

RESISTENCIA GENÉTICA

Ing. Tania Pérez Carmona. Dra. C.

Dpto. Producción Animal.

Facultad Medicina Veterinaria.

UNAH.

Los sistemas de producción intensivos no son concebibles sin un sistema de bioseguridad que garantice una plena protección de los rebaños ya que de producirse resquebrajaduras en la bioprotección, las pérdidas en la producción suelen ser cuantativas. Ocurre generalmente que en estos sistemas se depende de material genético importado que ha sido desarrollado para esta bioprotección, pero para muchos países los recursos necesarios para estos fines son inalcanzables.

En las tendencias actuales, se acrecienta la necesidad de buscar una estrategia de desarrollo que articule el crecimiento económico con la equidad social y que a su vez no degrade el potencial productivo de los recursos naturales (base del sustento de las presentes y futuras generaciones). El tema de la resistencia de origen genético a las enfermedades, así como a los factores ambientales causantes del estrés cobra particular importancia en este contexto.

La resistencia es una condición definitiva del sistema, en el cual, la exposición a agentes patógenos no resulta en el desarrollo de un proceso patológico en un individuo (Maciejowski y Zieba, 1982).

La resistencia puede ser adquirida o hereditaria. La adquirida puede ser activa o pasiva. La activa resulta de haber tenido la enfermedad y desarrollo anticuerpos a un microorganismo particular. La artificial se induce en vacunas. En este caso los microorganismos debilitados se introducen en el individuo que se quiere proteger y se forman los anticuerpos sin que se produzca un proceso patológico. Más recientemente, las vacunas obtenidas por las tecnologías del ADN recombinante solo introducen aquellos "elementos" imprescindibles para lograr una respuesta inmune.

La resistencia pasiva involucra la transferencia de anticuerpos producidas en el suero de un animal a otro, el cual será inmunizado. Por ej. La transferencia de ciertos anticuerpos

de la sangre materna al feto, que lo hace inmune a las enfermedades en los 1ros días de nacidos.

Esta resistencia adquirida a través de las inmunizaciones junto con el uso de antibióticos, vermífugos, acaricidas, etc., engrosaría los costos de lo que hemos llamado "bioprotección".

La resistencia hereditaria se clasifica entre especies, razas e individuos.

Debe mencionarse que para que un *proceso patológico en desarrollo se manifieste generalmente hay una disposición intrínseca no hereditaria que lo facilite*. Algunos de estas factores predisponentes son: edad, sexo, nivel nutricional, siendo este último de particular importancia.

En general es relativamente poco lo que se conoce de la herencia de la resistencia a enfermedades, en cuanto a su base biológica, pero si existen muchas evidencias experimentales y de apreciaciones de ganaderos, de la mayor resistencia de determinadas razas, líneas, estirpes o simplemente la descendencia de un semental a determinadas enfermedades. Un individuo *puede ser resistente a una enfermedad particular, pero susceptible a otras*. Desde el punto de vista genético no siempre se puede hablar de uno o dos pares de genes responsables de una resistencia a una enfermedad particular. Desde el punto de vista de la variabilidad en la población, los caracteres relacionados con la resistencia no pueden ser considerados como caracteres cuantitativos sino *como "caracteres umbrales"*.

Para estudiar la resistencia genética hay que conocer algunos conceptos de inmunología y su control genético.

RESPUESTA INMUNE.

La respuesta inmune es un mecanismo que permite al organismo reconocer aquellas sustancias o elementos ajenos a sí mismo y producir las respuestas o mecanismos que conlleven a su neutralización y eliminación.

La respuesta inmune depende de factores genéticos y ambientales.

Si una sustancia extraña entra en un animal o a veces incluso, si toca solamente la piel, este automáticamente e inconscientemente responde al ataque intentando inactivar o destruir la sustancia extraña. Esta reacción se denomina respuesta inmune y la protección que proporciona se conoce como inmunidad.

Este elemento extraño se denomina inmunógeno y puede penetrar por las mucosas digestivas o respiratorias o lesiones cutáneas.

La respuesta inmune depende del inmunógeno (tamaño, estructura y cantidad de la sustancia extraña) y del organismo respondedor, en este caso, la constitución genética, estado nutricional, edad, etc. Esta respuesta inmune puede ser mediada por anticuerpos o respuesta humoral que se produce al proliferar y diferenciarse los linfocitos B en células plasmáticas que llevan a cabo la síntesis de los anticuerpos. También la respuesta puede ser mediada por células cuando se estimulan a los linfocitos y ocurren transformaciones morfológicas y funcionales. Se pueden liberar linfoquinas, macrófagos, así como factor quimiotáctico.

La médula ósea y el timo son órganos muy importantes que intervienen en la producción de anticuerpos.

Antígenos.

La estructura de los antígenos está controlada genéticamente, la mayoría de ellos están determinadas por una serie alelica distribuidas estos alelos en dos sistemas genéticamente independiente (cromosoma paterno y materno). Las combinaciones potenciales de estos alelos hacen posible que teóricamente cada animal tenga su propio grupo sanguíneo.

La individualidad antigénica (mediante análisis de los eritrocitos y trasplantes de tejidos) es una prueba de la individualidad bioquímica. Las diferencias antigénicas se emplean para estimar el grado de divergencia de las poblaciones.

Anticuerpos.

Existen individuos excelentes, medianos y pobres productores de anticuerpos. La estructura de los anticuerpos así como su producción está controlada por genes. Los anticuerpos constituyen una clase especial de proteínas (inmunoglobulinas). El hecho de que el título de anticuerpos pueda ser modificado por la selección artificial demuestra que su producción está bajo control genético.

En este contexto es importante referirse al CPH (complejo principal de histocompatibilidad) constituido por un grupo de loci y puede ser considerada el factor más importante en la determinación del éxito o el fracaso de un trasplante de tejido. En diversas especies se han descrito asociaciones estrechas entre antígenos CPH y algunas enfermedades. Estas asociaciones son la base para la identificación de genes individuales para la resistencia a enfermedades.

RESISTENCIA INESPECÍFICA.

Además de la resistencia específica se presenta la resistencia inespecífica que la constituyen las denominadas barreras o líneas defensivas del organismo.

En la primera barrera se consideran todos los mecanismos situados a las puertas de las infecciones y que pueden consistir en factores mecánicos o anatómicos, químicos - fisiológicos, de antagonismo microbiano de la microflora normal, así como los biológicos.

La segunda barrera la constituye la respuesta primaria a cualquier infección y en ella interviene la respuesta celular inespecífica (fagocitosis) y la respuesta del sistema neuroendocrino.

Existen múltiples evidencias de resistencia genética a enfermedades en diferentes especies y razas, si bien el elevadísimo costo del análisis de resistencia la determina que no se reúna tanta información al respecto.

A continuación se ilustran algunas de estas evidencias:

Bovino: Tolerancia al calor

Garrapatas

Mastitis Tripanosomiasis

Tuberculosis

Aves: Tolerancia al calor (cuello desnudo)

Leucosis

Pullorosis (Leghorn 3 o 5 veces más resistentes que las líneas pesadas).

Deficiencias de timina (polineuritis)

Deficiencias de Manganeseo (perosis)

Deficiencias de Vit. D (raquitismo)

Deficiencias de Vit. E (encefalomalacia)

Porcino: Diarrea del recién nacido

Rinitis atrófica

Brucelosis

SSP

Ovino: Tolerancia al calor

Tripanosomiasis

Haemonchus contortus

En el caso de los cerdos, los que tienen un receptor K_{88} en las paredes del intestino son los susceptibles. La presencia del receptor es dominante por tanto la resistencia es recesiva (un simple par de genes) porque las cepas de E. Coli no pueden instalarse. También en los cerdos la susceptibilidad al estrés, el síndrome del estrés porcino (SSP)

es determinada por la homocigosis de un par de alelos. La determinación de la presencia de este gen se realiza a través del test de halotano.

Hay algunos otros casos en que si bien no se conoce el mecanismo genético exacto, si se conocen marcadores asociados que pudieran facilitar el trabajo de identificación de los individuos resistentes. Por ej. En las aves, los polluelos que elevan rápidamente su temperatura corporal, son más resistentes a la pullorosis.

En el ovino, se conoce que existen razas y también progenie de sementales, que son resistentes a la infestación de haemonchus, siendo los animales de H_bA los más resistentes.

En general en las investigaciones con respecto a la resistencia genética, la mayoría de las iniciativas se orientan hacia la identificación de sistemas de marcadores genéticos, cuyo control sea fácil y económico y permita utilizarlo como criterio de selección.

Los marcadores se basan en el polimorfismo dentro de genes, que son sospechosos de conferir un carácter particular o más comúnmente pueden ser regiones anónimas del genoma que se estudian con la expectativa de que puedan ser adyacente (ligados) a genes de interés.

En diferentes estudios hay resultados prometedores al comparar proteínas séricas (albúmina, transferrina, eritrocitos):

Tipos de sangre

Hemoglobina

Leucocitos (CPH)

ya que es obvio que por otras vías, para probar la resistencia individual a una enfermedad dada una forma virulenta de bacteria, virus o parásitos se introduce en el cuerpo de animales sanos y se mantiene un registro de mortalidad. Algunos autores plantean que esto es comercial y económicamente viable solo para especies donde el valor de un individuo en el mercado es baja o para especies prolíferas, o sea, en animales pequeños.

En los otros, la herencia de la resistencia se estudia cuando la enfermedad ha ocurrido recientemente de forma natural.

Técnicas genéticas moleculares.

Las técnicas recientes de PCR y RFLP_s pueden ser de utilidad en el avance de los resultados de las investigaciones relacionadas con la resistencia genética a través de los marcadores.

El PCR (reacción en cadena de la polimerasa) es una técnica in vitro de amplificación del material genético.

RFLP_s (polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción). Esta técnica involucra comparaciones del número y tamaño de los fragmentos de ADN producidos por la digestión de varias enzimas de restricción.

Theilman et al (1989) condujeron un estudio de 9 RFLP_s en seis razas de ganado, con el resultado de que solo Brahman (B. Indicus) difirió de las otras razas, todas ellas B. Taurus.

Hay marcadores genéticos que se utilizan para identificar y localizar caracteres útiles y otros que describen estructura de poblaciones.

La secuenciación del ADN mitocondrial ha permitido estimar con exactitud la divergencia evolutiva entre las dos principales sub - especies. La caracterización de los polimorfismos del cromosoma Y ha puesto de manifiesto la importancia de la transferencia de genes entre poblaciones a través de los machos.

Estudios de caracterización de las razas a través de técnicas genéticas moleculares, incluido el análisis de los microsatélites autosómicos ha servido para estimar las distancias genéticas y la divergencia evolutiva entre las dos principales sub-especies y conducen a los siguientes resultados:

Razas Africanas --

Razas Europeas -
Razas Asiáticas +
Bison Americano ++

En Africa las razas taurinas son: N'Dama, Kuri y variedades de West African Shorthorn
.

Nos detendremos en consideraciones sobre las evidencias en bovino de resistencia genética a la tripanosomiasis, las garrapatas y enfermedades asociadas y la mastitis.

Resistencia a la tripanosomiasis.

La mosca tsé - tsé es la portadora del parásito, el tripanosoma, causante de la enfermedad del sueño en el hombre y de la tripanosomiasis en los animales. La zona de Africa infestada comprende 37 países subsaharianos con 9 millones de km², es decir el 42% de la superficie de la tierra e impide la utilización de una gran extensión del terreno con grandes posibilidades de desarrollo agrícola por parte de la población humana y del ganado.

Para la crianza de grandes y pequeños rumiantes en esta zona hay dos opciones:

1. Criar razas susceptibles a la enfermedad y luchar contra el vector con quimioproflaxis / quimioterapia.
2. Criar razas parcialmente resistentes a la enfermedad (hay razas de bovinos, ovinos y cabras que son tripanotolerantes).

Esta última decisión parece más acertada. Entre las razas bovinas tripanotolerantes se encuentra la N'Dama que forma parte de los genofondos priorizados por la FAO para su conservación. (En 1973 comenzó el programa).

Desde principios de siglo se conoce de la existencia de razas tripanotolerantes, pero todavía son muy limitados los conocimientos sobre la fisiología y la patología de la reproducción de estas razas.

Los resultados indican que el aumento de la resistencia a tripanosomiasis depende de la capacidad del huésped de limitar la parasitemia.

Resistencia a las garrapatas.

Las garrapatas y los hemoparásitos que transmiten se han considerado como causa importante de pérdidas en la productividad de la empresa ganadera. Estudios de la FAO consideran que estas enfermedades asociadas (fiebre de la costa oriental africana, hidropericardias rickettsica, la anaplasmosis y la babesiosis) son causa de mayor mortalidad que la producida por la tripanosomiasis, además de las pérdidas directas que ocasionan las propias garrapatas. Algunos estudios indican que los animales libres de parásitos tuvieron una producción láctea de 19 a 42% mayor que los infectados.

En cuanto a la ganancia en peso vivo, Pegran et al (1993) en diferentes países de Africa han reportado deficiencias en peso vivo entre rebaños libres e infestados que oscilaron entre 1.6 y 48 kg, aunque depende en buena medida del nivel de disponibilidad de alimentos. En períodos de escasez de alimentos cuando el metabolismo está afectado el efecto anoréxico producido por la garrapata puede ser menor.

Se considera que una teleogina (hembra adulta) puede llegar a succionar de 0.5 a 3 ml de sangre durante su ciclo parasitario. En zonas medianamente infestadas es deducible que las pérdidas de sangre/cabeza pueden alcanzar de 40-50 l en un año. Además de estas pérdidas están las que se producen en los cueros. Se considera que el 80% de la población mundial de ganado vacuno está expuesto al peligro de las garrapatas y las enfermedades que transmiten. Las garrapatas pueden ser responsables de perdidas en cuartos de la ubre y también incrementar el intervalo entre partos.

Hoy se cuestiona tanto desde el punto de vista técnico como económico, el uso de baños intensivos como métodos de control, porque así se crean subpoblaciones desprotegidas que no cuentan con inmunidad contra las enfermedades hemoparasitarias. Las evidencias científicas disponibles indican que las pérdidas por ecto y hemoparásitos varían mucho si se trata de ganado susceptible o no a la garrapata y al estado inmunitario con respecto a los hemoparásitos.

Desde hace muchos años se cree que existe una resistencia innata mucho más frecuente en las razas indicus que en las taurinas en la cual se puede atribuir un papel importante a la secreción sebácea y la consistencia de la piel, que aunque delgada es densa y difícil

de penetrar, como también el desarrollo del músculo cutáneo, que le permite mover fácilmente la piel y a la gran movilidad de cola y orejas.

Entre los mestizos de *B. Taurus* y *B. indicus* la resistencia parece estar relacionada con la longitud y características del pelo. Cuando es corto, liso y brillante (característico de las razas acebuadas, la repelencia es mayor.

Se considera que los mestizos *B. Taurus* x *B. Indicus* solo portan el 20% de las garrapatas que las razas europeas. Por otra parte el hecho de que la h^2 de la resistencia a las garrapatas se reporta 0.4 - 0.8 indica que la selección dentro de poblaciones mestizas puede ser exitosa.

No obstante razas indígenas locales mantenidas completamente libres de garrapatas se convierten igualmente susceptibles a cualquier ruptura de un régimen de control (Normal, 1991). La resistencia del huésped a *B. microplus* se manifiesta fundamentalmente por:

1. Una infestación menor por parte de los resistentes asumiendo iguales potenciales de infestación.
2. El menor tamaño y peso de las teleoginas, así como una tasa de ovoposición disminuida de las que logran cumplir la etapa.

Aparte del efecto de barrera que pudiera hacer el pelaje y la piel se considera que en el *B. Indicus* puede existir una reacción inmunitaria que puede ocasionar la muerte del parásito.

En el caso del *B. Taurus*, se ha observado un mayor número de mastocitos en la dermis de los animales más resistentes. Se considera que la sensibilización de estas células lleva a una reacción del tipo antígeno - anticuerpo que provoca la liberación de histaminas la cual ocasiona el edema y la irritación que siguen esta fijación de los elementos parasitarios.

Todas las especies de garrapatas (las que existen en Cuba pertenecen a la familia ixodidae o "garrapatas duras" se adhieren a la piel del hospedero y le producen un traumatismo al introducir su "haustelum". La secreción salival impide la coagulación de la sangre por una toxina. La presencia del "haustelum" en los tejidos provoca

infiltración inflamatoria de los tejidos perivasculares del corión, hiperemia local, edema y hemorragia.

Otro elemento que evidencia la necesidad de suprimir la dependencia de los acaricidas, aparte del incremento constante de sus precios es el peligro de aparición de resistencia a estos productos en las poblaciones de parásitos.

Observaciones experimentales de Pegram et al (1993) en Africa han mostrado que en razas indígenas resistentes, menos del 1% de las garrapatas se alimenta exitosamente sobre el mismo, en tanto el 50% lo hace hasta repletarse en ganado exótico susceptible.

La raza Sahiwal exhibe un alto grado de resistencia a la garrapatas. Otras razas locales como Boran, Kenana y Mashona deben ser consideradas para su mejora selectiva al respecto.

Se considera que la erradicación de la garrapata en los ecosistemas tropicales debe considerarse como una medida poco práctica. Hoy día se usa el manejo integrado de plagas (MIP) que combina diferentes métodos, entre ellos.

- Establecer estrategias apropiadas de baños que tomen en cuenta la dinámica estacional de las poblaciones de garrapatas.
- Garantizar la estabilidad enzoótica a enfermedades asociadas a través de la inmunización.
- Aprovechar la resistencia genética del hospedero utilizando el genotipo adecuada (cruces con razas exóticas para la producción de leche o seleccionando ganado indígena de carne).

El establecimiento de la estabilidad enzoótica para la anaplasmosis y babesiosis es una alternativa de elección en estos climas; sin embargo la principal limitante es la imposibilidad para soportar el número de garrapatas que se requiere para este propósito en ciertas razas de ganado.

La estabilidad enzoótica se caracteriza por la presencia continua del hemoparásito en ganado y garrapatas con frecuente transmisión del parásito debido a la infestación

continua de garrapatas, si el ganado se infesta a temprana edad y así permanece portador. Bajo estas condiciones la manifestación clínica es mínima:

Las respuestas a las vacunaciones están regidas por la capacidad del animal de soportar los ambientes adversos del trópico para desarrollar adecuadamente la inmunidad.

Hoy que existen tantas expectativas sobre la aplicación de vacunas contra hemoparásitos y contra las propias garrapatas se debe ser cauto en el análisis de si una mejora nutricional o el uso de un genotipo más adecuado produce niveles más económicos de control.

Entre los repelentes normales de las garrapatas se encuentran algunas especies de pastos y plantas tales como melinis minutiflora, stylosanthes y Cassia absus.

También se han utilizado las feromonas, que atraen las garrapatas, en combinación con tóxicos.

El manejo de pastos, incluyendo la rotación se ha utilizado exitosamente en Australia y Zambia y se le atribuye parte del éxito en la reducción del número de garrapatas en esos países.

Algunos métodos novedosos de aplicación del acaricida también se han ensayado como son marcadores de oreja, collares para el cuello, vendas en la cola o verter sustancias con una larga actividad residual. También se han desarrollado aplicadores mecánicos y dispositivos intra - ruminales que proporcionan 90 días de protección contra los daños de la garrapata.

Resistencia a la mastitis.

Las razas de ganado se han desarrollado específicamente para una capacidad genética de producción de leche. Más recientemente se ha considerado por los componentes de la leche (grasa y proteína) pero muy poca o ninguna selección se ha hecho por resistencia a infecciones de la ubre.

La mastitis se reconoce como *una de las más costosas enfermedades de la industria lechera*. Se estima que en E. U. Las pérdidas por mastitis exceden los 2 billones de dólares.

La etiología bastante compleja hace que el control de la mastitis sea difícil. Los principales factores son los *microorganismos infecciosos, el ambiente y la propia vaca*. Los agentes causales y el ambiente han recibido más atención que el hospedero, pero se acepta que la susceptibilidad a la mastitis difiere considerablemente entre vacas.

Si los factores genéticos aditivos están relacionados con la mastitis, es posible a través de la selección contribuir a su control.

Algunos estimados de h^2 para score de resistencia a mastitis son:

0.12 Afifi (1967)

0.13 Gainya y Mather (1962)

0.0 - 0.14 Kinh et al (1976)

0.04 - 0.20 Schimidt y Van Vleck (1965)

0.12 - 0.24 Wilton et al (1972)

Por otra parte la morfología de la ubre y los pezones se han asociado con la incidencia de mastitis sin una clara tendencia conclusiva.

La profundidad de la ubre y la forma del extremo del pezón se han asociado con la salud de la ubre.

La selección para reducir la frecuencia de vacas con ubres profunda y pezones invertidos puede reducir la incidencia de mastitis. La incidencia de mastitis se puede reducir con una mejora sanitaria, mejorado el proceso de ordeño, los tratamientos de antibióticos pero no se le elimina completamente.

Se considera que el 10% de las vacas se desechan del rebaño por mastitis (Pasker et al 1960) y además un 32% de las que se venden lo son por esta causa (Van Vleck, 1972).

Las ubres de los animales *resistentes* son usualmente *no pendulosas* y se ha reportado que el incremento de la mastitis aumenta con el diámetro del pezón.

Los pezones se clasifican por su forma en: embudo, cilíndricos y de botella. Los de embudo tienen una frecuencia más baja de mastitis que los cilíndricos. En cuanto a la forma del extremo del pezón aquellos invertidos predisponen a la mastitis producto de que el mayor diámetro de la línea del canal pueden permitir a la bacteria un acceso más fácil a la cisterna del pezón.

Algunos valores de h^2 de la ubre se dan a continuación:

Profundidad de la ubre 0.25

Implantación de los pezones 0.20

Soporte de la ubre 0.20

Calidad de la ubre 0.10

Distancia al suelo 0.23 - 0.38

Tamaño del pezón 0.25 - 0.60

Diámetro del pezón 0.32

Entre otros factores relacionados con el animal que predisponen a la mastitis está la edad.

El grado de *infección* de las ubres *incrementa* considerablemente de la *1ra a la 2da y posteriores lactancias*, pero el estadio de la lactancia tiene un efecto muy pequeño en la incidencia en cualquier lactancia. Por otra parte *el score de resistencia a la mastitis parece ser independiente del nivel de producción de leche y de grasa*.

CONCLUSIONES FINALES.

Siempre existirá el dilema de hasta que punto se debe modificar el medio para satisfacer las necesidades de los bovinos y hasta que punto debe mejorarse el ganado bovino para satisfacer las exigencias del medio ambiente. En general las modificaciones ambientales resultan costosas, son relativamente temporales y su ejecución depende mucho de las circunstancias económicas imperantes, en cambio la mejora genética de la productividad para un medio ambiente particular debe ser duradero.

Hoy día se habla más de obtener el "genotipo más adecuado" que el "mejor genotipo" o el más productivo ya que la obtención de este último puede conducir a un antagonismo entre la selección natural y la artificial.