrionária do trato digestivo
18	<i>ADCYAP1R1</i>	Atividade do receptor do polipeptídeo intestinal vasoativo
18	<i>GLI3</i>	Morfogênese embrionária do trato digestivo, Morfogênese do intestino posterior

A partir dos 299 genes localizados nas janelas significativas, foram encontrados 7 processos biológicos significativos relacionados a “processos metabólicos” que estão envolvidos na digestão dos alimentos e que poderiam estar associados a TM. Esses processos biológicos foram enriquecidos e resumidos em 4 superclusters apresentados na FIGURA 8.

FIGURA 8 – SUPERCLUSTERS DOS PROCESSOS BIOLÓGICOS SIGNIFICATIVOS RELACIONADOS AOS GENES DAS JANELAS GENÔMICAS ASSOCIADAS A TORÇÃO DO MESENTÉRIO EM SUÍNOS.

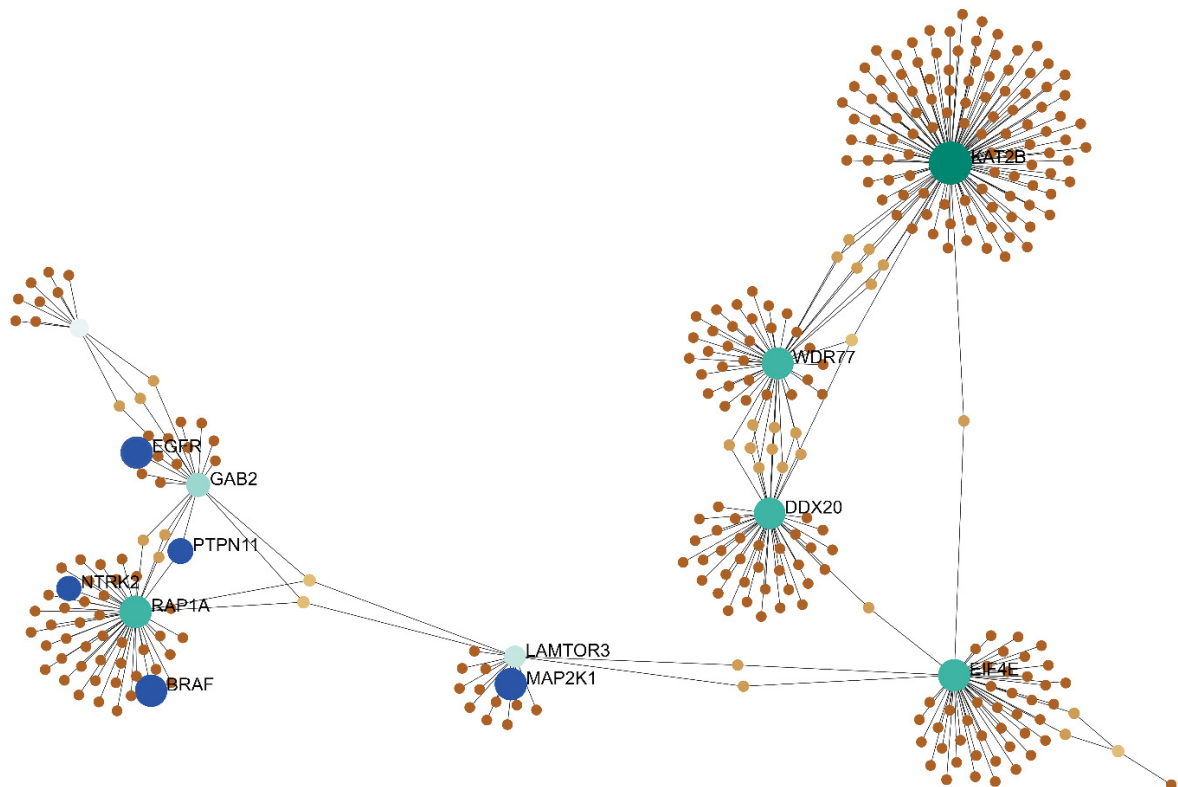


A rede gênica (FIGURA 9) foi construída a partir dos genes localizados nas dez primeiras janelas com maiores variâncias genéticas (73). A partir desse resultado foi possível visualizar a interação entre os genes candidatos, bem como as interações destes com outros genes que não estavam na análise, indicando uma possível interferência dos genes candidatos em outros genes que podem desempenhar um papel importante na expressão fenotípica da TM.

Além disso, ao explorar as funções biológicas presentes nessa rede gênica, foi possível destacar (em azul, FIGURA 9) os principais genes responsáveis por hemorragia gastrointestinal, atresia e obstrução intestinal que, em humanos, podem

predispôr a vólculos intestinais. Como em termos anatômicos, fisiológicos e genéticos, os suínos são semelhantes aos humanos (Cao et al., 2019), há a possibilidade de que esses genes responsáveis por anomalias relacionadas a vólculos intestinais em humanos também possam estar associados ao desencadeamento de TM em suínos.

FIGURA 9 – REDE DE INTERAÇÕES GÊNICAS CONSTRUÍDAS COM OS GENES DAS DEZ PRIMEIRAS JANELAS GENÔMICAS ASSOCIADAS À TORÇÃO DO MESENTÉRIO EM SUÍNOS



Em azul os genes relacionados a anormalidades intestinais que, em humanos, podem desencadear vólculos intestinais.

4.4 DISCUSSÃO

A TM é uma condição patológica influenciada por várias regiões genômicas (janelas) localizadas em diferentes cromossomos (FIGURA 7) e, conforme o esperado, essas regiões abrigam muitos genes (299 genes; dados suplementares Tabela 1). Todavia, como a maioria das características complexas, a TM é poligênica, ou seja, é influenciada por milhares de variantes genéticas (SNPs) com pequenos efeitos (Dudbridge, 2016). Assim, a partir da arquitetura genética da patologia, espera-

se que seja possível esclarecer os mecanismos biológicos que contribuem para o desencadeamento de TM em suínos.

Alguns genes foram pesquisados quanto a sua associação com a TM, entretanto, suas funções biológicas e mecanismos em que atuam são pouco descritos na literatura, ou ainda, não há estudos em tecidos intestinais. Sendo assim, não foram encontradas associações diretas com o desenvolvimento de TM, por isso, não foram descritos neste estudo. No entanto, outros genes que podem predispor os suínos à TM foram identificados, entre os quais o *TNF alpha induced protein 8 (TNFAIP8)*, *repulsive guidance molecule BMP co-receptor a (RGMA)*, *opioid receptor mu 1 (OPRM1)*, *chitinase acidic (CHIA)*, *interleukin 17A (IL17A)* e *interleukin 17F (IL17F)*, *PPARG coactivator 1 alpha (PPARGC1A)*, *shugoshin 1 (SGO1)*, *GATA binding protein 4 (GATA4)*, *ovo like zinc finger 2 (OVOL2)*, *GLI family zinc finger 3 (GLI3)* e *member of RAS oncogene Family (RAP1A)*.

O gene *TNFAIP8* ou *TIPE0*, localizado no SSC2 (TABELA 3), é um regulador da homeostase intestinal dependente do microbioma basal (Goldsmith et al., 2020) e está na janela genômica com maior variância genética explicada (1,66%). Além disso, desempenha um papel importante na composição e na modulação da diferenciação das células epiteliais intestinais (Hood et al., 2021). Camundongos com deficiência no gene *TNFAIP8* apresentaram maior sensibilidade à inflamação colônica, maior invasão de bactérias no cólon, perda de peso, sangramento retal e aumento da mortalidade, indicando que este gene é importante para a homeostase e proteção do cólon contra infecção bacteriana (Sun et al., 2015). Dado que a TIPE (proteína codificada pelo gene *TNFAIP8*) regula a proliferação e regeneração epitelial, e sua deficiência aumenta a resposta inflamatória e a disbiose associada à inflamação (Lou et al., 2022), mutações nesse gene podem alterar a diferenciação epitelial e afetar a homeostase intestinal. Com isso, a infecção bacteriana aumenta, causando desequilíbrio da microbiota (disbiose intestinal) e maior produção de gases. Dessa forma, a dilatação intestinal devido à produção de gases poderia causar a compressão da veia mesentérica e desencadear uma cascata de eventos que pode predispor à torção intestinal (Martineau et al., 2008).

Por outro lado, o gene *RGMA*, encontrado no SSC7 (TABELA 3), participa da terceira janela com maior variância explicada (1,07%). Este gene tem efeito inibitório no crescimento de neuritos de células progenitoras neuronais e está envolvido no processo de diferenciação de neurônios entéricos no intestino (Metzger et al., 2007).

De acordo com Furness (2008), o sistema nervoso entérico (SNE) controla a motilidade, secreção de fluidos e vasodilatação nos intestinos. Dessa maneira, defeitos que ocorrem no desenvolvimento do SNE podem resultar em distúrbios da motilidade intestinal (Young, 2008). Diante disso, mutações no gene *RGMA* poderiam alterar a motilidade intestinal, bem como o bom funcionamento dos intestinos, além de levar a obstrução intestinal e predispor os suínos a torções do mesentério.

O gene *OPRM1* está presente no SSC1 e foi relacionado ao processo biológico de comportamento alimentar (TABELA 4). Este gene codifica para um receptor opióide também conhecido como MOR, o qual tem sido relacionado ao comportamento alimentar e transtorno de compulsão alimentar em humanos. O transtorno de compulsão alimentar foi associado a uma variante neste gene (A118G), sugerindo que indivíduos com essa mutação apresentam predisposição genética a essa condição devido a hiper-reatividade às propriedades hedônicas dos alimentos (Davis et al., 2009). Inclusive, a sinalização opióide regula o impacto hedônico dos alimentos e essa variante (A118G) também já foi associada à ingestão de alimentos altamente calóricos (doces e gordurosos) e ao comportamento de comer demais (Davis et al., 2011; Chmurzynska et al., 2021). Níveis mais altos de resposta hedônica ao alimento podem promover maior ingestão, resultando em compulsão alimentar (Davis e Loxton, 2014).

Além disso, os receptores MORs expressos na área mesentérica-portal controlam um circuito neural do intestino-cérebro que regula a gliconeogênese intestinal. Dessa maneira, atuam indiretamente no controle de ingestão alimentar e sensação de saciedade (Duraffourd et al., 2012). Posto isto, pressupõe-se que mutações no gene *OPRM1* poderiam alterar o comportamento alimentar do suíno resultando no aumento da ingestão de alimentos. Assim, o animal que aumenta exageradamente a ingestão de alimentos corre maior risco de fermentação excessiva nos intestinos e, conseqüentemente, teria maior probabilidade de desenvolver TM.

Neste estudo, os termos ontológicos relacionados a “processos metabólicos” foram significativos (FIGURA 8) e o gene *CHIA*, localizado no SSC4, foi associado a digestão (TABELA 4), processo que envolve diversas vias de metabolização de substâncias e moléculas. Este gene codifica chitinase A que, como as demais quitinases, catalisam a quebra da quitina e produzem fragmentos mais digestíveis que são fontes de carbono, energia e nitrogênio (Hu et al., 2021). Segundo Ohno et al. (2016), o gene *CHIA* é expresso no estômago de humanos e animais, como

camundongos, frangos, macacos e suínos. Esse gene foi o segundo transcrito mais expresso no estômago de camundongos depois do pepsinogênio C (Ohno et al., 2012) e essa maior expressão pode ser decorrente da sua funcionalidade, uma vez que pode exercer atividade de quitinase no estômago (Tabata et al., 2017). Todavia, como esse gene está relacionado a digestão, mutações poderia comprometer a metabolização dos nutrientes, atrasar a propulsão do conteúdo a ser digerido e, conseqüentemente, levar a constipação, aumentando a fermentação no intestino, predispondo a ocorrência de TM.

Os genes *IL17A* e *IL17F*, presentes no SSC7, codificam para as interleucinas 17A e 17F e foram relacionados a processos biológicos de manutenção da estrutura epitelial intestinal e doenças intestinais (TABELA 4). As interleucinas são proteínas produzidas principalmente por leucócitos, cuja principal função é a ativação ou supressão do sistema imune. Os genes *IL17A* e *IL17F* foram associados com as células TH17, que são relevantes na manutenção da barreira das mucosas e contribuem para a eliminação de patógenos das superfícies das mucosas (Esplugues et al., 2011). Desse modo, o *IL17A* é um condutor de peptídeos antimicrobianos e de neutrófilos e o *IL17F* atua na imunidade da mucosa contra patógenos (Dubin and Kolls, 2009). De acordo com Kiliç et al. (2012), coelhos que tiveram isquemia mesentérica (interrupção do fluxo sanguíneo intestinal secundário a problemas como embolia, trombose) tiveram maior liberação de mediadores de inflamação, como as interleucinas. Além disso, camundongos com torção testicular (rotação dos testículos e estrangulamento de seu suprimento sanguíneo) também apresentaram aumento nos níveis de interleucina (Un et al., 2015). Visto que esses genes atuam na imunidade das barreiras mucosas, alterações na barreira intestinal poderiam desencadear inflamação por bactérias e hiperemia intestinal que, aliada a uma resposta imune falha, possibilitaria o supercrescimento de algumas bactérias, alta fermentação intestinal e maior predisposição a TM.

O gene *PPARGC1A* ou *PGC-1 α* , posicionado no SSC8, está ligado ao processo biológico de resposta ao excesso alimentar (TABELA 4). Este gene codifica para um coativador transcricional capaz de controlar a expressão de diversos genes envolvidos no metabolismo da glicose e ácidos graxos (Dominy Jr et al., 2010), sendo que, neste estudo, os processos de metabolização foram significativos (FIGURA 8). Todavia, em células epiteliais intestinais suínas, a ativação da via SIRT1/PGC-1 α (*PPARGC1A*) contribui para o aumento das atividades de autofagia/mitofagia,

diminuindo a lesão oxidativa e mantendo a integridade da barreira intestinal (Liang et al., 2020). Portanto, mutações no gene *PPARGC1A/PGC-1 α* poderiam afetar a digestão na fase luminal e a barreira intestinal, aumentando a resposta inflamatória e comprometendo funções intestinais como a permeabilidade e trânsito intestinal. Com isso, outros problemas podem surgir, como a disbiose intestinal, alta fermentação e obstrução intestinal, os quais colaboram para o desenvolvimento de TM.

Já o gene *SGO1*, identificado no SSC13, de acordo com Chetaille et al. (2014), está associado a síndrome de disritmia atrial e intestinal crônica em humanos (TABELA 4). Os autores relataram que este gene tem papel importante na mediação da integridade dos ritmos cardíacos e intestinais. Essa disritmia pode causar alguns distúrbios graves na motilidade intestinal que são caracterizados pela ineficaz propulsão do conteúdo intestinal (Bianco et al., 2022). Logo, mutações no gene *SGO1* poderiam alterar a motilidade intestinal, levando a obstrução intestinal e predispondo os suínos a torções mesentéricas.

O gene *GATA4* encontra-se no SSC14 e está associado ao processo biológico de morfogênese embrionária do intestino, além de diferenciação das células epiteliais intestinais (TABELA 4). Este gene codifica para um fator de transcrição que, durante o desenvolvimento embrionário do intestino, é importante para a expressão do endoderma definitivo, que dá origem ao tubo intestinal primitivo e atua como regulador na proliferação de células epiteliais intestinais, influenciando no comprimento do intestino e na morfogênese das vilosidades (Rojas et al., 2010; Kohlnhofer et al., 2016).

Juntamente com o *GATA6*, estes genes desempenham papel na manutenção da estrutura epitelial intestinal, na regulação da citodiferenciação e, além disso, podem reprimir a diferenciação de células caliciformes, promovendo assim a diferenciação de enterócitos (Walker et al., 2014). Na fase adulta, o *GATA4* é responsável por regular a expressão de genes epiteliais intestinais (Belaguli et al., 2007) estabelecendo, por exemplo, as identidades jejunal-ileal. Dessa maneira, alterações na expressão de genes específicos do íleo podem alterar o transcriptoma ileal, deixando-o mais semelhante ao duodeno e jejuno, assim como, alterações na expressão gênica do jejuno pode resultar em perda da função jejunal, comprometendo a absorção de gordura e colesterol (Battle et al., 2008; Thompson et al., 2017).

Além disso, *GATA4* pode induzir a diferenciação morfológica nas células intestinais, resultando no aparecimento de características funcionais, como

microvilosidades (Benoit et al., 2010) e atuar como regulador transcricional para a manutenção da integridade da barreira epitelial intestinal (Lepage et al., 2016). Sendo assim, mutações no gene *GATA4* podem afetar a morfogênese do intestino e a diferenciação das células intestinais, comprometendo algumas funções como, por exemplo, digestão e absorção de nutrientes e a integridade da barreira epitelial intestinal. Essas alterações poderiam favorecer as malformações intestinais e prejudicar o bom funcionamento dos intestinos, tornando os animais mais propensos a desenvolver TM.

O gene *OVOL2*, identificado no SSC17, foi relacionado ao processo biológico de morfogênese embrionária do trato digestivo (TABELA 4). Este gene codifica para um regulador evolutivamente conservado que determina e diferencia a linhagem epitelial durante a embriogênese, necessário para o desenvolvimento de diversos tecidos, entre eles o tubo intestinal (Mackay et al., 2006; Jiang e Zhang, 2023). De acordo com Mackay et al. (2006), camundongos que não expressaram este gene no endoderma apresentaram morfologia intestinal anormal e epitélio intestinal menos desenvolvido. Em vista disso, mutações nesse gene poderiam comprometer o desenvolvimento dos intestinos, ocasionando malformações e danos nas funções intestinais, conseqüentemente, os animais teriam mais chance de desenvolver TM.

O gene *GLI3*, identificado no SSC18, assim como os genes *GATA4* e *OVOL2*, foi associado ao processo biológico de morfogênese embrionária do intestino e do trato digestivo como um todo (TABELA 4). Este gene codifica para um fator de transcrição membro da via de sinalização Hedgehog (HH), que pode atuar de forma ativadora (*Gli3-FL*), regulando os genes envolvidos na HH, ou repressora (*Gli3-R*), reprimindo as funções de HH (Matissek e Elswa, 2020). A sinalização HH desempenha um importante papel no crescimento mesenquimal e na diferenciação do músculo liso durante a morfogênese embrionária do intestino. Entretanto, nos indivíduos adultos, atua na homeostase epitelial do intestino, regulando a migração celular da cripta para as vilosidades e aumentando a apoptose (Tang et al., 2006; Huang et al., 2013).

Mutações no gene *GLI3* e alterações na via HH foram relacionadas a várias doenças e defeitos congênitos. Camundongos com mutações nesse gene apresentaram estenose anal, ânus actópico e anormalidades na cloaca embrionária (que depois dá origem ao sistema urinário e digestivo), indicando que mutações que afetam a sinalização HH podem prejudicar o desenvolvimento normal do intestino

posterior e produzir malformações, entre elas as anorretais (Kimmel et al., 2000; Mo et al., 2001). Também, a expressão negativa de *GLI3* pode resultar na ausência de neurônios em algumas áreas do intestino delgado e do cólon, causando uma dilatação intestinal que se assemelha à doença de Hirschsprung (Parkin e Ingham, 2008). A doença de Hirschsprung é caracterizada pela falta de neurônios entéricos, causando obstrução intestinal, sendo que mutações no gene *GLI3* foram relatadas como contribuintes no desenvolvimento da doença (Sribudiani et al., 2018).

Além disso, a síndrome de Curry-Jones, caracterizada por múltiplas malformações, entre elas a hemorragia digestiva, má rotação intestinal, dismotilidade e obstrução intestinal, pode estar relacionada a uma série de mutações que envolvem a sinalização HH, como por exemplo, mutação no gene *SUFU* (Negative Regulator of Hedgehog Signaling) que codifica para uma proteína que normalmente se liga à *GLI3* e promove a sua forma repressora (*Gli3-R*) (Grange et al., 2008; Twigg et al., 2016). Frente a isso, mutações no gene *GLI3* poderiam prejudicar o desenvolvimento embrionário do intestino, causando dismotilidade e obstrução intestinal, além de contribuir para o aparecimento de malformações, entre elas a má rotação intestinal, que em humanos predispõe a vólvulos intestinais e, em suínos, poderia predispor a TM.

O gene *RAP1A*, localizado no SSC4, apresentou interação com genes responsáveis por distúrbios e malformações em humanos, os quais podem predispor a vólvulos intestinais (FIGURA 9). Este gene codifica para uma proteína da família Ras de pequenas GTPases que pode desenvolver diversas funções no organismo. A *RAP1A* pode desempenhar um papel importante em duas vias metabólicas (cAMP/Epac e cAMP/PKA) que medeiam a liberação da neurotensina, um peptídeo intestinal responsável pela secreção gastrointestinal, motilidade, inflamação e crescimento de tecidos intestinais (Li et al., 2007). Este gene também pode estar envolvido na secreção de amilase pancreática (Sabbatin et al., 2008), enzima produzida pelas células acinares do pâncreas e necessária para a digestão que ocorre no lúmen intestinal (Williams et al., 2009).

Além disso, a ativação de *RAP1A* estabiliza os níveis de integrina $\beta 1$ e regula a migração celular, processo essencial para a manutenção e reparo da barreira epitelial intestinal (Severson et al., 2009). O aumento de *RAP1A* inibe a ação da proteína RhoA, resultando no relaxamento da musculatura lisa intestinal (Zieba et al., 2011) e ativação de uma via dependente que pode regular o transporte de fluido

intestinal (Sheikh et al., 2013). Sendo assim, mutações nesse gene poderia afetar a digestão e motilidade intestinal, bem como a integridade da barreira epitelial e resultar no atraso do trânsito intestinal, fermentação excessiva e outros problemas que juntos podem colaborar para o desencadeamento da TM.

Portanto, as variantes genéticas (SNPs) associadas a torção do mesentério estão distribuídas em genes relacionados a processos biológicos de morfogênese embrionária do intestino, diferenciação epitelial das células intestinais, manutenção da barreira intestinal, comportamento alimentar e funções como digestão, permeabilidade e motilidade intestinal. Esses processos podem desencadear malformações intestinais, infecção bacteriana, disbiose intestinal, fermentação excessiva, atraso no trânsito intestinal e obstrução, prejudicando o funcionamento adequado dos intestinos e predispondo os suínos a torção do mesentério.

Esses resultados contribuem para o melhor entendimento dos mecanismos genéticos envolvidos com a ocorrência desse problema metabólico que causa grandes prejuízos econômicos para a suinocultura e também para o bem-estar animal. As variantes e genes identificados neste estudo devem ser validados para, posteriormente, serem usados na seleção de animais, a fim de reduzir a ocorrência de torção do mesentério nos rebanhos comerciais de suínos. Além disso, os achados deste estudo podem contribuir para o esclarecimento da etiologia e patogênese da torção/vólvulo intestinal em outros mamíferos como, por exemplo, humanos.

DISPONIBILIDADE DE DADOS

Os dados que utilizados neste estudo estão disponíveis com o autor correspondente, mediante solicitação. Todos os outros dados foram mostrados no manuscrito e arquivo suplementar.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq pelas bolsas de AT a LMH e PQ concedidas a MCL e AMGI. À CAPES pela bolsa concedida à SFP para o desenvolvimento desta pesquisa.

DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Este trabalho foi realizado com a colaboração de todos os autores. S.F.P. foi responsável pela curadoria, análise dos dados e redação do manuscrito. R.M. colaborou nas análises dos dados e na escrita de parte do manuscrito. L.M.H. e M.A.Z.M. foram responsáveis pelas coletas das amostras e necropsias dos animais. A.M.G.I., J.O.P. e M.C.L. são as responsáveis pelo projeto que foi submetido à agência de fomento à pesquisa. L.O.D.C., M.S.F. e J.S.L. auxiliaram na redação do projeto e na obtenção dos dados. M.E.C. foi responsável pela curadoria dos dados e auxiliou na interpretação dos resultados. R.A.T. auxiliou na interpretação dos resultados. M.C.L. e L.T.D. supervisionaram o estudo, acompanharam os procedimentos de análise dos dados, interpretação dos resultados e a redação do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

FINANCIAMENTO

Este trabalho recebeu apoio financeiro da Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) [número do processo: 407489/2018-5] e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) para revisão de literatura [código de financiamento 001].

INTERESSES CONFLITANTES

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Informações complementares A versão online contém material complementar disponível em <https://doi.org/10.XXXX/xXXXXX-XXX-XXXX-x>.

REFERÊNCIAS

1. Aguilar, I. et al. Hot topic: a unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. *J Dairy Sci.* **93**, 743-752; 10.3168/jds.2009-2730 (2010).
2. Aguilar, I., Misztal, I., Tsuruta, S., Legarra, A., & Wang, H. PREGSF90–POSTGSF90: computational tools for the implementation of single-step genomic selection and genome-wide association with ungenotyped individuals in BLUPF90 programs. In 10. World Congress on Genetics Applied to Livestock Production (WCGALP). *American Society of Animal Science.* 10.13140/2.1.4801.5045 (2014).
3. Bakoev, S., et al. Detection of genomic regions associated malformations in newborn piglets: a machine-learning approach. *PeerJ.* **9**, e11580; 10.7717/peerj.11580 (2021).
4. Battle, M. A., et al. GATA4 is essential for jejunal function in mice. *Gastroenterology.* **135**, 1676-1686; 10.1053/j.gastro.2008.07.074 (2008).
5. Belaguli, N. S., Zhang, M., Rigi, M., Aftab, M. & Berger, D. H. Cooperation between GATA4 and TGF- β signaling regulates intestinal epithelial gene expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* **292**, G1520-G1533; 10.1152/ajpgi.00236.2006 (2007)
6. Benoit, Y. D., et al. Cooperation between HNF-1 α , Cdx2, and GATA-4 in initiating an enterocytic differentiation program in a normal human intestinal epithelial progenitor cell line. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* **298**, G504-G517; 10.1152/ajpgi.00265.2009 (2010).
7. Bianco, F., et al. Enteric Neuromyopathies: highlights on genetic mechanisms underlying chronic intestinal pseudo-obstruction. *Biomolecules.* **12**, 1–12; 10.3390/biom12121849 (2022).
8. Cao, C., et al. An exonic splicing enhancer mutation in *DUOX2* causes aberrant alternative splicing and severe congenital hypothyroidism in Bama pigs. *Dis Model Mech.* **12**, dmm036616; 10.1242/dmm.036616 (2019).
9. Cheng, J., et al. Genome-wide association study of disease resilience traits from a natural polymicrobial disease challenge model in pigs identifies the

- importance of the major histocompatibility complex region. *G3 (Bethesda)*. **12**, jkab441; 10.1093/g3journal/jkab441 (2022).
10. Chetaille, P., et al. Mutations in SGOL1 cause a novel cohesinopathy affecting heart and gut rhythm. *Nat Genet*. **46**, 1245–1248; /10.1038/ng.3113 (2014).
 11. Chmurzynska, A., Mlodzik-Czyzewska, M. A., Radziejewska, A. & Wiebe, D. J. Hedonic hunger is associated with intake of certain high-fat food types and BMI in 20-to 40-year-old adults. *J Nutr*. **151**, 820-825; 10.1093/jn/nxaa434 (2021).
 12. Davis, C. A., et al. Dopamine for “wanting” and opioids for “liking”: a comparison of obese adults with and without binge eating. *Obesity (Silver Spring)*. **17**, 1220-1225; 10.1038/oby.2009.52 (2009).
 13. Davis, C., et al. Opiates, overeating and obesity: a psychogenetic analysis. *Int J Obes (Lond)*. **35**, 1347-1354; 10.1038/ijo.2010.276 (2011).
 14. Davis, C. & Loxton, N. J. A psycho-genetic study of hedonic responsiveness in relation to “food addiction”. *Nutrients*. **6**, 4338-4353; 10.3390/nu6104338 (2014).
 15. Do, D. N., et al. Genome-wide association study reveals genetic architecture of eating behavior in pigs and its implications for humans obesity by comparative mapping. *PloS one*. **8**, e71509; 10.1371/journal.pone.0071509 (2013).
 16. Dominy Jr, J. E., Lee, Y., Gerhart-Hines, Z. & Puigserver, P. Nutrient-dependent regulation of PGC-1 α 's acetylation state and metabolic function through the enzymatic activities of Sirt1/GCN5. *Biochim Biophys Acta*. **1804**, 1676-1683; 10.1016/j.bbapap.2009.11.023 (2010).
 17. Dubin, P.J. & Kolls, J.K. Interleukin-17A and Interleukin-17F: a tale of two cytokines. *Immunity*. **30**, 9–11; 10.1016/j.immuni.2008.12.010 (2009).
 18. Dudbridge, F. Polygenic epidemiology. *Genet Epidemiol*. **40**, 268-272; 10.1002/gepi.21966 (2016).
 19. Duraffourd, C., et al. Mu-opioid receptors and dietary protein stimulate a gut-brain neural circuitry limiting food intake. *Cell*. **150**, 377-388; 10.1016/j.cell.2012.05.039 (2012).
 20. Esplugues, E., et al. Control of TH17 cells occurs in the small intestine. *Nature*. **475**, 514–518; 10.1038/nature10228 (2011).
 21. Furness, J. B. *The Enteric Nervous System*. (John Wiley & Sons, 2008)

22. Goldsmith, J. R., et al. TNFAIP8 is a central regulator of intestinal homeostasis and regeneration. *The FASEB Journal*. **34**, 1-1; 10.1096/fasebj.2020.34.s1.00030 (2020).
23. Grahofner, A., Gurtner, C., Nathues, H., Haemorrhagic bowel syndrome in fattening pigs. *Porcine Health Manag.* **3**, 1-6; 10.1186/s40813-017-0074-1 (2017).
24. Grange, D. K., et al. Two new patients with Curry–Jones syndrome with trichoblastoma and medulloblastoma suggest an etiologic role of the sonic hedgehog-patched-GLI pathway. *Am J Med Genet A*. **146**, 2589-2597; 10.1002/ajmg.a.32503 (2008).
25. Hood, R., Chen, Y. H. & Goldsmith, J. R. TNFAIP8 regulates intestinal epithelial cell differentiation and may alter terminal differentiation of secretory progenitors. *Cells*. **10**, 871; 10.3390/cells10040871 (2021).
26. Hu, C., et al. Physiological and pathophysiological roles of acidic mammalian chitinase (CHIA) in multiple organs. *Biomed Pharmacother.* **138**, 111465; 10.1016/j.biopha.2021.111465 (2021)
27. Huang, H., et al. Specific requirement of Gli transcription factors in Hedgehog-mediated intestinal development. *Biol Chem.* **288**, 17589-17596; 10.1074/jbc.M113.467498 (2013).
28. Jiang, Y. & Zhang, Z. OVOL2: an epithelial lineage determiner with emerging roles in energy homeostasis. *Trends Cell Biol.* **S0962-8924**, 00091-0; 10.1016/j.tcb.2023.05.008 (2023).
29. Kiliç, K., et al. The effects of dexmedetomidine on mesenteric arterial occlusion-associated gut ischemia and reperfusion-induced gut and kidney injury in rabbits. *J Surg Res.* **178**, 223–232; 10.1016/j.jss.2012.03.073 (2012).
30. Kimmel, S. G., Mo, R., Hui, C. C. & Kim, P. C. New mouse models of congenital anorectal malformations. *J Pediatr Surg.* **35**, 227-231; 10.1016/S0022-3468(00)90014-9 (2000).
31. Kinsella, R. J. et al. Ensembl BioMarts: a hub for data retrieval across taxonomic space. *Database (Oxford)*. **2011**, bar030; 10.1093/database/bar030 (2011).
32. Kohlnhofer, B. M., Thompson, C. A., Walker, E. M. & Battle, M. A. GATA4 regulates epithelial cell proliferation to control intestinal growth and development in mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* **2**, 189-209; 10.1016/j.jcmgh.2015.11.010 (2016).

33. Lepage, D., et al. Gata4 is critical to maintain gut barrier function and mucosal integrity following epithelial injury. *Sci Rep.* **6**, 1-12; 10.1038/srep36776 (2016).
34. Li, J., et al. Cyclic adenosine 5'-monophosphate-stimulated neurotensin secretion is mediated through Rap1 downstream of both Epac and protein kinase A signaling pathways. *Mol Endocrinol.* **21**, 159-171; 10.1210/me.2006-0340 (2007).
35. Liang, D., et al. SIRT1/PGC-1 pathway activation triggers autophagy/mitophagy and attenuates oxidative damage in intestinal epithelial cells. *Biochimie.* **170**, 10-20; 10.1016/j.biochi.2019.12.001 (2020).
36. Lou, Y., et al. TNFAIP8 protein functions as a tumor suppressor in inflammation-associated colorectal tumorigenesis. *Cell Death Dis.* **13**, 311; 10.1038/s41419-022-04769-x (2022).
37. Mi, Huaiyu et al. PANTHER version 16: a revised family classification, tree-based classification tool, enhancer regions and extensive API. *Nucleic Acids Res.* **49**, D394-D403; 10.1093/nar/gkaa1106 (2021).
38. Mackay, D. R., Hu, M., Li, B., Rhéaume, C. & Dai, X. The mouse *Ovol2* gene is required for cranial neural tube development. *Dev Biol.* **291**, 38-52; 10.1016/j.ydbio.2005.12.003 (2006).
39. Martineau, G., Morvan, H., Decoux, M. Le syndrome de distension intestinale porcine (SDIP)(< l'entérotoxémie>). *Journées Recherche Porcine.* **40**, 33-42; <http://www.journees-recherche-porcine.com/texte/2008/sante/s06.pdf> (2008).
40. Matissek, S. J. & Elswa, S. F. GLI3: a mediator of genetic diseases, development and cancer. *Cell Commun Signal.* **18**, 1-20. 10.1186/s12964-020-00540-x (2020).
41. Metzger, M., Conrad, S., Skutella, T. & Just, L. RGMa inhibits neurite outgrowth of neuronal progenitors from murine enteric nervous system via the neogenin receptor in vitro. *J Neurochem.* **103**, 2665-2678; 10.1111/j.1471-4159.2007.04994.x (2007).
42. Misztal, I., et al. Manual for BLUPF90 family of programs. University of Georgia, Athens, USA. http://nce.ads.uga.edu/wiki/lib/exe/fetch.php?media=blupf90_all8.pdf (2022).
43. Mo, R., et al. Anorectal malformations caused by defects in sonic hedgehog signaling. *Am J Pathol.* **159**, 765-774; 10.1016/S0002-9440(10)61747-6 (2001).

44. Moreira, G. C. M., et al. Integration of genome wide association studies and whole genome sequencing provides novel insights into fat deposition in chicken. *Sci Rep.* **8**, 16222; 10.1038/s41598-018-34364-0 (2018).
45. Morés, N. Torção do mesentério ou síndrome hemorrágica intestinal: qual a importância, como reconhecer, quais as causas e como controlar as perdas causadas. *Acta Scientiae Veterinariae.* **37**, s11-s15; <https://www.ufrgs.br/actavet/37-suple-1/suinos-02.pdf> (2009).
46. Ohno, M., et al. Acidic mammalian chitinase is a proteases-resistant glycosidase in mouse digestive system. *Sci Rep.* **6**, 1–9; 10.1038/srep37756 (2016).
47. Ohno, M., Tsuda, K., Sakaguchi, M., Sugahara, Y. & Oyama, F. Chitinase mRNA levels by quantitative PCR using the single standard DNA: acidic mammalian chitinase is a major transcript in the Mouse stomach. *PLoS ONE.* **7**, e50381; 10.1371/journal.pone.0050381 (2012).
48. Onteru, S. K. et al. Whole genome association studies of residual feed intake and related traits in the pig. *PloS one.* **8**, e61756; 10.1371/journal.pone.0061756 (2013).
49. Padilha, S.F. Estudo genético e genômico para torção do mesentério em suínos. Dissertação de mestrado – Curitiba, PR: Universidade Federal do Paraná – Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, 2023.
50. Paladino, E.S. & Guedes, R.M.C. Porcine intestinal distension syndrome/Síndrome da dilatacao intestinal suina. *Ciência Rural.* **41**, 1266-1272; <https://doi.org/10.1590/S0103-84782011000700026> (2011).
51. Parkin, C. A., & Ingham, P. W. The adventures of Sonic Hedgehog in development and repair. I. Hedgehog signaling in gastrointestinal development and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* **294**, G363-G367; 10.1152/ajpgi.00457.2007 (2008).
52. Rojas, A., Schachterle, W., Xu, S. M., Martín, F. & Black, B. L. Direct transcriptional regulation of Gata4 during early endoderm specification is controlled by FoxA2 binding to an intronic enhancer. *Dev Biol.* **346**, 346-355; 10.1016/j.ydbio.2010.07.032 (2010).
53. Sabbatini, M. E., Chen, X., Ernst, S. A. & Williams, J. A. Rap1 activation plays a regulatory role in pancreatic amylase secretion. *Biol Chem.* **283**, 23884-23894; 10.1074/jbc.M800754200 (2008).

54. Severson, E. A., Lee, W. Y., Capaldo, C. T., Nusrat, A. & Parkos, C. A. Junctional adhesion molecule A interacts with Afadin and PDZ-GEF2 to activate Rap1A, regulate β 1 integrin levels, and enhance cell migration. *Mol Biol Cell*. **20**, 1916-1925; 10.1091/mbc.e08-10-1014 (2009).
55. Sheikh, I. A., Koley, H., Chakrabarti, M. K. & Hoque, K. M. The Epac1 signaling pathway regulates Cl⁻ secretion via modulation of apical KCNN4c channels in diarrhea. *Biol Chem*. **288**, 20404-20415; 10.1074/jbc.M113.467860 (2013).
56. Sherman, B. T., et al. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update). *Nucleic Acids Res*. **50**, W216-W221; 10.1093/nar/gkac194 (2022).
57. Sribudiani, Y., et al. Identification of variants in RET and IHH pathway members in a large family with history of Hirschsprung disease. *Gastroenterology*. **155**, 118-129; 10.1053/j.gastro.2018.03.034 (2018).
58. Sun, H., et al. Exacerbated experimental colitis in TNFAIP8-deficient mice. *J Immunol*. **194**, 5736-5742; 10.4049/jimmunol.1401986 (2015).
59. Supek, F., et al. REVIGO summarizes and visualizes long lists of gene ontology terms. *PloS one*. **6**, e21800; 10.1371/journal.pone.0021800 (2011).
60. Suravajhala, P., Kogelman, L. J. & Kadarmideen, H. N. Multi-omic data integration and analysis using systems genomics approaches: methods and applications in animal production, health and welfare. *Genet Sel Evol*. **48**, 38; 10.1186/s12711-016-0217-x (2016).
61. Tabata, E., et al. Gastric and intestinal proteases resistance of chicken acidic chitinase nominates chitin-containing organisms for alternative whole edible diets for poultry. *Sci Rep*. **7**, 1–11; 10.1038/s41598-017-07146-3 (2017).
62. Tang, Y., et al. Increased apoptosis and accelerated epithelial migration following inhibition of hedgehog signaling in adaptive small bowel postresection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. **290**, G1280-G1288; 10.1152/ajpgi.00426.2005 (2006).
63. Tang, Z., et al. Genome-wide association study reveals candidate genes for growth relevant traits in pigs. *Front Genet*. **10**, 302; 10.3389/fgene.2019.00302 (2019).
64. Thompson, C. A., Wojta, K., Pulakanti, K., Rao, S., Dawson, P. & Battle, M. A. GATA4 is sufficient to establish jejunal versus ileal identity in the small

- intestine. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* **3**, 422-446; 10.1016/j.jcmgh.2016.12.009 (2017).
65. Twigg, S. R., et al. A recurrent mosaic mutation in SMO, encoding the hedgehog signal transducer smoothed, is the major cause of Curry-Jones syndrome. *Am J Hum Genet.* **98**, 1256-1265; 10.1016/j.ajhg.2016.04.007 (2016).
66. Un, H., et al. The effects of RAAS inhibition in rate limiting step by aliskiren on testicular torsion injury in rats. *J Urol.* **194**, 828–833; 10.1016/j.juro.2015.03.117 (2015).
67. Van Goor, A., et al. Quantitative trait loci identified for blood chemistry components of an advanced intercross line of chickens under heat stress. *BMC genomics.* **17**, 1-15; 10.1186/s12864-016-2601-x (2016).
68. Walker, E. M., Thompson, C. A. & Battle, M. A. GATA4 and GATA6 regulate intestinal epithelial cytodifferentiation during development. *Dev Biol.* **392**, 283-294; 10.1016/j.ydbio.2014.05.017 (2014).
69. Wang, H., Misztal, I., Aguilar, I., Legarra, A. & Muir, W. M. Genome-wide association mapping including phenotypes from relatives without genotypes. *Genet Res (Camb).* **94**, 73–83; 10.1017/S001667231200 (2012).
70. Williams, J. A., Chen, X. & Sabbatini, M. E. Small G proteins as key regulators of pancreatic digestive enzyme secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* **296**, E405-E414; 10.1152/ajpendo.90874.2008 (2009).
71. Young, H. M. Functional development of the enteric nervous system—from migration to motility. *Neurogastroenterol Motil.* **20**, 20-31; 10.1111/j.1365-2982.2008.01098.x (2008).
72. Zhou, G., Soufan, O., Ewald, J., Hancock, R. E. W., Basu, N. & Xia, J. NetworkAnalyst 3.0: a visual analytics platform for comprehensive gene expression profiling and meta-analysis. *Nucleic Acids Res.* **47**, W234–W241; 10.1093/nar/gkz240 (2019).
73. Zieba, B. J., et al. The cAMP-responsive Rap1 guanine nucleotide exchange factor, Epac, induces smooth muscle relaxation by down-regulation of RhoA activity. *J Biol Chem.* **286**, 16681-16692; 10.1074/jbc.M110.205062 (2011).

DADOS SUPLEMENTARES

TABELA 1 – CARACTERIZAÇÃO DAS JANELAS GENÔMICAS SIGNIFICATIVAS (QUE EXPLICARAM MAIS DE 0,3% DA VARIÂNCIA GENÉTICA) PARA TORÇÃO DO MESENTÉRIO EM SUÍNOS.

Cromossomo	Janela genômica		Variância genética explicada (%)	Genes localizados nas janelas genômicas
	Posição inicial	Posição final		
2	123.177.514	124.163.901	1,66	<i>FAM170A, HSD17B4 e TNFAIP8</i>
9	12.338.078	13.310.672	1,54	<i>ALG8, GAB2, USP35, NARS2, TENM4, KCTD21, THRSP e NDUFC2</i>
7	85.640.036	86.623.643	1,07	<i>FAM174B, CHD2, RGMA e ST8S1A2</i>
8	120.600.278	121.589.039	0,92	<i>LAMTOR3, DNAB14, MTPP, TRMT10A, C4orf17, ADH4, ADH5, METAP1, EIF4E, DAPPI, C4orf54 e ADH7</i>
13	6.975.175	7.973.515	0,82	<i>SGOI e KAT2B</i>
8	6.521.020	7.513.418	0,80	<i>HS3ST1, CLNK e ZNF518B</i>
13	8.061.427	9.051.813	0,76	<i>ZNF385D</i>
4	108.249.949	109.249.636	0,75	<i>DDX20, RAPIA, ADORA3, WDR77, OIGP1, PGB, CHI3L2, CHIA, DENND2D, KCND3, DRAM2, CEPT1, INKA2 e ATP5PB</i>
2	131.378.216	132.363.374	0,65	<i>SLC27A6, ISOC1 e ADAMTS19</i>
5	90.018.155	91.008.691	0,62	<i>BTG1 e EEAI</i>
4	4.861.305	5.852.529	0,61	-
7	72.892.507	73.869.303	0,58	<i>NOVA1</i>
5	13.224.150	14.208.937	0,56	<i>CRY1, RICS8, CKAP4, TCP11L2, NUA1, TMEM263, MTERF2, RFX4 e POLR3B</i>
2	135.246.715	136.232.960	0,54	<i>AFF4, HSPA4, FSTL4 e ZCCHC10</i>
2	121.757.392	122.752.055	0,54	-
17	53.447.226	54.437.427	0,54	<i>ZFP64</i>
4	119.768.932	120.761.680	0,53	<i>DPYD</i>
17	58.579.978	59.573.740	0,52	<i>VAPB, APCDD1L, STX16, NPEPL1, NELFCD, CTSZ, TUBB1 e ZNF831</i>
5	4.477.126	5.469.644	0,51	<i>RTL6, PARVB, PARVG, SULF4A1, PRR5, PNPLA3, SAMM50, MPPED1 e SHISAL1</i>
13	29.462.864	30.437.628	0,48	<i>MYL3, PTH1R, PRSS50, CCDC12, NBEAL2, SETD2, ELP6, SMARCC1, ALS2CL, KLHL18, SCAP, LRRC2, FAM240A, PTPN23, TMIE, CSPG5 e KIF9</i>

2	126.516.022	127.512.036	0,47	PRDM6, CEPI20, CSNK1G3 e PPIC
6	19.760.890	20.744.456	0,46	CNOT1, GINS3, CCDC113, CSNK2A2, CFAP20, MMP15, USB1, ZNF319, TEPP, NDRG4, SETD6, PRSS54, GOT2 e SLC38A7
18	41.773.323	42.740.035	0,45	ADCYAP1R1, GHRHR, MINDY4, INMT, GARS1, GGCT, AQP1, CRHR2 e ZNRNF2
9	22.983.043	23.975.239	0,45	NAALAD2, CHORDC1 e TRIM77
3	131.693.582	132.687.665	0,45	ACP1, SH3YL1, MYT1L, PXDN, TPO, TMEM18 e ALKAL2
14	98.490.973	99.482.409	0,45	PRKGI, AICF e SGMS1
15	125.652.126	126.646.504	0,44	MRPL44, SERPINE2, CUL3, DOCK10, FAMI24B, WDFY1 e CCDC195
1	255.680.248	256.676.846	0,44	PAPPA
7	45.493.656	46.492.128	0,43	PKHDI, IL17A, PAQR8, EFHCI, MCM3, TRAM2 e IL17F
4	12.699.274	13.661.343	0,43	LRATD2
2	11.693.328	12.677.853	0,42	MRPL16, STX3, ORI0V1, PATL1, OSBP, DTX4, FAMI11B, GLYATL2, ZFP91, OR5B21, LPXN, FAMI11A, OR4D10, MPEGI, OR4D11, CNTF e GLYAT
8	18.857.379	19.823.083	0,42	SLC34A2, SELIL3, CCDC149, SEPSECS, ANAPC4, PI4K2B, ZCCHC4 e LGI2
6	64.783.619	65.775.703	0,42	TPRGIL, WRAP73, CEPI04, DFFB, PRDM16, ARHGEF16, MEGF6, TP73, Clorf174, SMIMI e LRRC47
12	27.382.851	28.371.696	0,41	NME2, MBTD1, UTP18, CA10 e NME1
7	88.448.974	89.430.642	0,41	AKAP5, MTHFD1, PPP1R36, PLEKHG3, SPTB, GPX2, RAB15, FN1B, CHURC1, ZBTB1, MAX e ZBTB25
9	39.864.484	40.846.528	0,41	BCO2, PTS, NCAM1 e TEX12
14	128.373.630	129.357.775	0,40	FAM204A, EIF3A, DENND10, SFXN4, PRDX3, GRK5, PRLHR, CACUL1 e NANOS1
7	13.950.456	14.946.441	0,39	RNF144B
18	52.449.050	53.397.077	0,37	GLI3 e INHBA
14	14.743.724	15.721.056	0,37	GLR43, HPGD, GATA4, CTSB, FDFT1, BLK, NEIL2, DEFBI36 e ADAM29
7	68.818.525	69.789.659	0,37	SCFD1, G2E3 e PRKDI
1	11.684.450	12.659.594	0,36	TIAM2, SCAF8, CNKSR3, OPRM1 e IPCEF1
12	9.747.883	10.724.318	0,36	KCNJ16 e KCNJ2
18	53.553.334	54.549.628	0,36	MPLKIP, CDK13 e SUGT
8	17.215.061	18.203.714	0,35	PPARGC1A
8	127.946.717	128.946.167	0,35	CCSER1
3	10.422.524	11.410.454	0,34	HIP1, FKBP6, TRIM50, NSUN5, BCL7B, TBL2, MLXIPL, BUD23, ABHD11, TMEM270, METTL27, CLDN4, STX1A, FZD9, ELN, EIF4H, BAZ1B, LAT2, RFC2, LIMK1, VPS37D e DNAJC30

7	17.235.725	18.233.469	0,34	<i>PRL</i>
3	1.937.227	2.922.661	0,32	<i>AMZI, SDKI, CARD11 e GNAI2</i>
17	26.229.559	27.223.478	0,32	<i>MGME1, KATI4, ZNF133, DZANK1, POLR3F, SEC23B, DTDI, SCP2DI, SMIM26, RBBP9, OVOL2 e PET117</i>
2	116.444.038	117.436.161	0,31	<i>MCC, DCP2, APC, REEP5, SRP19 e EPB41L44</i>
13	201.437.723	202.409.219	0,30	<i>KCNJ6, KCNJ15 e ERG</i>

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A torção do mesentério é uma das causas mais comuns de morte súbita em suínos na fase de crescimento e terminação, que pode resultar em perdas econômicas significativas, além de afetar o bem-estar animal. Embora diversos fatores de risco sejam conhecidos, não há na literatura estudos genéticos sobre a patologia.

No presente estudo, foi possível identificar que, apesar da grande influência ambiental, a torção do mesentério apresenta variabilidade genética e está geneticamente correlacionada com outras características de interesse produtivo, o que poderá favorecer a seleção indireta. O coeficiente de herdabilidade estimado foi de baixa magnitude, portanto, ao realizar seleção tradicional, o progresso genético será lento. Por essa razão, para diminuir a ocorrência de TM de forma efetiva, o ideal seria realizar seleção genômica, com o auxílio de marcadores moleculares associados a característica.

No presente estudo variantes genéticas localizadas em 299 genes associados a TM foram identificadas. Doze genes estavam relacionados a processos biológicos que podem desencadear a patologia. Portanto, os resultados obtidos demonstram que a TM é herdável, poligênica e há variantes genéticas que podem predispor ao desenvolvimento de TM. Entretanto, as variantes e genes identificados neste estudo devem ser validados para, posteriormente, serem usados na seleção de animais a fim de diminuir a ocorrência de TM nos rebanhos suínos. Por fim, os resultados encontrados neste estudo podem contribuir para descobertas em outras espécies de mamíferos.

REFERÊNCIAS

- AGUILAR, I. et al. Hot topic: a unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. **Journal of dairy science**, v. 93, n. 2, p. 743-752, 2010.
- AGUILAR, I. et al. PREGSF90–POSTGSF90: computational tools for the implementation of single-step genomic selection and genome-wide association with ungenotyped individuals in BLUPF90 programs. In: **Proceedings of the 10th world congress of genetics applied to livestock production**. 2014. p. 17-22.
- BAKOEV, S. et al. Detection of genomic regions associated malformations in newborn piglets: a machine-learning approach. **PeerJ**, v. 9, p. e11580, 2021.
- BATTLE, M. A. et al. GATA4 is essential for jejunal function in mice. **Gastroenterology**, v. 135, n. 5, p. 1676-1686. e1, 2008.
- BELAGULI, N. S. et al. Cooperation between GATA4 and TGF- β signaling regulates intestinal epithelial gene expression. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 292, n. 6, p. G1520-G1533, 2007.
- BENOIT, Y. D. et al. Cooperation between HNF-1 α , Cdx2, and GATA-4 in initiating an enterocytic differentiation program in a normal human intestinal epithelial progenitor cell line. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 298, n. 4, p. G504-G517, 2010.
- BIANCO, F. et al. Enteric neuromyopathies: highlights on genetic mechanisms underlying chronic intestinal pseudo-obstruction. **Biomolecules**, v. 12, n. 12, p. 1849, 2022.
- BYRNES, K. G. et al. Anatomy of the mesentery: Current understanding and mechanisms of attachment. In: **Seminars in cell & developmental biology**. v. 92, p. 12-17, 2019.
- CAO, C. et al. An exonic splicing enhancer mutation in DUOX2 causes aberrant alternative splicing and severe congenital hypothyroidism in Bama pigs. **Disease models & mechanisms**, v. 12, n. 1, p. dmm036616, 2019.
- CHENG, J. et al. Genome-wide association study of disease resilience traits from a natural polymicrobial disease challenge model in pigs identifies the importance of the major histocompatibility complex region. **G3**, v. 12, n. 3, p. jkab441, 2022.
- CHETAILLE, P. et al. Mutations in SGOL1 cause a novel cohesinopathy affecting heart and gut rhythm. **Nature genetics**, v. 46, n. 11, p. 1245-1249, 2014.
- CHMURZYNSKA, A. et al. Hedonic hunger is associated with intake of certain high-fat food types and BMI in 20-to 40-year-old adults. **The Journal of Nutrition**, v. 151, n. 4, p. 820-825, 2021.
- COITINHO, T.B. **Suinocultura e avicultura**. Londrina: Editora e Distribuidora Educacional S.A., 2019.

CVM Large Animal Anatomy. Disponível em: pressbooks.umn.edu/largeanimalanatomy/chapter/abdomen-1/. Acesso em: 08 mai. 2023.

DAVIS, C. A. et al. Dopamine for “wanting” and opioids for “liking”: a comparison of obese adults with and without binge eating. **Obesity**, v. 17, n. 6, p. 1220-1225, 2009.

DAVIS, C. et al. Opiates, overeating and obesity: a psychogenetic analysis. **International journal of obesity**, v. 35, n. 10, p. 1347-1354, 2011.

DAVIS, C.; LOXTON, N. J. A psycho-genetic study of hedonic responsiveness in relation to “food addiction”. **Nutrients**, v. 6, n. 10, p. 4338-4353, 2014.

DERNER, J. D. et al. Livestock production systems. **Rangeland systems: processes, management and challenges**, p. 347-372, 2017.

DO, D. N. et al. Genome-wide association study reveals genetic architecture of eating behavior in pigs and its implications for humans obesity by comparative mapping. **PLoS one**, v. 8, n. 8, p. e71509, 2013.

DOMINY JR, J. E. et al. Nutrient-dependent regulation of PGC-1 α 's acetylation state and metabolic function through the enzymatic activities of Sirt1/GCN5. **Biochimica et biophysica acta (BBA)-proteins and proteomics**, v. 1804, n. 8, p. 1676-1683, 2010.

DUBIN, P. J.; KOLLS, J. K. Interleukin-17A and interleukin-17F: a tale of two cytokines. **Immunity**, v. 30, n. 1, p. 9-11, 2009.

DUDBRIDGE, F. Polygenic epidemiology. **Genetic epidemiology**, v. 40, n. 4, p. 268-272, 2016.

DURAFFOURD, C. et al. Mu-opioid receptors and dietary protein stimulate a gut-brain neural circuitry limiting food intake. **Cell**, v. 150, n. 2, p. 377-388, 2012.

ESPLUGUES, E. et al. Control of TH17 cells occurs in the small intestine. **Nature**, v. 475, n. 7357, p. 514-518, 2011.

FERREIRA, A.H. **Produção de suínos: teoria e prática**. Brasília: Associação Brasileira dos Criadores de Suínos (ABCS), 2014.

FURNESS, J. B. **The enteric nervous system**. John Wiley & Sons, 2008.

GIANOLA, D. Theory and analysis of threshold characters. **Journal of animal Science**, v. 54, n. 5, p. 1079-1096, 1982.

GODINHO, R. M. et al. Genetic correlations between feed efficiency traits, and growth performance and carcass traits in purebred and crossbred pigs. **Journal of animal science**, v. 96, n. 3, p. 817-829, 2018.

GOLDSMITH, J. R. et al. TNFAIP8 is a central regulator of intestinal homeostasis and regeneration. **The FASEB Journal**, v. 34, n. S1, p. 1-1, 2020.

GRAHOFER, A.; GURTNER, C.; NATHUES, H. Haemorrhagic bowel syndrome in fattening pigs. **Porcine health management**, v. 3, n. 1, p. 1-6, 2017.

GRANGE, D. K. et al. Two new patients with Curry–Jones syndrome with trichoblastoma and medulloblastoma suggest an etiologic role of the sonic hedgehog-patched-GLI pathway. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 146, n. 20, p. 2589-2597, 2008.

HÄNI, H. et al. Das" hämorrhagische Intestinalsyndrom"(HIS) des Schweines: klinische, pathologisch-anatomische und ätiopathogenetische Aspekte. **Schweiz Arch Tierheilk**, v. 135, p. 117-124, 1993.

HILTON, E. N. et al. Left-sided embryonic expression of the BCL-6 corepressor, BCOR, is required for vertebrate laterality determination. **Human molecular genetics**, v. 16, n. 14, p. 1773-1782, 2007.

HONG, J. K. et al. Genetic relationship between purebred and synthetic pigs for growth performance using single step method. **Animal Bioscience**, v. 34, n. 6, p. 967, 2021.

HOOD, R.; CHEN, Y. H.; GOLDSMITH, J. R. TNFAIP8 regulates intestinal epithelial cell differentiation and may alter terminal differentiation of secretory progenitors. **Cells**, v. 10, n. 4, p. 871, 2021.

HU, C. et al. Physiological and pathophysiological roles of acidic mammalian chitinase (CHIA) in multiple organs. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 138, p. 111465, 2021.

HU, G. et al. Selection for favorable health traits: a potential approach to cope with diseases in farm animals. **Animals**, v. 10, n. 9, p. 1717, 2020.

HUANG, J. C. et al. Small bowel volvulus among adults. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 20, n. 12, p. 1906-1912, 2005.

JENNINGS, A. R. Gastro-enteritis in the pig. **Vet. Rec**, v. 71, p. 766-771, 1959.

JIANG, Y.; ZHANG, Z. OVOL2: an epithelial lineage determiner with emerging roles in energy homeostasis. **Trends in Cell Biology**, 2023.

KILIÇ, K. et al. The effects of dexmedetomidine on mesenteric arterial occlusion-associated gut ischemia and reperfusion-induced gut and kidney injury in rabbits. **journal of surgical research**, v. 178, n. 1, p. 223-232, 2012.

KIMMEL, S. G. et al. New mouse models of congenital anorectal malformations. **Journal of pediatric surgery**, v. 35, n. 2, p. 227-231, 2000.

KINSELLA, R. J. et al. Ensembl BioMarts: a hub for data retrieval across taxonomic space. **Database**, v. 2011, p. bar030, 2011.

KLEIN, S.-L. et al. Phenotypic relationships, genetic parameters, genome-wide associations, and identification of potential candidate genes for ketosis and fat-to-protein ratio in German Holstein cows. **Journal of dairy science**, v. 102, n. 7, p. 6276-6287, 2019.

KLIMENTIDIS, Y. C. et al. Heritability of pulmonary function estimated from pedigree and whole-genome markers. **Frontiers in genetics**, v. 4, p. 174, 2013.

KOHLNHOFFER, B. M. et al. GATA4 regulates epithelial cell proliferation to control intestinal growth and development in mice. **Cellular and molecular gastroenterology and hepatology**, v. 2, n. 2, p. 189-209, 2016.

KUHLERS, D. L. et al. Genetic selection for lean feed conversion in a closed line of Duroc pigs. **Livestock Production Science**, v. 84, n. 1, p. 75-82, 2003.

LABUSCAGNE, A. et al. An investigation to determine the cause of haemorrhagic enteritis in commercial pig grower units in the northern parts of South Africa. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 83, n. 1, p. 1-6, 2012.

LEPAGE, D. et al. Gata4 is critical to maintain gut barrier function and mucosal integrity following epithelial injury. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 36776, 2016.

LI, J. et al. Cyclic adenosine 5'-monophosphate-stimulated neurotensin secretion is mediated through Rap1 downstream of both Epac and protein kinase A signaling pathways. **Molecular endocrinology**, v. 21, n. 1, p. 159-171, 2007.

LIANG, D. et al. SIRT1/PGC-1 pathway activation triggers autophagy/mitophagy and attenuates oxidative damage in intestinal epithelial cells. **Biochimie**, v. 170, p. 10-20, 2020.

LOU, Y. et al. TNFAIP8 protein functions as a tumor suppressor in inflammation-associated colorectal tumorigenesis. **Cell Death & Disease**, v. 13, n. 4, p. 311, 2022.

MACKAY, D. R. et al. The mouse *Ovol2* gene is required for cranial neural tube development. **Developmental biology**, v. 291, n. 1, p. 38-52, 2006.

MARGOLIN, D. A.; WHITLOW, C. B. The pathogenesis and etiology of colonic volvulus. **Seminars in Colon and Rectal Surgery**, v. 18, n. 1, p. 79-86, 2007.

MARTINEAU, G.; LE MORVAN, H.; DECOUX, M. Le syndrome de distension intestinale porcine (SDIP) (< l'entérotoxémie >). **Journées Recherche Porcine**, v. 40, p. 33-42, 2008.

MATISSEK, S. J.; ELSAWA, S. F. GLI3: a mediator of genetic diseases, development and cancer. **Cell Communication and Signaling**, v. 18, p. 1-20, 2020.

METZGER, M. et al. RGMa inhibits neurite outgrowth of neuronal progenitors from murine enteric nervous system via the neogenin receptor in vitro. **Journal of neurochemistry**, v. 103, n. 6, p. 2665-2678, 2007.

MI, H. et al. PANTHER version 16: a revised family classification, tree-based classification tool, enhancer regions and extensive API. **Nucleic acids research**, v. 49, n. D1, p. D394-D403, 2021.

MIAR, Y. et al. Genetic and phenotypic correlations between performance traits with meat quality and carcass characteristics in commercial crossbred pigs. **PloS one**, v. 9, n. 10, p. e110105, 2014.

MISZTAL, I., et al. **Manual for BLUPF90 family of programs**. Athens (USA): University of Georgia, 2022.

MO, R. et al. Anorectal malformations caused by defects in sonic hedgehog signaling. **The American journal of pathology**, v. 159, n. 2, p. 765-774, 2001.

MOREIRA, G. C. M. et al. Integration of genome wide association studies and whole genome sequencing provides novel insights into fat deposition in chicken. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 16222, 2018.

MORÉS, N. Torção do mesentério ou síndrome hemorrágica intestinal: qual a importância, como reconhecer, quais as causas e como controlar as perdas causadas. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 37, n. 1, p. s11-s15, 2009.

NOVOTNÝ, J. et al. Haemorrhagic bowel syndrome in Fattenig pigs. **Acta Veterinaria**, v. 66, n. 1, p. 138-146, 2016.

NOVOTNÝ, J. et al. Sudden death associated with bleeding into digestive system of finishing pigs—a review. **Acta Veterinaria Brno**, v. 90, n. 1, p. 35-46, 2021.

OHNO, M. et al. Acidic mammalian chitinase is a proteases-resistant glycosidase in mouse digestive system. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, p. 37756, 2016.

OHNO, M. et al. Chitinase mRNA levels by quantitative PCR using the single standard DNA: acidic mammalian chitinase is a major transcript in the mouse stomach. **PLoS One**, v. 7, n. 11, p. e50381, 2012.

ONTERU, S. K. et al. Whole genome association studies of residual feed intake and related traits in the pig. **PloS one**, v. 8, n. 6, p. e61756, 2013.

PADILHA, S.F. **Estudo genético e genômico para torção do mesentério em suínos**. 2023. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) – Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR), 2023.

PALADINO, E. S.; GUEDES, R. M. C. Porcine intestinal distension syndrome/Síndrome da dilatacao intestinal suina. **Ciencia Rural**, v. 41, n. 7, p. 1266-1272, 2011.

PARKIN, C. A.; INGHAM, P. W. The adventures of Sonic Hedgehog in development and repair. I. Hedgehog signaling in gastrointestinal development and disease. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 294, n. 2, p. G363-G367, 2008.

PASSOS, M. D. C. F.; MORAES-FILHO, J. P. Intestinal microbiota in digestive diseases. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 54, p. 255-262, 2017.

PATIL, Y., GOONERATNE, R., Ju, X. H. 2020. Interactions between host and gut microbiota in domestic pigs: a review. **Gut Microbes**, v. 11, n. 3, p. 310-334, 2020.

PIVA, M. M. et al. Causes of death in growing-finishing pigs in two technified farms in southern Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 40, p. 758-775, 2020.

R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

ROJAS, A. et al. Direct transcriptional regulation of Gata4 during early endoderm specification is controlled by FoxA2 binding to an intronic enhancer. **Developmental biology**, v. 346, n. 2, p. 346-355, 2010.

SABBATINI, M. E. et al. Rap1 activation plays a regulatory role in pancreatic amylase secretion. **Journal of Biological Chemistry**, v. 283, n. 35, p. 23884-23894, 2008.

SEVERSON, E. A. et al. Junctional adhesion molecule A interacts with Afadin and PDZ-GEF2 to activate Rap1A, regulate β 1 integrin levels, and enhance cell migration. **Molecular biology of the cell**, v. 20, n. 7, p. 1916-1925, 2009.

SHEIKH, I. A. et al. The Epac1 signaling pathway regulates Cl⁻ secretion via modulation of apical KCNN4c channels in diarrhea. **Journal of Biological Chemistry**, v. 288, n. 28, p. 20404-20415, 2013.

SHERMAN, B. T., et al. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update). **Nucleic acids research**, v. 50, n. W1, p. W216-W221, 2022.

SMITH, B.J. boa: an R package for MCMC output convergence assessment and posterior inference. **Journal of statistical software**, v. 21, p. 1-37, 2007.

SRIBUDIANI, Y. et al. Identification of variants in RET and IHH pathway members in a large family with history of Hirschsprung disease. **Gastroenterology**, v. 155, n. 1, p. 118-129. e6, 2018.

STANKIEWICZ, P. et al. Genomic and genic deletions of the FOX gene cluster on 16q24. 1 and inactivating mutations of FOXF1 cause alveolar capillarydysplasia and other malformations. **The American Journal of Human Genetics**, v. 84, n. 6, p. 780-791, 2009.

STRAW, B. et al. Factors associated with death due to hemorrhagic bowel syndrome in two large commercial swine farms. **Journal of Swine Health and Production**, v. 10, n. 2, p. 75-79, 2002.

SUN, H. et al. Exacerbated experimental colitis in TNFAIP8-deficient mice. **The Journal of Immunology**, v. 194, n. 12, p. 5736-5742, 2015.

SUPEK, F., et al. REVIGO summarizes and visualizes long lists of gene ontology terms. **PLoS one**, v. 6, n. 7, p. e21800, 2011.

SURAVAJHALA, P.; KOGELMAN, L. J. A; KADARMIDEEN, H. N. Multi-omic data integration and analysis using systems genomics approaches: methods and applications in animal production, health and welfare. **Genetics Selection Evolution**, v. 48, n. 1, p. 1-14, 2016.

TABATA, E. et al. Gastric and intestinal proteases resistance of chicken acidic chitinase nominates chitin-containing organisms for alternative whole edible diets for poultry. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 6662, 2017.

TANG, Y. et al. Increased apoptosis and accelerated epithelial migration following inhibition of hedgehog signaling in adaptive small bowel postresection. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 290, n. 6, p. G1280-G1288, 2006.

TANG, Z. et al. Genome-wide association study reveals candidate genes for growth relevant traits in pigs. **Frontiers in genetics**, v. 10, p. 302, 2019.

THOMPSON, C. A. et al. GATA4 is sufficient to establish jejunal versus ileal identity in the small intestine. **Cellular and molecular gastroenterology and hepatology**, v. 3, n. 3, p. 422-446, 2017.

THOMSON, J. R.; FRIENDSHIP, R. M. Digestive system. In: ZIMMERMAN, J.J., KARRIKER, L.A., RAMIREZ, A., SCHWARTZ, K.J., STEVENSON, G.W., ZHANG, J. (Ed.). **Diseases of swine**. Hoboken: John Wiley & Sons Inc., 2019. p. 234-263.

TWIGG, S. R. F et al. A recurrent mosaic mutation in SMO, encoding the hedgehog signal transducer smoothed, is the major cause of Curry-Jones syndrome. **The American Journal of Human Genetics**, v. 98, n. 6, p. 1256-1265, 2016.

UN, H. et al. The effects of RAAS inhibition in rate limiting step by aliskiren on testicular torsion injury in rats. **The Journal of Urology**, v. 194, n. 3, p. 828-833, 2015.

VALSDOTTIR, E.; MARKS, J. H. Volvulus: small bowel and colon. **Clinics in Colon and Rectal Surgery**, v. 21, n. 02, p. 091-093, 2008.

VAN GOOR, A. et al. Quantitative trait loci identified for blood chemistry components of an advanced intercross line of chickens under heat stress. **BMC genomics**, v. 17, n. 1, p. 1-15, 2016.

WALKER, E. M.; THOMPSON, C. A.; BATTLE, M. A. GATA4 and GATA6 regulate intestinal epithelial cytodifferentiation during development. **Developmental biology**, v. 392, n. 2, p. 283-294, 2014.

WANG, H. et al. Genome-wide association mapping including phenotypes from relatives without genotypes. **Genetics Research**, v. 94, n. 2, p. 73-83, 2012.

WILLIAMS, J. A.; CHEN, X.; SABBATINI, M. E. Small G proteins as key regulators of pancreatic digestive enzyme secretion. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 296, n. 3, p. E405-E414, 2009.

YOUNG, H. M. Functional development of the enteric nervous system—from migration to motility. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 20, p. 20-31, 2008.

ZHOU, G. et al. NetworkAnalyst 3.0: a visual analytics platform for comprehensive gene expression profiling and meta-analysis. **Nucleic acids research**, v. 47, n. W1, p. W234-W241, 2019.

ZIEBA, B. J. et al. The cAMP-responsive Rap1 guanine nucleotide exchange factor, Epac, induces smooth muscle relaxation by down-regulation of RhoA activity. **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 19, p. 16681-16692, 2011.