ResearchGate

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: https://www.researchgate.net/publication/321361956

Resistencia genética a helmintosis digestivas

Article · November 2017

CITATIONS
0

READS
260

4 authors, including:

Francisco A Rojo-Vázquez
Universidad de León
125 PUBLICATIONS **1,663** CITATIONS
SEE PROFILE

Jorge Francisco Gonzalez
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria
35 PUBLICATIONS **397** CITATIONS
SEE PROFILE

Maria Martínez-Valladares
Instituto de Ganaderia de Montaña, CSIC-ULE
73 PUBLICATIONS **580** CITATIONS
SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:

In vivo depletion of gammadelta T cells and eosinophils and their effect on Canaria Hair Breed resistance to Haemonchus contortus View project

Control of ovine trichostrongyloidosis: drug design, synthesis and clinical trials of new antihelmitic molecules View project

All content following this page was uploaded by Maria Martínez-Valladares on 29 November 2017.

The user has requested enhancement of the downloaded file.

Resistencia genética a helmintosis digestivas

La resistencia genética a la infección por tricostrongílidos es la capacidad de un animal de albergar menor número de parásitos y se mide mediante el número de huevos por gramo de heces.

Francisco A. Rojo-Vázquez1*, Jorge González[2], Julia N. Hernández[2], María Martínez-Valladares[1]

[1]Dpto. de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria de León e Instituto de Ganadería de Montaña (CSIC-ULE)
[2]Instituto Universitario de Sanidad Animal y Seguridad Alimentaria, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas
*francisco.rojo@unileon.es

Las helmintosis digestivas de los pequeños rumiantes, principalmente las tricostrongilidosis, son muy frecuentes (100 % de prevalencia de rebaño y 70 % individual), y causan pérdidas de millones de euros por descenso de la productividad y el coste de las medidas de control. Generalmente son infecciones mixtas, en las que participan *Ostertagia/Teladorsagia* spp., *Trichostrongylus* spp. y *Nematodirus* spp. y, en algunas zonas, también *Haemonchus* spp.

El control se basa en la quimioprofilaxis y otras medidas, pero no se puede limitar a aplicar métodos más o menos complejos como decidir las épocas de administración de antihelmínticos u otras actuaciones.

La relación parásito/hospedador

Con la hierba, las L3 llegan al tracto gastrointestinal donde pierden la cutícula, penetran en la mucosa y mudan. Las L4 vuelven a la luz, mudan, se forman las L5 que maduran sexualmente y a las tres semanas se transforman en adultos.

En condiciones desfavorables (otoño-invierno), el desarrollo de las L4 de *Haemonchus* y *Teladorsagia* se detiene (hipobiosis) y se reanuda en primavera, coincidiendo con los partos, cuando la respuesta inmunitaria del hospedador es menor y la supervivencia de los parásitos en el digestivo es mayor.

Casi todas las ovejas están infectadas con una o más especies de tricostrongílidos; el número medio de parásitos/animal es moderado pero en zonas de regadío puede llegar a varias decenas de millar. La gravedad de la enfermedad está relacionada con la especie y el número de parásitos presentes, la salud general y el estado inmunitario del hospedador.

En las infecciones por especies "gástricas" (*T. circumcincta*, *T. axei* o *H. contortus*), las larvas dilatan las glándulas y destruyen las células, que son sustituidas por células indiferenciadas. Cuando las larvas vuelven a la luz se alteran también las glándulas adyacentes produciéndose hiperplasia de la mucosa, edema submucoso y aumento de células plasmáticas. A los 35 días posinfección comienza a regenerarse la mucosa, quedando un nódulo circular abultado de 2-3 mm con un orificio central (*figura 1*).

> *En las infecciones por especies gástricas, las larvas dilatan las glándulas y destruyen las células, que son sustituidas por células indiferenciadas.*

Como resultado de la infección hay aumento del pH gástrico por disfunción de las células parietales, que produce dificultades digestivas porque el pepsinógeno no se transforma en pepsina. Al aumentar el pH hay hipergastrinemia, mayor contractilidad del abomaso y del peristaltismo intestinal y trastornos gastrointestinales.

La menor unión intercelular favorece la permeabilidad de la mucosa, desciende la albúmina y se produce hipoproteinemia, apareciendo edemas en el espacio submandibular (*figura 2*) y en el abdomen.

También disminuye la ingestión voluntaria por la hipergastrinemia y el dolor intestinal y, si participa *H. contortus*, hay anemia; es decir, se instaura un cuadro clínico caracterizado por inapetencia, mal estado general, anemia, diarrea o constipación y disminución de las producciones. A veces, se produce la muerte.

Figura 1. Nódulo circular abultado de 2-3 mm con un orificio central.

Figura 2. Edema en el espacio submandibular.

Control, problemas y alternativas

El control de las tricostrongilidosis se realiza tradicionalmente con antihelmínticos, cuya eficacia ha hecho que los ganaderos se hayan olvidado de otros métodos de control, aunque su uso excesivo e incorrecto ha favorecido el desarrollo de resistencias. En algunos países se usan combinaciones de antihelmínticos pero hay dudas sobre si una vez instaurada la resistencia frente a uno de los principios activos de la combinación fallarían también los demás componentes.

> *Como resultado de la infección hay aumento del pH gástrico por disfunción de las células parietales produciendo dificultades digestivas.*

En algunos estudios en granjas donde se ha diagnosticado resistencia a al menos dos clases de antihelmínticos, la combinación de fármacos y un manejo adecuado han demostrado que no hay un mayor desarrollo de resistencias a pesar de la preexistencia de resistencia. Incluso en algunos rebaños la eficacia es significativamente mayor, lo que podría interpretarse como "reversión a la susceptibilidad".

Sin embargo, la heterogeneidad de factores involucrados en la presentación de las tricostrongilidosis hace que las medidas de control requieran la integración de actuaciones. El manejo consigue atenuar la gravedad de las infecciones, ayudado por otros procedimientos. Por ejemplo, se ha comprobado que una buena nutrición aumenta la capacidad del hospedador para seguir produciendo "adecuadamente" aunque esté infectado; y contribuye a limitar el grado de infección y el crecimiento y fecundidad de los parásitos.

Cada vez se utiliza más el control biológico; y, sobre la base de que los animales adultos desarrollan inmunidad suficiente para mantener en equilibrio la población parásita, la inmunoprofilaxis también contribuye al control.

Un capítulo prometedor es la resistencia genética. Desde hace algún tiempo, en muchos países se han hecho estudios sobre selección para la resistencia a las parasitosis de los pequeños rumiantes. Ese es un reto que tiene que superar el carácter tradicional de la explotación ovina, el escaso margen de los beneficios y otros factores.

Marcadores de resistencia y resiliencia

La resistencia genética a la infección por tricostrongílidos es la capacidad de un animal de albergar menor número de parásitos y se mide mediante el número de huevos por gramo de heces (FEC). Un animal se considera genéticamente resistente a una infección cuando el parásito: i) no es capaz de establecerse; ii) no completa el ciclo endógeno; iii) el hospedador controla la infección y/o elimina al parásito.

Sin embargo, se ha acuñado otro término que amplía el concepto de resistencia: resiliencia, que es la capacidad de un animal infectado de mantener su nivel productivo.

Para definir la resistencia genética a la infección, los marcadores fenotípicos →

→ deben ser cuantificables, fiables y repetitivos, y de fácil realización. Además, conviene también determinar la heredabilidad de los parámetros en que se basa la selección para conocer el porcentaje que presenta la influencia genética sobre la variación. La heredabilidad indica la probabilidad de respuesta a la selección; en las infecciones por tricostrongílidos depende de la edad del hospedador, el tiempo de exposición a la infección, la precisión de la medición y el número de muestras examinadas.

Convencionalmente, los parámetros utilizados para conocer la resistencia a la infección son:

- El FEC, que es el más utilizado pero está influido por el nivel de infección, la composición de las especies parasitarias y la carga parasitaria (*figura 3*). A su vez, este y la fecundidad de las hembras están afectados por la respuesta inmunitaria del hospedador. También influye el estado nutricional de los animales, incluyendo la cantidad total de nutrientes ingeridos como el nivel de proteína. El problema del FEC es que es muy variable. La heredabilidad de un solo análisis fecal depende del momento de la toma de muestras; es mayor en los corderos de más edad (3-5 meses) y oscila de 0,2 a 0,4.
- La eosinofilia periférica (*figura 4*) relacionada con la gástrica, que se asociada a su vez al aumento de interleucina-5. En corderos de 4-5 meses con *T. circumcincta* la heredabilidad es de 0,48, por lo que es un buen indicador también para ovejas adultas que están continuamente infectándose.
- En *T. circumcincta*, el incremento del pepsinógeno plasmático está asociado con el tamaño de los adultos. La repetibilidad del pepsinógeno plasmático está entre 0,75 (ovinos) y 0,39-0,48 (caprinos).
- Las diferencias en la excreción fecal de huevos entre animales resistentes y susceptibles alimentados con dietas hipoprotéicas son menores que si reciben dietas estándar. Las eficiencias proteicas que producen los tricostrongílidos son menores en animales alimentados con una dieta rica en proteínas (*figura 5*). La correlación entre la ganancia de peso y el FEC es negativa y la heredabilidad en ovejas merinas de un año de edad, de 0,23.
- Anticuerpos. En *T. circumcincta* la resistencia a la infección está determinada por la inhibición o el retraso del crecimiento y desarrollo de los parásitos; y hay correlación de IgA en la mucosa gástrica y secreciones nasales y el tamaño de adultos y, por tanto, la FEC. La heredabilidad para la IgA es de 0,56.

Figura 3. El FEC está influido por el nivel de infección, la composición de las especies parasitarias y la carga parasitaria.

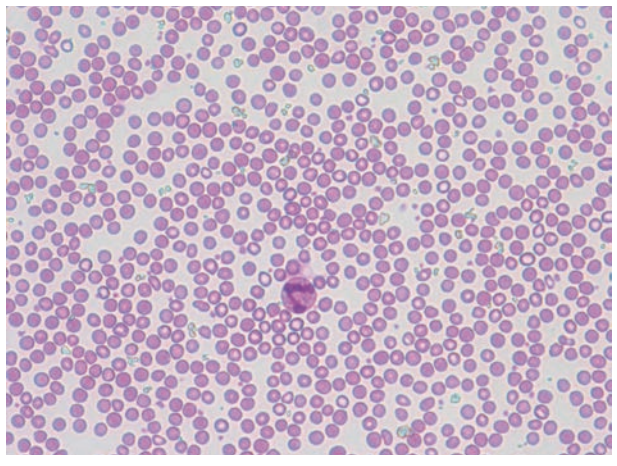

Figura 4. Esinófilos en sangre periférica.

Como el estudio de los fenotipos indicadores de la resistencia a los tricostrongílidos es costoso, requiere tiempo y personal especializado y generalmente del establecimiento de la infección (por tanto, pérdidas productivas), la identificación de genes que expliquen parte de la variabilidad fenotípica observada para la resistencia a los tricostrongílidos es el actual campo de estudio para la selección de animales genéticamente resistentes.

> *Para ampliar el concepto de resistencia se ha acuñado el término resiliencia, que es la capacidad de un animal infectado de mantener su nivel productivo.*

Variabilidad genética y su uso en el control

La exposición repetida a L3 de tricostrongílidos genera protección, aunque los corderos menores de 9-10 meses, los más vulnerables, no son suficientemente inmunocompetentes para controlar totalmente la infección, lo que siempre da lugar a pérdidas productivas.

La respuesta inmunitaria adquirida explica buena parte de esta protección y los principales mecanismos efectores parecen ser más o menos comunes entre distintos tricostrongílidos. En la acción efectora participan eosinófilos y leucocitos globulares e inmunoglobulinas específicas (IgA, IgG1, e IgE). Los linfocitos T CD4+ desempeñan un papel fundamental coordinando la respuesta, liberando citocinas (IL4, IL5 e IL13) típicas de respuestas tipo 2. También se han implicado los linfocitos Th17 y las células T reg, y moléculas como la galectina 11. No obstante, aunque los grandes protagonistas de estos mecanismos de protección están descritos, hay aspectos más sutiles que parecen ser determinantes que actualmente desconocemos. Un ejemplo que ilustra la complejidad de estas respuestas es la enorme heterogeneidad a la hora de identificar antígenos de L3 y L4 en ovinos infectados repetidamente con *T. circumcincta*.

Sin embargo, siempre queda un pequeño porcentaje del rebaño con cargas más altas que desempeña un papel fundamental. Se asume que hay diferencias en la resistencia/susceptibilidad a los NGI entre individuos de una misma raza y entre razas; esta variabilidad tiene base genética y se relaciona con diferencias en la respuesta inmunitaria que desarrollan los hospedadores frente a los parásitos. Por tanto, la relación entre cada hospedador y sus parásitos condiciona esta asociación; y pudiera ser que existan diferencias sutiles en la forma en que cada género de tricostrongílido interacciona con los ovinos.

Figura 5. Diferencias en la excreción fecal de huevos entre animales resistentes y susceptibles, alimentados con dietas hipoprotéicas, son menores que si reciben dietas estándar.

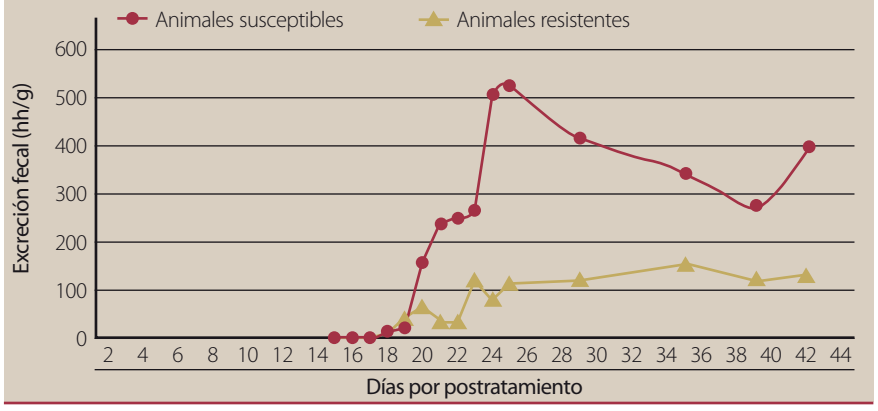

Figura 6. Ovino Canario de Pelo.

Se han descrito algunas razas ovinas resistentes a los tricostrongílidos; generalmente, para definirlas se comparan con otras más susceptibles. En muchos casos no se han identificado las razones que explican estas diferencias. Por ejemplo, la Florida-Native es más resistente que la Merinoland, aunque no se han detectado diferencias entre ellas en los recuentos de eosinófilos, mastocitos y leucocitos globulares abomasales. Tampoco se han encontrado diferencias en recuentos celulares locales y producción local de Ig entre la raza resistente Santa Inés con las susceptibles Île-de-France y Suffolk.

> *Dentro de la misma raza existen diferencias individuales en cuanto al nivel de resistencia a la infección por tricostrongílidos.*

En otros casos hay diferencias que podrían justificar esta situación; por ejemplo, la raza Criolla Lanuda, más resistente a *H. contortus* que la Corriedale, tiene más eosinófilos y leucocitos globulares en el abomaso. En infecciones por *H. contortus* también se contabilizaron más leucocitos globulares en el abomaso de las ovejas resistentes St. Croix en comparación con la susceptible Dorset. La raza resistente Gulf-Cost-Native, además de reclutar más células inflamatorias en el abomaso produce niveles más elevados de IgE e IL-4 que ovinos de raza Suffolk. En la Roja Africana, más resistente que la Dorper, la eosinofilia periférica es mayor. Por su parte, al comparar la raza Barbados Black-Belly con la susceptible INRA 401 no hay diferencias en las poblaciones celulares gástricas pero sí en la producción de las citocinas IL4, IL5 e IL13.

En España, se ha demostrado que el Ovino Canario de Pelo (*figura 6*) es más resistente que el ovino Canario a *H. contortus*. En esta raza, en los mecanismos de protección están implicados, entre otros, los linfocitos T, la IgA y la galectina 11. Es decir, no es posible simplificar la respuesta ante parásitos tan complejos como los NGI, que son multicelulares y mudan varias veces en el hospedador (L3-L4-L5). Dentro de la misma raza existen diferencias individuales en cuanto al nivel de resistencia a la infección por tricostrongílidos. Así, en ovejas de raza Churra se han encontrado animales con diferencias significativas en cuanto al desarrollo del parásito en el hospedador, la excreción de huevos con las heces, el porcentaje de eosinófilos en sangre y el nivel de IgA. Por lo tanto, los animales resistentes se identificarían por un menor grado de infección que los susceptibles.

Así pues, un posible uso de la resistencia genética es el empleo de estos animales como modelos de la respuesta inmunitaria para identificar nuevas dianas farmacológicas. Por ejemplo, actualmente se está utilizando el ovino Canario de Pelo para optimizar un prototipo de vacuna recombinante frente a *T. circumcincta* que, aunque ha resultado muy eficaz, ha mostrado bastante variabilidad en la respuesta y en animales de <6 meses no hay protección. La idea que se explora en el proyecto europeo Paragone (*www.paragoneh2020.eu*) es aprovechar la gran resistencia de los animales de esta raza para identificar el fenotipo de respuesta inmunitaria que mejora la eficacia de la vacuna y se espera que respondan a

edades más tempranas. Conviene resaltar que las razas autóctonas genéticamente resistentes han desarrollado esta resistencia al parásito por un periodo más largo que las líneas seleccionadas dentro de una raza, por lo que es fundamental mantenerlas para conservar la diversidad genética que podría perderse al desaparecer algunas razas menos productivas. De todos modos, a veces estas razas locales se crían en condiciones en las que las razas comerciales no son capaces de rendir, siendo más productivas en estos ecosistemas. Si es posible aunar las características de las dos razas, sus cruces pueden conseguir mayor rentabilidad. El mejor recurso es la selección de animales resistentes dentro de rebaño.

> *Como la resistencia es poligénica, es difícil seleccionar satisfactoriamente identificando un único gen.*

Papel de la genética en el control de las parasitosis ovinas

Seleccionar animales resistentes es una buena opción para el control de las tricostrongilidosis por ser un carácter heredable y al que es previsible que le costaría adaptarse a los parásitos al tratarse de una herencia "poligénica". La heredabilidad del FEC es similar a otros caracteres productivos: producción lechera o crecimiento en vacas. Sin embargo, esta heredabilidad varía con la edad, el grado de exposición, precisión en los recuentos, número de muestras, parásito y raza. Su uso en programas de selección es un tanto controvertido: algunos autores le atribuyen mermas productivas y otros dicen lo contrario. La resiliencia, por su parte, tiene una heredabilidad más baja y además no tiene efecto en la contaminación de los pastos y, aunque en ocasiones se ha conseguido reducir la necesidad de aplicar tratamientos y mejorar tasas de crecimiento, no mejora la resistencia.

Sin embargo, como la resistencia es poligénica es difícil seleccionar satisfactoriamente identificando un único gen. Los estudios mediante QTL generalmente abarcan pocos *locus* y no son siempre replicables. Algunos avances tecnológicos, como GWAS (Genome-Wide Association Studies) permiten identificar polimorfismos genéticos sencillos (SNP) que no solo identifican variaciones en regiones del ADN que codifican proteínas sino también de regiones reguladoras, como los chips ovinos OvineSNP50 u OvineSNP700 genotyping BeadChip (Illumina), con los que se pueden detectar simultáneamente más de 50.000 SNP.

Aunque los ganaderos prefieren seleccionar a sus animales atendiendo a las producciones (lana, carne, etc.), en algunos países como Australia hay disponible una base de datos con información sobre el valor genético de carneros (*estimated breeding value*) (*www.sheepgenetics.org.au*) que incluye la resistencia a parásitos en función del FEC.

Lo cierto es que incluir la selección de individuos resistentes parece una opción atractiva. Después de seleccionar durante más de 20 años rebaños ovinos resistentes a tricostrongílidos de una raza muy susceptible (Rylington Merino), basada en FEC, no se necesitan antihelmínticos y se mantienen las producciones, lo que demuestran la fuerza y la sostenibilidad de esta alternativa para control antiparasitario. Posiblemente la combinación con otras medidas (manejo, dieta, control biológico, rotación de pastos, vacunas, tratamientos selectivos, etc.) permitirá aumentar los rendimientos y mantener a largo plazo el control de las tricostrongilidosis ovinas. No obstante, es preciso disponer de métodos más eficaces para identificar individuos resistentes, para lo que se necesita mayor inversión en investigación finalista. ●

Bibliografía en poder de los autores.

Recuerdo epidemiológico

La epidemiología está condicionada por la contaminación del medio con huevos (los animales parasitados eliminan huevos, más intensamente en el periparto) y por el clima; con temperatura y humedad adecuadas, se desarrollan y se forman L3 infectantes.

En zonas de secano, los huevos eliminados a partir de la primavera se transforman en L3 que contaminan la hierba alcanzando el máximo entre noviembre-febrero, aunque en junio-septiembre la contaminación es muy baja. En regadío, la máxima contaminación es en otoño y primavera/verano.

El nivel de contaminación de los pastos también está relacionado con la edad (los jóvenes eliminan más huevos), la carga ganadera y la duración del pastoreo.

View publication stats