

Capítulo XLIII

La tripanotolerancia, condición estratégica en biotecnología para la sustentabilidad de la producción ganadera Doble Propósito

**Rita Tamasaukas
Jazmín Florio-Luis**

La tripanotolerancia está asociada con la capacidad de controlar y de reducir la parasitemia (nivel de parásitos en sangre), estando a su vez vinculada a la diferencia de respuesta inmunológica de las distintas razas o grupos raciales (Murray *et al.*, 1983).

Es un carácter de importancia, pues aunque no elimina la transmisión del parásito, disminuye considerablemente la prevalencia del mismo en zonas endémicas, lo cual es muy deseable, vista las implicaciones económicas de esta hemoparasitosis sobre la producción y productividad de los rebaños, además del bajo costo de implementar esta estrategia biotecnológica, como control a una de las enfermedades de mayor importancia en la región y complementar la selección y programas de cruzamiento que se vienen realizando a nivel de productores e instituciones públicas y privadas.

Diversos estudios han encontrado diferencias significativas en la susceptibilidad y productividad en razas bovinas expuestas a *Trypanosoma*, destacándose el cebú (*Bos indicus*) como bovino tripanosusceptible; mientras que bovinos de la raza N'Dama y Shorthorn del África Occidental como tripanotolerantes. No obstante, según algunos autores se ha obtenido un comportamiento variable a la tripanotolerancia en diversas razas *Bos indicus* africanas. Estos autores también indican que, los cruces exóticos (aquellos con razas europeas) no podían ser mantenidas en áreas de producción con bajo riesgo de *Trypanosoma*, sin tener que utilizar manejo sanitario preventivo y curativo.

Por ello, la tripanotolerancia es una estrategia de importante desarrollo en los países africanos para rescatar de la extinción los genes que codifican para esta condición, por lo que viene a ser una de las medidas más promisorias para el control de la tripanosomosis, que presenta una prevalencia promedio de 14% y que es la principal limitante de la producción bovina, sobre todo en las regiones que comprende la zona sub-tropical de la mosca tsé-tsé.

La heredabilidad de este carácter ha sido bien estudiada en el continente africano, estableciéndose técnicas para la caracterización fenotípica mediante diversos métodos de observación: determinación del hematocrito, valores hemáticos, transferrinas, grupo sanguíneo, tipificación por valores hematológicos, modulación a la infección y estudios de genética molecular, entre otros. La trypanotolerancia presenta un carácter dominante y de transmisibilidad a la progenie (Grisat *et al.*, 2002 y Brunner *et al.*, 2003). Por esa razón, estos animales pueden ser utilizados como mejoradores del rebaño, al ser seleccionados para la reproducción y de esta manera, garantizar que los hijos e hijas de expresen esta condición.

La mayor frecuencia de animales positivos a *Trypanosoma vivax* se encuentra en animales de razas importadas, principalmente Holstein, Pardo Suizo, y otras de origen *indicus*. Esto puede atribuirse a que son animales altamente susceptibles y a la pérdida por los cruzamientos de la condición de tripanotolerancia, como ha sido evidenciado en los países africanos (Tamasaukas *et al.*, 2010).

En búfalos de agua se ha descrito este carácter de tripanotolerancia al observar acción trypanolítica en sueros de búfalos, correlacionándola con una actividad de la enzima xantino-oxidasa con incremento de la generación de H_2O_2 por esta enzima durante el catabolismo de la hipoxantina y de la xantina, vía disminución de actividad de la catalasa sérica y por respuestas inmunológicas por anticuerpos glicoproteicos VSG-específicos, así como se ha detectado actividad trypanocida no específica en sueros no diluidos en búfalos de agua.

En tanto, otros autores señalan que los búfalos trypanotolerantes son más eficientes en controlar la enfermedad que los bovinos que expresan dicha condición, en vista de los años que existen en el mundo, siendo razas más antiguas que los bovinos, los cuales han sido seleccionados en forma natural para este carácter.

Una condición para realizar la identificación de animales trypanotolerantes y trypanosusceptibles es la valoración del reto parasitario al cual los animales están expuestos en condiciones naturales. Por ello, para conocer la prevalencia de la trypanosomosis bovina por *T. vivax* en Venezuela, durante la última década, se han venido detectando valores de 20,8 al 57,8% por exámenes serológicos e infecciones activas de 1 a 3,9% por exámenes parasitológicos directos (Tamasaukas *et al.*, 2010).

En los Llanos Centrales, por primera vez en Venezuela y América, se inicia con éxito, los estudios con la identificación y caracterización de tipos bovinos trypanotolerantes (TT) y trypanosusceptibles (TS) a *T. vivax* en base a marcadores fenotípicos: clínicos, parasitológicos, hematológicos, serológicos e inmunológicos y su asociación con el tamaño de los animales. Se identificaron además, tres tipos de animales: pequeños (41,58%), medianos (26,67%) y grandes (29,75%), con 85,57% de TT y 14,3% de TS. El 45,91% resultó TT y 7,14% TS en pequeños y medianos y 11,2% de TT y 2,04% de TS en grandes (Agudo *et al.*, 2009).

BIOTECNOLOGÍAS APLICABLES A LA IDENTIFICACIÓN DE TRYPANOTOLERANCIA

En relación a la tripanotolerancia, se destaca que los beneficios de realizar mejora genética a través del uso de marcadores moleculares para esta condición produ-

ciría beneficios económicos de US \$ 281 millones versus US \$ 32 millones de evaluación y selección en campo de los animales que presentan la enfermedad. Eso es debido a que con el uso de marcadores moleculares se prevé el poder evitar a futuro la enfermedad mediante la identificación de bovinos resistentes o los tolerantes y por ende su selección como padres futuros; de esa forma, se lograría una disminución notable en mortalidad por causa de la enfermedad, costos en el manejo sanitario preventivo y curativo y pérdidas productivas y reproductivas por causa de esta enfermedad (Bishop *et al.*, 2002).

Para identificar genes asociados a la susceptibilidad o resistencia a enfermedades con especial interés en la tripanotolerancia, se buscan cambios en el ADN o regiones cromosómicas asociadas. Esto se logra a través del mapeo (localización) e identificación de regiones del genoma que estarían asociadas con la susceptibilidad/resistencia a una determinada enfermedad infecciosa. Este rastreo se hace usualmente a través de microsatélites (secuencias repetitivas en tándem) distribuidos a lo largo del cromosoma o de todo el genoma (Hill, 1998; Thursz, 2000; Grisat *et al.*, 2002 y Brunner *et al.*, 2003). Otra estrategia es la selección y estudio de genes candidatos, en base a la asociación de los genotipos del gen candidato con el carácter estudiado.

La resistencia genética es un rasgo multigénico, es decir determinado por muchos genes, entre los cuales se encuentran los que codifican parte del sistema inmune. La diversidad de las proteínas codificadas en el CMH (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) se debe al polimorfismo de los genes que se encuentran en este complejo. Esta diversidad genética sería la responsable de la variación genotípica en la resistencia o susceptibilidad a enfermedades infecciosas. Los loci del CMH desempeñan un rol central en la respuesta inmune, por lo que constituyen genes candidatos para el estudio de asociación entre marcadores genéticos y resistencia/ susceptibilidad a enfermedades infecciosas (Sayers *et al.*, 2005; Díaz *et al.*, 2005).

Determinar la base genética de la tripanotolerancia en ganadería bovina es una tarea compleja y costosa debido a su caracterización fenotípica en base a los criterios: clínico (aspecto de las mucosas, tiempo de perfusión y condición corporal, datos aportados por la ficha clínica validada), hematocrito, parasitemia, marcadores bioquímicos (hemoglobina, albúmina, transferrinas, grupo sanguíneo), serológicos (determinación de la seroprevalencia por Elisa indirecta, Ac-ELISA), marcadores enzimáticos e inmunológico (determinación de la presencia o no de complejos inmunes aplicando la técnica de fijación de complemento, corroborada por electroforesis y densimetría); así como el tiempo transcurrido entre generaciones y su posterior evaluación de marcadores moleculares específicamente.

Los proyectos en el área de biotecnología abarcan el proceso de identificación y caracterización del tipo animal tripanotolerante mediante el uso de las técnicas más efectivas para su diagnóstico, como lo son ELISAs apoyados con PCR, con la validación regional y certificación internacional, según las normas de la Organización Internacional para la Sanidad Animal (OIE, 2005).

En base a un estudio de marcadores moleculares en 477 bovinos para los 29 autosomas, reportaron que 15 cromosomas tuvieron efecto sobre la tripanotolerancia, siendo de estos 7 haplotipos cromosómicos de origen N'Dama (BTA2, -7,-14,-22,-24,-26 y -27) y dos haplotipos cromosómicos de origen Boran (BTA 17 y -20) siendo asociados con efectos

positivos sobre la tripanotolerancia. Los cromosomas BTA4, -23, -25 y -29) mostraron efectos significativos debido a sobredominancia. De igual manera este estudio obtuvo presencia de QTL para tripanotolerancia en la descendencia de los bovinos N'Dama, así como para la descendencia F1 entre la raza N'Dama y Boran. De igual manera, se determinó similitud entre el cromosoma BTA 7 en bovinos tripanotolerantes y la región específica en los ratones tripanotolerantes (Hannotte *et al.*, 2002).

Entre los avances en la investigación para la evaluación de estrategias biotecnológicas de genética molecular, como los marcadores moleculares para la identificación de QTL's en la determinación de la tripanotolerancia en animales DP para su inclusión como hembras y machos mejoradores del rebaño doble propósito en los llanos centrales, estudios derivados de la caracterización de los marcadores fenotípicos (hemáticos, clínicos, parasitológicos, bioquímicos, inmunoserológicos e identificación de tipo animal por caracteres zoométricos) muestran resultados muy alentadores no solo para el control de la trypanosomosis, sino también para su utilización en las estrategias de manejo reproductivo y mejoramiento animal genético (Agudo *et al.*, 2009) sobre la identificación de tipo animal tripanotolerante y el desarrollo de los estuches de ELISA para el diagnóstico de la trypanosomosis bovina por *T. vivax* han sido adelantados en el marco de diversos proyectos en Venezuela, entre ellos destaca la tesis doctoral de Florio-Luis (2011) sobre la utilización de microsátélites para la identificación de QTL's asociados a tripanotolerancia en bovinos y búfalos de razas puras y mestizos en diversas zonas agroecológicas del país.

CONCLUSIONES

La Tripanotolerancia es una condición de base genética que posibilita la identificación y caracterización fenotípica y molecular de animales portadores de los genes que codifican para aquella. Esta técnica sería de utilidad para establecer estrategias de mejoramiento genético de las razas doble propósito en Venezuela, y así derivar programas de reproducción y selección sustentables con énfasis en los Llanos Venezolanos; donde la Trypanosomosis sigue siendo una enfermedad de importancia económica.

Al ser seleccionados por tripanotolerancia, se avanza en el control de una enfermedad que en los llanos venezolanos es la principal limitante sanitaria, teniendo prevalencia hasta de un 50% en época de lluvias. De esta manera, se disminuye la necesidad de estar aplicando tratamientos con drogas tripanocidas, las cuales son altamente tóxicas y costosas, produciendo un animal que en condiciones normales puede controlar tanto la parasitemia como la anemia, sin la introducción de drogas, obteniendo así un animal cuyo productos (leche y carne) serán de calidad, al estar libre de drogas. De esa forma, se reduce el riesgo en salud pública por presencia de residuos de estas drogas en los productos y sub-productos.

Las técnicas de genética molecular están disponibles para su ejecución en nuestros rebaños ganaderos doble propósito, a fin de identificar genes deseables en la población bovina y bufalina, y mitigar los efectos del cambio climático, sobre las razas establecidas con menos posibilidades de soportar las inclemencias de las condiciones climáticas actuales y futuras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agudo L, Tamasaukas R, Silva A, Sánchez J, Ron J, Fernández M., Florio F, Vintimilla M., Colmenares O, Rivera S. 2009. Tipo bovino tripanotolerante y trypanosusceptible doble propósito en la región de los llanos Centrales de Venezuela. I: Identificación y caracterización fenotípica. REDVET. Rev. Electrón. Vet. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n101009.html>
- Bishop S, Jong M de, Gray D. 2002. Opportunities for incorporating genetic elements into the management of farm animal disease: Policy Issues. FAO. Background Study Paper. N° 18. 39 p.
- Brunner RM, Sanftleben H, Goldammer T, Kuhn C, Weikard R, Weikard R, Kata SR, Womack JE, Schwein M. 2003. The telomeric region of BTA18 containing a potential QTL region for health in cattle exhibits high similarity to the HSA19q region in humans small star, filled. *Genomics*, 81(3):270-8.
- Díaz S, Ripoli M, Peral-García P, Giovambattista G. 2005. Marcadores genéticos para resistencia y susceptibilidad a enfermedades infecciosas en animales domésticos. Los Loci del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC) como genes candidatos. *Annale Veterin* 25(1):40.
- Florio-Luis J. 2011. Evaluación de microsatélites para la identificación de los QTL-s que caracterizan a la tripanotolerancia en bovinos y búfalos de razas puras y mestizas de Venezuela. (Proyecto de Tesis Doctoral). Escuela Socialista de Agricultura Tropical (ESAT). Instituto Nacional de Investigaciones Agrícolas (INIA). 11pp.
- Grisat B, Coppieters W, Farnir F, Karim L, Ford C, Berzi P, Cambisano N, Mni M, Reid S, Simon P, Spelman R, Georges M, Snell R. 2002. Positional candidate cloning of a QTL in dairy cattle: identification of a missense mutation in the bovine DGAT1 gene with major effect on milk yield and composition. *Genome Res* 12 (2):222-231.
- Hanotte O, Ronin Y, Agaba M, Nilsson P, Gelhaus A, Horstmann R, Sugimoto Y, Kemp S, Gibson J, Korol A, Soller M, Teale A. 2002. Mapping of quantitative trait loci controlling trypanotolerance in a cross of tolerant West African N'Dama and susceptible East Boran cattle. *PNAS*. 100 (13): 7443 - 7448.
- Hill, A. 1998. Host genetics of infectious diseases: Old and new approaches converge. *Emerging Infectious Diseases*. 4(4): 695 - 697.
- Murray M, Trail J, Turner D, Wissocq Y. 1983. Productivity and Trypanotolerance www.ilri.org/InfoServ/Webpub/Fulldocs/LivProd/cahapter33.htm
- Oficina Internacional de Epizootias (OIE). 2005. Validación y certificación de pruebas de diagnóstico. Disponible en: http://www.oie.int/esp/normes/mmanual/a_00066.htm.
- Sayers G, Good B, Hanrahan J, Ryan M, Angles J, Sweeney T. 2005. Major Histocompatibility Complex DRB1 gene: its role in nematode resistance in Suffolk and Texel sheep breeds. *Parasitol*. 131 (3): 403.
- Tamasaukas R, Agudo-Castellanos L, Silva-Ravelo A, Florio-Luis J, Vintimilla-Tamasaukas M, Rivera-Pirela S. 2010. Hemoparasitosis en ganadería doble propósito venezolana, diagnóstico y control: una revisión. *Agron Mesoamerica* 21(1): 367.
- Thursz, M. 2000. Genetic susceptibility in infectious diseases. *Biotechnol Genet Eng Rev* 17: 253 - 264.