

# Variabilidade genética da resistência bovina ao carrapato

*Fabiane Siqueira  
Isabella Maiumi Zaidan Blecha  
Fernando Flores Cardoso*

## **INTRODUÇÃO**

Para satisfazer a demanda dos consumidores por produtos de alta qualidade e produzidos de forma sustentável em regiões tropicais, a seleção de bovinos resistentes ao carrapato *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* tem se tornado um método alternativo de controle não químico deste ectoparasita. Está bem estabelecido que a resistência à infestação por carrapatos é determinada geneticamente e ocorre devido a um conjunto complexo de respostas, no entanto, os mecanismos específicos e sua importância relativa continuam a ser objeto de discussão (Tabor et al., 2017).

Em bovinos, a manifestação da resistência ocorre em duas fases: uma chamada de resistência inata, que já está presente no animal na primeira infestação e que não depende do contato prévio do animal com o carrapato, e a resistência adquirida, formada por meio da resposta do sistema imunológico do hospedeiro após sucessivas infestações, envolvendo a imunidade humoral e celular, com prejuízo ao desenvolvimento do carrapato (Wikel, 1996). Assim, a primeira linha de defesa do hospedeiro frente à picada do carrapato é a resposta imune inata, consistindo, principalmente, em resposta inflamatória e processos hemostáticos, como vasoconstrição, ativação de fatores de coagulação sanguínea e consequente agregação plaquetária (Pereira et al., 2008).

Desta forma, a alimentação do carrapato induz uma ordem complexa de respostas imunes nos hospedeiros envolvendo a apresentação de antígenos via células apresentadoras de antígenos (APCs), células-T, células-B, anticorpos, citocinas, sistema complemento, basófilos, eosinófilos e uma variedade grande de moléculas bioativas (Brossard; Wikel, 2004). Essas interações complexas podem ser consideradas como uma balança entre a defesa do hospedeiro e as estratégias de invasão do carrapato, facilitando a alimentação e a transmissão de patógenos.

A resistência imunológica natural aos carrapatos é expressa, principalmente, sobre o estágio larval com participação de células de inflamação e substâncias por elas produzidas. A autolimpeza dos bovinos é uma das formas dessa expressão e os mastócitos e a histamina presentes no interior dos grânulos citoplasmáticos são de fundamental importância para o estabelecimento deste mecanismo (Verissimo et al., 2002). Com este comportamento, os animais tentam se livrar das larvas e ninfas de *R. (B.) microplus* lambendo o corpo, roçando-o em uma superfície áspera e/ou lançando a cauda sobre o dorso, em reação à hipersensibilidade provocada pelas secreções salivares das larvas. Quanto maior a intensidade da resposta imunológica maior será a reação edematosa exsudativa e pruriginosa (Soares et al., 2001).

A resposta imune adquirida é um sistema de defesa efetivo capaz de reconhecer e destruir invasores, além de reter em sua memória esse encontro e de contar com anticorpos para realizar esse ataque (Tizard, 2002). A resistência adquirida é um fenômeno imunológico que envolve hipersensibilidade cutânea a alguns antígenos inoculados no hospedeiro pelos carrapatos no processo de alimentação. Ela pode ser quantificada pela redução no número de carrapatos em hospedeiros resistentes, assim como em vacinados, diminuição nos pesos de carrapatos ingurgitados, prolongamento do tempo de alimentação, redução na fecundidade do carrapato com conseqüente queda do número, peso e viabilidade de ovos (Wikel; Allen, 1982; Willadsen; Jongejan, 1999).

De acordo com Soares et al. (2001), as respostas imunes desenvolvidas pelo bovino são dirigidas, essencialmente, contra os antígenos presentes na saliva dos carrapatos, os quais são inoculados no hospedeiro durante o repasto sanguíneo. Estas respostas podem ser de três tipos: a) alguns antígenos salivares com baixo peso molecular (haptenos) associam-se às proteínas da pele do hospedeiro para estimular uma resposta imune celular e, em uma exposição subsequente, estes haptenos estimulam uma reação de hipersensibilidade tardia; b) os antígenos salivares podem se ligar às células de *Langerhans* presentes na epiderme e induzir uma hipersensibilidade cutânea do tipo basofílica, associada à produção de imunoglobulina da classe G (IgG) e infiltração basofílica; c) os antígenos salivares estimulam a produção de IgE, desencadeando uma reação de hipersensibilidade do tipo I. Esta resposta induz uma severa inflamação na pele, ocorrendo prurido e dor.

### **BOS TAURUS TAURUS X BOS TAURUS INDICUS**

Apesar de relacionados a diversos fatores, como mecanismo de autolimpeza, vascularização, sexo, estação do ano, idade, espessura e coloração do pelame, comprimento do pelo, número de mastócitos na pele, condição nutricional, entre outros, os mecanismos relacionados à resistência de bovinos *Bos taurus indicus* e *Bos taurus taurus* à infestação por carrapatos ainda permanecem pouco compreendidos. Na literatura há diversos trabalhos que discutem sobre esses fatores, sendo a raça o fator que apresenta maior consenso entre os autores.

A comparação de hospedeiros suscetíveis e resistentes mostrou que reações cutâneas diferem significativamente no local da injúria. A resposta imune frequentemente desenvolve-se com influxo de basófilos, neutrófilos e eosinófilos para a derme e a epiderme que cercam o local da picada. De acordo com Allen et al. (1979), este mecanismo promove hipersensibilidade basófila cutânea caracterizada pela degranulação destas células com a liberação de histamina, possivelmente inibindo a salivação e a alimentação do carrapato.

Kashino et al. (2005) avaliaram os níveis de anticorpos contra antígenos salivares de carrapatos em bovinos das raças Holandesa (suscetíveis) e Nelore (resistentes) e verificaram que, após algumas infestações, os níveis de anticorpos IgG1 e IgG2 diminuíram nos animais Holandeses, permanecendo inalterados nos animais Nelore, indicando que as infestações com carrapato suprimem a resposta humoral mediadas por anticorpos IgG em animais suscetíveis.

Bovinos resistentes têm uma capacidade maior do que os suscetíveis de reter eosinófilos no local de lesão da pele infestada por carrapatos adultos (Carvalho et al., 2010a). Supõe-se que os eosinófilos estejam envolvidos na translocação da histamina dos mastócitos para o local de fixação do carrapato, resultando em aumento do mecanismo de autolimpeza e rejeição dos carrapatos pelos bovinos (Francischetti et al., 2009). Dessa forma, o gado naturalmente resistente prejudica a capacidade de fixação e alimentação dos carrapatos, resultando na redução do número e no peso de teleóginas e no número e viabilidade de seus ovos. A resistência à infestação é dirigida contra todos os estágios parasitários do ciclo de vida do carrapato, mas parece afetar mais obviamente a fixação das larvas. Em bovinos com alto grau de imunidade protetora, até 90% das larvas podem ser rejeitadas dentro de 24 horas após a infestação (Wagland, 1979).

Constantinoiu et al. (2010) avaliaram populações de linfócitos na pele de animais *B. taurus taurus* (Holstein-Friesian) e *B. taurus indicus* (Brahman) antes e após infestação artificial com larvas de *R. (B.) microplus* e observaram que a maioria das subpopulações de células T e células CD25 + estavam presentes em número significativamente maior nos animais *B. taurus indicus* do que nos *B. taurus taurus*. De acordo com os autores, o maior número de células T, principalmente, as células T  $\gamma\delta$  (gama/delta), observado na pele dos animais resistentes antes da infestação por carrapatos, quando comparado com a pele dos animais suscetíveis pode indicar uma maior capacidade dos zebuínos de responder aos desafios cutâneos.

Embora tenham sido observados aumentos significativos em todas as subpopulações de células T em ambas as raças bovinas após a infestação artificial, as células T  $\gamma\delta$  continuaram presentes em número significativamente maior na pele de *B. Taurus indicus*, sugerindo um papel dominante para este tipo celular no mecanismo de resistência dos bovinos contra larvas de *R. (B.) microplus*. As células T  $\gamma\delta$  são um subconjunto de células T cujas funções múltiplas não são totalmente conhecidas, mas, geralmente, supõe-se que elas desempenham um papel importante na integração da imunidade inata e adquirida, formando a primeira linha de defesa contra patógenos invasores e no desenvolvimento de tumores, agindo como resposta primária ao dano ou à doença (Constantinoiu et al., 2010).

Alguns estudos têm associado os fenótipos resistentes a mecanismos imunológicos adquiridos, após a exposição dos animais a repetidas infestações. Tal fato foi observado por Wagland (1975) em rebanhos australianos das raças Brahman (*B. taurus indicus*) e Shorthorn (*B. taurus taurus*), sem contato prévio com *R. (B.) microplus* e submetidos a infestações artificiais. Neste estudo, após a primeira exposição, os dois grupos apresentaram resultados similares quanto ao número de fêmeas adultas do parasita presente no corpo dos animais. Entretanto, após quatro infestações sucessivas, bovinos Shorthorn apresentaram-se significativamente mais infestados que os bovinos Brahman. Portanto, uma das diferenças existente entre estes animais quanto à resistência ao carrapato é observada com relação ao nível da resposta imunológica, a qual é mais eficaz em *B. taurus indicus* do que em *B. taurus taurus*.

A resistência não afeta apenas a contagem de carrapatos. Segundo Marday; Gonzales (1984) as fêmeas totalmente ingurgitadas, produzidas por bovinos da raça Santa Gertrudis, apresentavam dimensões (comprimento, largura e altura) e peso menores que aquelas produzidas em animais da raça Aberdeen Angus. Mesmo depois de repetidas infestações, hospedeiros suscetíveis sempre apresentam um maior número de parasitas quando comparados aos hospedeiros resistentes (Mattioli et al., 2000).

A existência de diferenças entre as subespécies, raças e entre indivíduos de mesmo grupo racial quanto ao grau de infestação por carrapatos sugere a possibilidade da utilização de estratégias de cruzamento para aproveitar as vantagens da heterose e da complementaridade em características produtivas e de adaptação, visando ao aumento da eficiência produtiva dos rebanhos. Estudos envolvendo cruzamentos entre animais *B. taurus taurus* e *B. taurus indicus* apontam uma proporcionalidade entre a frequência de genes zebuínos e o grau de resistência dos hospedeiros (Biegelmeyer et al., 2012). Quanto maior a proporção de genética zebuína no mestiço, maior será sua resistência ao carrapato (Cardoso, 2000; Santos Jr. et al., 2000; Silva et al., 2006a).

No Brasil, trabalhos que avaliaram a resistência bovina ao carrapato *R. (B.) microplus* em diferentes grupos genéticos com diferentes proporções de genética taurina e zebuína (Teodoro et al., 1984; Veríssimo et al., 2002; Silva et al., 2010) observaram maior carga parasitária à medida que se aumentava a proporção de genes taurinos nos grupos genéticos analisados. Na Austrália, o uso de animais zebuínos resistentes e seus cruzamentos com raças europeias tem sido intensamente praticado ao longo dos anos e vários autores reforçam a vantagem genética das raças da subespécie *B. taurus indicus* e seus cruzamentos sobre as raças da subespécie *B. taurus taurus* (Prayaga, 2003; Jonsson, 2006; Prayaga et al., 2009).

Vários estudos estimaram a herdabilidade da característica de resistência ao carrapato demonstrando ampla variabilidade entre populações, com valores de baixa a alta magnitude, desde 0,09 até 0,44 (Fraga et al., 2003; Cardoso et al., 2006; Regitano et al., 2006; Silva et al., 2006b; Prayaga et al., 2009; Machado et al., 2010; Turner et al., 2010; Biegelmeyer et al., 2012). Esta grande variação nas estimativas provavelmente existe em decorrência das diferenças nos métodos de infestação (natural e artificial), nos grupos genéticos avaliados, nos modelos estatísticos e nos métodos de análise estatística empregados.

Infestações baixas de carrapatos e uso de escores em vez de contagem de carrapatos também podem resultar na redução das estimativas de herdabilidade (Prayaga et al., 2009). Outro problema observado relaciona-se ao tamanho amostral analisado em vários trabalhos, que tende a ser relativamente pequeno e insuficiente. Um dos estudos mais robustos é o de Turner et al. (2010), que analisou contagens de carrapatos de 1.960 bovinos e, neste caso, a herdabilidade estimada foi de 37%. Em contraste, Prayaga et al. (2009) utilizaram um sistema de pontuação em 900 animais e a herdabilidade estimada foi de 9%.

A resistência bovina a carrapatos é uma característica extremamente importante, pois está associada à produtividade e bem-estar animal em regiões endêmicas de carrapatos. A ocorrência de variação genética significativa entre diferentes raças de bovinos indica a possibilidade de ganhos genéticos pela seleção de animais resistentes e o uso desta ferramenta como estratégia auxiliar no controle efetivo deste ectoparasita. Assim, a obtenção de diferenças esperadas na progênie (DEPs) para resistência e sua utilização como critério de seleção, juntamente com outras características de importância econômica, poderá contribuir para aumentar a eficiência dos sistemas de produção.

Dessa forma, segundo Alencar et al. (2005) quando as condições ambientais são favoráveis ao desenvolvimento do carrapato é de fundamental importância para o sistema produtivo o uso de genótipos resistentes. Cabe ressaltar que, quando tal abordagem for utilizada, deve-se levar em conta o fato de que, devido à sua natureza aparentemente poligênica, podem existir correlações desfavoráveis entre a resistência ao carrapato e outras características economicamente importantes (Mapholi et al., 2016). Entretanto, em um estudo com as raças Hereford e Braford, foi demonstrado que as contagens de carrapato, em geral, não eram geneticamente relacionadas com as características de crescimento, escores visuais e circunferência escrotal, tendo os autores sugerido que o uso de índices de seleção para melhoria simultânea das características de resistência ao carrapato seria crescimento em diferentes idades e fertilidade (Biegelmeyer et al., 2017).

## MARCADORES GENÉTICOS

Diversos estudos foram realizados visando à identificação de marcadores genéticos associados com a resistência bovina à infestação por carrapatos. Dessa forma, abordagens foram utilizadas empregando métodos imunológicos (Stear et al., 1989; 1990); análises baseadas em proteínas, nas quais os resultados confirmaram que a diferença na concentração sérica de algumas proteínas (como haptoglobulina e transferrina) poderia ser potencialmente usada como biomarcadores para monitorar o nível de infestação por carrapatos (Carvalho et al., 2008); análises de sequências ou genótipos de genes candidatos (Acosta-Rodríguez et al., 2005; Martínez et al., 2006; Untalan et al., 2007); detecção genômica de regiões que controlam características quantitativas (*Quantitative Trait Loci* - QTL) usando marcadores do tipo SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*) ou microssatélites (*Simple Sequence Repeats* – SSRs) (Gasparin et al., 2007; Regitano et al., 2008; Prayaga et al., 2009; Machado et al., 2010; Porto Neto et al., 2010a; 2011b; Turner et al., 2010; Cardoso et al., 2015; Mapholi et al., 2016; Sollero et al., 2017); análises de expressão gênica (Wang et al., 2007; Piper et al., 2008; Franzin et al., 2017; Blecha, 2018) e meta-análise de dados de associação genômica e de transcriptoma relacionados com infestação por carrapatos (Porto Neto et al., 2010b).

Entre os genes mais estudados do sistema imunológico e associados à resistência dos hospedeiros estão os genes do complexo maior de histocompatibilidade (*Major Histocompatibility Complex* – MHC) ou sistema BoLA (*Bovine Lymphocyte Antigen*). Localizados no cromossomo 23, estes genes codificam glicoproteínas de superfície celular que atuam como receptores nas células apresentadoras de antígenos, acoplando e apresentando peptídeos antigênicos para os linfócitos T, responsáveis pelo início da resposta imune. Desta forma, variações nos genes de classe I e II deste complexo podem influenciar a capacidade imune dos animais e os mecanismos de resistência do hospedeiro (Biegelmeyer et al., 2012).

Associações significativas entre alelos microssatélites ou PCR-RFLP (*Polymerase Chain Reaction* – *Restriction Fragment Length Polymorphism*) e resistência bovina ao carrapato foram observadas nos alelos BoLA-DRB3.2 (Martínez et al., 2006), DRB1 e DRB3 (Untalan et al., 2007) e DRB1 e DRBP1 (Acosta-Rodríguez et al., 2005). Estes resultados confirmam que o MHC contribui efetivamente para a variação genética da resistência em bovinos, no entanto, ainda não foi identificado um genótipo único e consistente de qualquer gene deste complexo que esteja associado com alta ou baixa resistência a carrapatos entre diferentes raças e sistemas de produção (Tabor et al., 2017).

Análises de ligação foram utilizadas para identificação de QTLs associados à característica de resistência ao carrapato durante as estações seca e chuvosa, em uma família F2 de referência (Holandês x Gir) desenvolvida na Embrapa Gado de Leite em Minas Gerais no período de 1999 a 2005, utilizando 23 microssatélites (Gasparin et al., 2007) e 180 microssatélites (Regitano et al., 2008; Machado et al., 2010). Associações significativas foram encontradas nos cromossomos 4, 5, 11, 18, 23 e 27 na estação chuvosa e três QTLs nos cromossomos 2, 7, 10 e 14 foram identificados na estação seca, indicando interação genótipo X ambiente para esta característica. No total, os QTLs mapeados nesta família explicaram 13,1% da variação fenotípica durante a estação chuvosa e 18,4% na estação seca. Os QTLs identificados no cromossomo 23 que influenciaram a quantidade de carrapatos em ambas as estações foram localizados em uma região genômica contendo o complexo do gene BoLA (Machado et al., 2010).

Machado et al. (2010) também mapearam os QTLs encontrados nos cromossomos 10 e 11, reduzindo o intervalo de confiança associado a estes QTLs. No entanto, os resultados não foram suficientemente precisos para identificar um potencial gene candidato associado à suscetibilidade ou resistência do hospedeiro aos carrapatos devido ao grande tamanho das regiões dos QTLs.

Estudos de associação genômica ampla (*Genome-Wide Association Studies* - GWAS) é outra estratégia que tem sido usada para detectar evidências de associação com resistência bovina ao carrapato por todo o genoma. De acordo com Barendse (2007) e Turner et al. (2010), várias regiões genômicas foram identificadas em mais de 13 cromossomos usando *chip* de marcadores do tipo SNP contendo 10.000 marcadores em seis diferentes raças compostas de gado de leite e encontraram baixa correlação entre os efeitos alélicos para a composição do leite e a quantidade de carrapatos, sugerindo que a seleção baseada nos marcadores analisados não causaria uma resposta indesejável nas características do leite. Entretanto, a maioria desses marcadores explicou apenas uma pequena proporção da variação fenotípica, ao redor de 1%.

Apesar dos desafios da abordagem genômica para identificar mecanismos ou marcadores moleculares associados com a característica de resistência bovina a carrapatos, alguns estudos permitiram a identificação da variação alélica em genes que, provavelmente, influenciam essa característica. O gene *ELTD1* (EGF, *latrofilin and seven transmembrane domain containing 1*) foi identificado a partir de GWAS em vacas leiteiras e de corte (Prayaga et al., 2009; Turner et al., 2010). Sua associação com o fenótipo de resistência do hospedeiro foi confirmada, mas seu efeito foi limitado a menos de 1% da variação fenotípica total da característica (Porto Neto et al., 2011b). Da mesma forma, haplótipos que incluíram o gene *ITGA11* (*integrin alpha 11*) foram significativamente associados com a quantidade de carrapatos e explicou cerca de 1,5% da variação na característica (Tabor et al., 2017).

Estudos que analisam os perfis de expressão gênica obtidos após o desafio de infestações artificiais de *R. (B.) microplus* em bovinos resistentes versus suscetíveis prometem um método alternativo de identificação de genes candidatos. Wang et al. (2007), utilizando cDNA *microarrays*, descrevem 66 genes com expressão diferencial em pele desafiada por carrapatos em bovinos da raça Adaptaur resistente versus suscetível. Entre esses genes, os genes do colágeno tipo I, III e V apresentaram maior expressão em animais resistentes do que em animais suscetíveis, e os genes que codificam queratina foram mais suprimidos após o desafio em animais suscetíveis do que em animais resistentes. Esses resultados sugerem que parte da variação genética da resistência pode ser explicada por genes relacionados à estrutura da pele.

Kashino et al. (2005) e Piper et al. (2009) analisaram perfis de expressão gênica de leucócitos do sangue periférico (PBL) e observaram que hospedeiros resistentes são mais propensos a desenvolver uma resposta estável mediada por células T contra *R. (B.) microplus* do que os suscetíveis. Além disso, bovinos suscetíveis demonstraram perfis de expressão celular e gênica consistentes com respostas inatas e inflamatórias à infestação por carrapatos. Em bovinos suscetíveis são ativados genes envolvidos em respostas inflamatórias, e outras respostas imunológicas importantes, que conferem potencial para o desenvolvimento de maiores respostas pró-inflamatórias quando comparados com animais resistentes.

Piper et al. (2010) em estudos de expressão gênica em pele retirada de sítios de fixação de larvas demonstraram que citocinas, quimiocinas e fatores do complemento foram diferencialmente expressos entre a pele de animais que nunca tiveram contato com o carrapato e a pele infestada em bovinos Holstein-Friesian suscetíveis. Os autores verificaram também que os transcritos de imunoglobulina foram diferencialmente expressos em pele infestada de Holstein-Friesian em comparação com bovinos resistentes da raça Brahman. Portanto, a patologia crônica estabelecida em *B. taurus taurus* pode facilitar o processo de alimentação do carrapato.

Em outro estudo envolvendo coagulação na pele de bovinos resistentes e suscetíveis infestados com *R. (B.) microplus*, os hospedeiros suscetíveis tiveram um aumento no tempo de coagulação sanguínea em comparação com a pele normal e com a pele de hospedeiros resistentes. Além disso, o fenótipo resistente do hospedeiro afeta o transcrito de genes associados a proteínas anti-hemostáticas nas glândulas salivares de *R. (B.) microplus*, com transcritos codificadores de proteínas anticoagulantes expressos em níveis mais elevados em carrapatos alimentados em hospedeiros suscetíveis em comparação com carrapatos alimentados em hospedeiros resistentes (Carvalho et al., 2010b).

Blecha (2018), com o objetivo de identificar genes diferencialmente expressos (GDEs) associados com a característica de resistência ao carrapato, utilizou a metodologia de sequenciamento de RNA em larga escala (RNA-seq) e analisou três grupos genéticos de bovinos de corte (Angus, Nelore e ½ Angus X ½ Nelore), antes e após infestação artificial com larvas de *R. (B.) microplus*. Esta análise identificou 86 GDEs para a raça Angus, 814 para os animais ½ Angus X ½ Nelore e 1.676 para Nelore. Foram identificadas 221 vias metabólicas que desempenham papéis fundamentais na resposta imune, como sistema complemento e cascata de coagulação, apresentação e processamento de antígenos, agregação plaquetária, entre outros. Desse total, 65 vias foram filtradas e significativamente enriquecidas para Angus, 24 vias filtradas e significativamente enriquecidas para Nelore e 17 vias para os animais cruzados.

A via “*Inflammatory mediator regulation of TRP (Transient receptor potential) channels*” com genes em sua maioria *down-regulated* é uma via enriquecida nas amostras dos animais do grupo Angus. Essa via está relacionada com sensação de dor, além de outros fatores. A dor resulta do processamento complexo de sinais neurais em diferentes níveis do sistema nervoso central (Patapoutian et al., 2009). Alterações na transcrição e tradução de canais TRP podem mudar o fenótipo químico dos neurônios de seu estado em condições normais para um estado alterado durante a inflamação. O efeito dessas mudanças é uma redução no limiar de dor no local do tecido inflamado (Patapoutian et al., 2009).

A bradicinina e a histamina são mediadores importantes da dor (Clark, 1979). A bradicinina é uma substância promotora de edema, que, por sua vez, pode ser um componente significativo na rejeição de carrapatos pelos bovinos (Ribeiro, 1989; Tanaka et al., 1999). A

dor e a irritação podem ser suprimidas por uma dipeptidil-carboxi-peptidase que desativa a bradicinina e por uma proteína que se liga à histamina (Paesen et al., 1999), ao inativar o mediador de dor, a geração de dor é evitada juntamente com a tendência de coceira e fricção, o que poderia levar à remoção dos parasitas. Essa supressão da dor pode estar ocorrendo nos animais do grupo Angus e, dessa forma, os carrapatos conseguem maior sucesso na alimentação (Blecha, 2018).

Outra via interessante para resposta imune e relatada por Blecha (2018) como *down-regulated* para os animais da raça Angus e *up-regulated* para bovinos cruzados é a “*Chemokine signaling pathway*”, pois uma resposta imune inflamatória eficaz requer primeiro o recrutamento de células para o local da inflamação e, em seguida, sua ativação e regulação. As quimiocinas são pequenos peptídeos quimioatrativos que fornecem pistas direcionais para o tráfego celular. As quimiocinas podem influenciar tanto a fase inata quanto a resposta adquirida, portanto, são vitais para a resposta protetora do hospedeiro (Wong; Fish, 2003).

A ativação da via “*Complement and coagulation cascades*” também foi observada por Blecha (2018) como uma via enriquecida entre animais dos grupos genéticos Nelore e cruzados. O sistema complemento está envolvido no desenvolvimento da imunidade pelo hospedeiro contra o carrapato. Ele é constituído por um grande número de proteínas plasmáticas distintas que reagem umas com as outras para opsonizar os patógenos e induzem uma série de respostas inflamatórias que ajudam a combater a infecção. Já o sistema de coagulação do sangue é um exemplo de enzimas ativadas em cascata. Nesse caso, uma pequena lesão na parede dos vasos sanguíneos leva ao desenvolvimento de um grande trombo (Janeway Jr. et al., 2001), dificultando, assim, o sucesso na alimentação do carrapato.

Diversos estudos analisaram transcriptomas em pele de bovinos e identificaram o envolvimento da cascata do complemento tanto em hospedeiros resistentes quanto em suscetíveis (Wang et al., 2007; Piper et al., 2010; Carvalho et al., 2014). O fato dessa via estar *up-regulated* em animais da raça Nelore e em bovinos cruzados pode indicar que esses animais são mais eficientes em induzir respostas inflamatórias que ajudam a combater a infecção ocasionada pelo carrapato (Blecha, 2018).

De acordo com os genes e vias metabólicas encontradas por Blecha (2018), os animais cruzados parecem compartilhar mais mecanismos de defesa contra o carrapato com a raça Nelore do que com a raça Angus. Esses resultados são extremamente importantes, pois os animais meio sangue Angus x Nelore criados em ambiente tropical agregam valor ao mercado da pecuária por possuírem a rusticidade do zebu com qualidade de carne e o aumento de produtividade do gado taurino.

As informações que forem obtidas a partir da identificação de genes candidatos associados à resistência bovina ao carrapato, poderão ser usadas em programas de melhoramento genético, contribuindo, assim, para a seleção de animais resistentes e para sistemas de cruzamentos direcionados.

## **SELEÇÃO GENÔMICA**

O procedimento tradicional utilizado pelos programas de melhoramento para estimar o valor genético da maioria das características de interesse econômico tem consistentemente gerado ganhos genéticos anuais não só no Brasil, mas no mundo todo. Geralmente, a avaliação genética é feita por métodos quantitativos convencionais, a partir das informações

fenotípicas obtidas de cada indivíduo e de todos os seus parentes, interligadas por meio de uma matriz de parentesco nas equações de modelos mistos (Henderson, 1975).

Os resultados são disponibilizados na forma de DEP, que é a metade do valor genético predito e representa o desvio esperado da média dos filhos de um dado indivíduo para uma característica em relação à base genética da população avaliada. Quanto mais precisa for a DEP, maior será o progresso genético obtido ao se utilizar essas informações na seleção. Além disso, quanto mais precoce for a obtenção de DEPs, mais rápido se dará o avanço genético de um rebanho ou de uma população por unidade de tempo, como resultado do uso mais intenso de animais jovens na reprodução.

Até recentemente, a incorporação de informações de marcadores moleculares em programas de melhoramento genético baseava-se na utilização de alguns poucos marcadores e, salvo algumas raras exceções, não apresentava ganhos adicionais significativos aos já obtidos pela seleção tradicional. Isso se deve ao fato de que, geralmente, as características de importância econômica são controladas por muitos genes e, portanto, a informação destes poucos marcadores explicava somente uma pequena parcela das diferenças genéticas observadas entre os animais. Nos últimos anos, inovações que ocorreram no desenvolvimento de tecnologias de sequenciamento de DNA e de genotipagem de marcadores moleculares do tipo SNP, viabilizaram a implementação de métodos de seleção assistida por marcadores em escala genômica (Meuwissen et al., 2001).

Considerando que a identificação de genótipos de resistência bovina a ectoparasitas por meio de métodos quantitativos convencionais depende da exposição prévia dos animais a infestações, o que pode acarretar prejuízos aos animais candidatos à seleção, a seleção genômica para resistência se mostra como uma poderosa ferramenta auxiliar aos atuais programas de melhoramento, pois possibilita antecipar a escolha de genótipos superiores, sem a necessidade de exposição dos animais aos carrapatos.

Atualmente, para bovinos, estão disponíveis no mercado diversos *chips* de média e alta densidade para a genotipagem de marcadores do tipo SNP, podendo ter centenas de milhares de marcadores como, por exemplo, *High Density Bovine Bead Chip Array* com 777.962 marcadores; *Axiom Genome Wide BOS 1 Array*, com 648.874; *GGP Bovine 50K* com 50.000; *GGP Bovine LD Array* com 26.000; Clarifide Leite e Clarifide Nelore 2.0 com 12.000, entre outros. A utilização destes *chips* permite investigar todo o genoma em busca das variações que estão associadas com diferenças de desempenho dos animais e, a partir destas informações, estimar valores genéticos genômicos (VGG), os quais têm proporcionado ganhos em acurácia, redução do intervalo de gerações e correção de erros nos dados de pedigree.

Para a implementação da seleção genômica, basicamente, três etapas principais são necessárias. A primeira é a genotipagem de uma população de referência ou de treinamento por meio de conjuntos de SNPs em média e/ou alta densidade e posterior estimativa dos efeitos dos marcadores. Entende-se por população de referência ou de treinamento uma população formada por indivíduos que devem ser todos genotipados para um grande número de marcadores e ter seus fenótipos avaliados para as características fenotípicas de interesse. Nessa população são descobertos os marcadores que explicam as regiões que controlam essas características, bem como são estimados os seus efeitos. A segunda etapa é a validação dos efeitos estimados em um grupo de animais que não pertence à população referência. A etapa final é a predição dos valores genéticos de indivíduos candidatos à seleção, baseados nos genótipos dos marcadores e nos efeitos estimados (Hayes et al., 2009).

Em bovinos de leite, a seleção genômica vem sendo utilizada com sucesso para avaliação genética de algumas características produtivas em países como Estados Unidos, Canadá, Holanda e Nova Zelândia. No Brasil, para as raças Girolando e Gir a genômica também já é realidade. Os primeiros resultados de avaliações genômicas para a raça Girolando foram divulgados em junho de 2017 com o lançamento do primeiro sumário genômico e para a raça Gir em abril de 2018.

Em gado de corte, no geral, as predições genômicas ainda têm sido geradas com baixa acurácia, limitando, assim, os seus benefícios. O maior desafio para a implementação da seleção genômica em gado de corte tem sido a estruturação de uma população de referência suficientemente grande para garantir altas acurácias nas predições das DEPs genômicas. Assim, a adoção eficaz da tecnologia genômica requer a existência de bancos de dados bem estruturados, compostos por informações genealógicas, fenotípicas e genotípicas coletadas em grande número de indivíduos.

No Brasil, a fenotipagem para a característica de resistência ao carrapato ao sobreano vem sendo utilizada nas raças Hereford e Braford desde 2001 como critério de seleção dos rebanhos da Conexão Delta G, uma associação de criadores com fazendas em sete estados do país (Bahia, Goiás, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Paraná, Rio Grande do Sul e São Paulo) (Cardoso et al., 2006).

A utilização das informações de marcadores moleculares nessas raças permitiu aumentar a herança genética estimada da característica de resistência, passando dos 20%, tipicamente encontrados quando se usam somente informações de pedigree e dados de contagens, para 29% com o uso das informações genotípicas (Cardoso et al., 2011).

Um dos resultados mais relevantes desse trabalho foram as primeiras avaliações genômicas de touros das raças Hereford e Braford (Cardoso et al., 2012), tornando disponível aos criadores a DEPG (DEP Genômica). A partir destes resultados, os produtores podem praticar a escolha de touros-pais para serem usados no melhoramento dos seus plantéis via inseminação artificial com o auxílio de informações genotípicas associadas às informações fenotípicas e de pedigree obtidas do banco de dados histórico dos criadores participantes deste projeto.

Cardoso et al. (2015) avaliaram a utilidade da predição genômica como ferramenta para selecionar bovinos das raças Braford e Hereford resistentes a carrapatos por meio da análise de diferentes métodos de avaliação genômica usando 10.673 contagens de carrapatos obtidas de 3.435 animais Braford e 928 de animais Hereford participantes do programa de melhoramento genético da Conexão Delta G. Um subconjunto de 2.803 amostras de animais Braford e 652 de Hereford foram genotipadas e 41.045 marcadores permaneceram após o controle de qualidade. Com os resultados obtidos, os autores concluíram que as avaliações genômicas podem ser usadas como uma ferramenta prática para melhorar a resistência genética de bovinos da raça Braford a carrapatos e para o desenvolvimento de linhagens resistentes. Entretanto, para a raça Hereford, a população de treinamento precisa ser aumentada antes que a seleção genômica possa ser aplicada com segurança para seleção de indivíduos resistentes ao carrapato.

Com os objetivos de identificar segmentos genômicos e SNPs associados com a característica de resistência a carrapatos nas raças Hereford e Braford, Sollero et al. (2017) estimaram o desempenho preditivo de um painel de SNPs de densidade muito baixa e o compararam com os resultados obtidos com um conjunto de dados de genotipagem contendo 41.045 marcadores em 3.455 animais criados no sul do Brasil, sendo 2.803 Braford e 652 Hereford (Cardoso et al., 2015).

Para estimar o efeito combinado de uma região genômica potencialmente associada à QTLs, 2.519 janelas não-sobrepostas de 1 Mb foram definidas, com as 48 principais janelas incluindo 914 SNPs e explicando mais de 20% da variância genética estimada para resistência ao carrapato. Posteriormente, os SNPs mais informativos foram selecionados com base em parâmetros bayesianos, desequilíbrio de ligação e frequência do alelo menor para propor um painel de tag-SNPs contendo 58 marcadores. Alguns desses tag-SNPs são mapeados próximos ou dentro de genes e pseudogenes que são funcionalmente relacionados à resistência ao carrapato. A capacidade de predição deste painel foi investigada por validação cruzada usando *K-means*, agrupamento aleatório e um modelo bayesiano (Bayes A) para prever valores genômicos diretos. As acurácias dessas validações cruzadas foram de  $0,27 \pm 0,09$  e  $0,30 \pm 0,09$  para os grupos *K-means* e agrupamento aleatório, respectivamente, comparados aos respectivos valores de  $0,37 \pm 0,08$  e  $0,43 \pm 0,08$  quando foram usados todos os 41.045 SNPs (Sollero et al., 2017).

Os autores concluíram que parâmetros bayesianos podem ser usados para selecionar tag-SNPs visando à obtenção de um painel de densidade muito baixa, que incluirá SNPs potencialmente associados com genes funcionais. Esta estratégia pode ser útil para aplicação da seleção genômica com boa relação custo-benefício, quando uma ou algumas características complexas são de interesse (Sollero et al., 2017).

Para a seleção de animais jovens, o modelo proposto para as raças Braford e Hereford prevê que o criador ou sua associação contratem os serviços de genotipagem e de predição genômica e recebam a informação dos genótipos de todos os marcadores para os indivíduos testados e dos valores genéticos calculados utilizando a informação desses marcadores. Assim, os produtores, além de selecionar os animais superiores, poderão futuramente incorporar essas informações nos programas de melhoramento de que participam e validar a associação desses marcadores com características incluídas nos seus programas de seleção.

As ferramentas genômicas desenvolvidas, uma vez incorporadas aos programas de seleção nacionais e internacionais, servirão para desenvolver linhagens de bovinos mais resistentes ao carrapato, as quais serão capazes de produzir carne de qualidade com menor uso de insumos em regiões de prevalência desse ectoparasita.

Outras raças também poderão se beneficiar com o uso da seleção genômica para a resistência ao *R. (B.) microplus* se forem avaliadas em programas de seleção, pois o controle do carrapato com a utilização de animal resistente é a forma mais eficaz (controle efetivo da população de carrapatos), econômica (diminuição dos gastos com carrapaticida, da perda de produtividade ou do aumento de mortalidade) e ecológica (redução da contaminação do homem, animais, meio ambiente e produtos de origem animal) que existe para controlar o carrapato do boi.

## CONCLUSÃO

Os diferentes níveis de suscetibilidade observados em bovinos com relação ao carrapato *R. (B.) microplus* indicam que existem diferenças nos mecanismos imunológicos desenvolvidos pelos hospedeiros em resposta a este ectoparasita. O entendimento da variação genética e dos mecanismos fisiológicos que levam a essas diferenças fenotípicas é de extrema importância para o desenvolvimento de métodos complementares de controle, como aumento da resistência genética dos rebanhos e descoberta de novos antígenos com capacidade imunoprotetora e que apresentem maior eficácia quando comparados com a vacina GAVAC.

A seleção genômica para esta característica permitirá a identificação dos indivíduos geneticamente superiores, eliminando a necessidade de exposição dos animais ao parasitismo e possibilitando a classificação destes quando ainda jovens. Esta classificação individual com base na avaliação direta do genótipo aumentará a acurácia das estimativas dos valores genéticos, contornando, assim, os efeitos exercidos pelo ambiente sobre os fenótipos de resistência.

## Referências

- ACOSTA-RODRÍGUEZ, R.; ALONSO-MORALES, R.; BALLADARES, S.; FLORES-AGUILAR, H.; GARCIA-VAZQUEZ, Z.; GORODEZKY, C. Analysis of BoLA class II microsatellites in cattle infested with *Boophilus microplus* ticks: class II is probably associated with susceptibility. **Veterinary Parasitology**, v. 127, 2005. 313-321 p.
- ALENCAR, M. M.; FRAGA, A. B.; SILVA, A. M. Adaptação de genótipos a ambientes tropicais: resistência à mosca-dos-chifres (*Haematobia irritans*, Linnaeus) e ao carrapato (*Boophilus microplus*, Canestrini) em diferentes genótipos bovinos. **Agrociência**, v. 9, 2005. 579-585 p.
- ALLEN, J. R.; KHALIL, H. M.; GRAHAM, J. E. The location of tick salivary antigens, complement and immunoglobulin in the skin of guinea-pigs infested with *Dermacentor andersoni* larvae. **Immunology**, v. 38, 1979. 467-472 p.
- BARENDSE, W. Assessing tick resistance in a bovine animal for selecting cattle for tick resistance by providing a nucleic acid from the bovine animal and assaying for the occurrence of a single nucleotide polymorphism (SNP). Patent Number: WO2007051248-A1, 2007.
- BIEGELMEYER, P.; NIZOLI, L. Q.; CARDOSO, F. F.; DIONELLO, N. J. L. Aspectos da resistência de bovinos ao carrapato *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. **Archivos de Zootecnia**, v. 61 (R), 2012. 1-11 p.
- BIEGELMEYER, P., C. C. GULIAS-GOMES, V. M. ROSO, N. J. L. DIONELLO, AND F. F. CARDOSO. Tick resistance genetic parameters and its correlations with production traits in Hereford and Braford cattle. **Livestock Science**, v. 202, 2017. 96-100 p.
- BLECHA, I. M. Z. **Estudos de transcriptômica e imunoinformática para identificação de estratégias de controle complementar do carrapato do boi**. 108 f. Tese (Doutorado em Ciência Animal). Faculdade Federal do Mato Grosso do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, UFMS, Campo Grande, 2018.
- BROSSARD, M.; WIKEL, S. K. Tick immunobiology. **Parasitology**, v. 129, 2004. 161-176 p.
- CARDOSO, V. **Avaliação de diferentes métodos de determinação da resistência genética ao carrapato *Boophilus microplus* em bovinos de corte**. 2000. 108 f. Dissertação (Mestrado em Zootecnia). Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP Jaboticabal, 2000.
- CARDOSO, V.; FRIES, L. A.; ROSO, V. M.; BRITO, F. V. Estimates of heritability for resistance to *Boophilus microplus* tick evaluated by an alternative method in a commercial Polled Hereford x Nelore population in Brazil. In: WORLD CONGRESS ON GENETICS APPLIED TO LIVESTOCK PRODUCTION, 8., 2006, Belo Horizonte, MG. **Proceedings...** Belo Horizonte, MG, 2006.
- CARDOSO, F. F.; GOMES, C. C. G.; OLIVEIRA, M. M.; ROSO, V. M.; PICCOLI, M. L.; BRITO, F. V.; HIGA, R. H.; PAIVA, S. R.; SILVA, M. V. G. B.; REGITANO, L. C. A.; CAETANO, A. R.; AGUILAR, I. **Predição da resistência genética ao carrapato de bovinos Braford e Hereford a partir de um painel denso de marcadores moleculares**. Bagé: Embrapa Pecuária Sul, 2011. 6 p.
- CARDOSO, F. F.; YOKOO, M. J. I.; GOMES, C. C. G.; OLIVEIRA, M. M.; TEIXEIRA, B. B. M.; ROSO, V. M.; BRITO, F. V.; CAETANO, A. R.; AGUILAR, I. **Avaliação genômica de touros Hereford e Braford**. Bagé: Embrapa Pecuária Sul, 2012. 32 p.
- CARDOSO, F. F.; GOMES, C. C. G.; SOLLERO, B. P.; OLIVEIRA, M. M.; ROSO, V. M.; PICCOLI, M. L.; HIGA, R. H.; YOKOO, M. J.; CAETANO, A. R.; AGUILAR, I. Genomic prediction for tick resistance in Braford and Hereford cattle. **Journal of Animal Science**, v. 93, 2015. 2693-2705 p.
- CARVALHO, W. A.; BECHARA, G. H.; MORE, D. D.; FERREIRA, B. R.; DA SILVA, J. S.; DE MIRANDA SANTOS, I. K. *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*: distinct acute phase proteins vary during infestations according to the genetic composition of the bovine hosts, *Bos taurus* and *Bos indicus*. **Experimental Parasitology**, v. 118, 2008. 587-591 p.

- CARVALHO, W. A.; FRANZIN, A. M.; ABATEPAULO, A. R. R.; OLIVEIRA, C. J. F.; MORE, D. D.; SILVA, J. S.; FERREIRA, B. R.; SANTOS, I. K. F. M. Modulation of cutaneous inflammation induced by ticks in contrasting phenotypes of infestation in bovines. **Veterinary Parasitology**, v. 167, 2010a. 260-273 p.
- CARVALHO, W. A.; MARUYAMA, S. R.; FRANZIN, A. M.; ABATEPAULO, A. R. R.; ANDERSON, J. M.; FERREIRA, B. R.; et al. *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*: clotting time in tick-infested skin varies according to local inflammation and gene expression patterns in tick salivary glands. **Experimental Parasitology**, v. 124, 2010b. 428-435 p.
- CARVALHO, W. A.; DOMINGUES, R.; AZEVEDO PRATA, M. C.; SILVA, M. V.; OLIVEIRA, G. C.; GUIMARÃES, S. E.; et al. Microarray analysis of tick-infested skin in resistant and susceptible cattle confirms the role of inflammatory pathways in immune activation and larval rejection. **Veterinary Parasitology**, v. 205, 2014. 307-317 p.
- CLARK, W. G. Kinins and the peripheral and central nervous systems. In: **Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 25, 1979. 311-356 p.
- CONSTANTINOIU, C. C.; JACKSON, L. A.; JORGENSEN, W. K.; LEW-TABOR, A. E.; PIPER, E. K.; MAYER, D. G.; VENUS, B.; JONSSON, N. N. Local immune response against larvae of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* in *Bos taurus indicus* and *Bos taurus taurus* cattle. **Intentional Journal for Parasitology**, v. 40, 2010. 865-875 p.
- FRAGA, A. B.; ALENCAR, M. M.; FIGUEIREDO, L. A.; RAZOOK, A. G.; CYRILLO, J. N. G. Análise de fatores genéticos e ambientais que afetam a infestação de fêmeas bovinas da raça Caracu por carrapatos (*Boophilus microplus*). **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 32, n. 6, 2003. 1578-1586 p.
- FRANCISCHETTI, I. M. B.; SÁ-NUNES, A.; MANS, B. J.; SANTOS, I. M.; RIBEIRO, J. M. C. The role of saliva in tick feeding. **Frontiers in Bioscience**, v. 14, n. 6, 2009. 2051-2088 p.
- FRANZIN, A. M.; MARUYAMA, S. R.; GARCIA, G. R.; OLIVEIRA, R. P.; RIBEIRO, J. M. C.; BISHOP, R.; MAIA, A. A. M.; DANTAS MORÉ, D.; FERREIRA, B. R.; SANTOS, I. K. F. M. Immune and biochemical responses in skin differ between bovine hosts genetically susceptible and resistant to the cattle tick *Rhipicephalus microplus*. **Parasites & Vectors**, v. 10, n. 51, 2017. p. 1-24.
- GASPARIN, G.; MIYATA, M.; COUTINHO, L. L.; MARTINEZ, M. L.; TEODORO, R. L.; FURLONG, J.; MACHADO, M. A.; SILVA, M. V. G. B.; SONSTEGARD, T. S.; REGITANO, L. C. A. Mapping of quantitative trait loci controlling tick [*Rhipicephalus (Boophilus) microplus*] resistance on bovine chromosomes 5, 7 and 14. **Animal Genetics**, v. 38, 2007. 453-459 p.
- HAYES, B.J.; BOWMAN, P.J.; CHAMBERLAIN, A.J. et al. Invited review: Genomic selection in dairy cattle: progress and challenges. **Journal of Dairy Science**, v.92, n.2, 2009. 433-443 p.
- HENDERSON, C. R. Best linear unbiased estimation and prediction under a selection model. **Biometrics**, v.31, 1975. 423 p.
- JANEWAY Jr, C. A.; TRAVERS, P.; WALPORT, M.; et al. **Immunobiology: The Immune System in Health and Disease**. 5th edition. New York: Garland Science; 2001. The complement system and innate immunity. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27100/>>. Acesso em: 15 set. 2018.
- JONSSON, N. N. The productivity effects of cattle tick (*Boophilus microplus*) infestation on cattle, with particular reference to *Bos indicus* cattle and their crosses. **Veterinary Parasitology**, v. 137, 2006. 1-10 p.
- KASHINO, S. S.; RESENDE, J.; SACCO, A. M. S.; ROCHA, C.; PROENÇA, L.; CARVALHO, W. A.; FIRMINO, A. A.; QUEIROZ, R.; BENAVIDES, M.; GERSHWIN, L. J.; SANTOS, I. K. F. M. *Boophilus microplus*: the pattern of bovine immunoglobulin isotype responses to high and low tick infestations. **Experimental Parasitology**, v. 110, 2005. 12-21 p.
- MACHADO, M. A.; AZEVEDO, A. L. S.; TEODORO, R. L.; PIRES, M. A.; PEIXOTO, M. G. C. D.; FREITAS, C.; PRATA, M. C. A.; FURLONG, J.; SILVA, M. V. G. B.; GUIMARÃES, S. E. F.; REGITANO, L. C. A.; COUTINHO, L. L.; GASPARIN, G.; VERNEQUE, R. S. Genome wide scan for quantitative trait loci affecting tick resistance in cattle (*Bos taurus* x *Bos indicus*). **BMC Genomics**, v. 11, 2010. 1-11 p.
- MAPHOLI, N. O.; MAIWASHE, A.; MATIKA, O.; RIGGIO, V.; BISHOP, S. C.; MACNEIL, M. D.; et al. Genome-wide association study of tick resistance in South African Nguni cattle. **Ticks and Tick Borne Diseases**, v. 7, 2016. 487-497 p.
- MARDAY, J. A. O.; GONZALES, J. C. Efeitos das raças Santa Gertrudis e Aberdeen Angus em infestações de *B. microplus* (Canestrini, 1887): Dimensões e peso das fêmeas ingurgitadas. **Arquivos da Faculdade de Veterinária da UFRGS**, Porto Alegre, v. 12, 1984. 127-138 p.

- MARTINEZ, M. L.; MACHADO, M. A.; NASCIMENTO, C. S.; SILVA, M. V. G. B.; TEODORO, R. L.; FURLONG, J.; PRATA, M. C. A.; CAMPOS, A. L.; GUIMARÃES, M. F. M.; AZEVEDO, A. L. S.; PIRES, M. F. A.; VERNEQUE, R. S. Association of BoLA-DRB3.2 alleles with tick (*Boophilus microplus*) resistance in cattle. **Genetics and Molecular Research**, v. 5, n. 3, 2006. 513-524 p.
- MATTIOLI, R. C.; PANDEY, V.; MURRAY, M.; FITZPATRICK, J. L. Immunogenetic influences on tick resistance in African cattle with particular reference to trypanotolerant N'Dama (*Bos taurus*) and trypanosusceptible Gobra zebu (*Bos indicus*) cattle. **Acta Tropica**, v. 75, 2000. 263-277 p.
- MATTIOLI, R. C.; PANDEY, V.; MARTINEZ, M. L.; MACHADO, M. A.; NASCIMENTO, C. S.; SILVA, M. V.; TEODORO, R. L.; FURLONG, J.; PRATA, M. C.; CAMPOS, A. L.; GUIMARAES, M. F.; AZEVEDO, A. L.; PIRES, M. F.; VERNEQUE, R. S. Association of BoLA-DRB3.2 alleles with tick (*Boophilus microplus*) resistance in cattle. **Genetics Molecular Research**, v. 5, 2006. 513-524 p.
- MEUWISSEN, T. H. E.; HAYES, B. J.; GODDARD, M. E. Prediction of total genetic value using genome wide dense marker maps. **Genetics**, v. 157, 2001. 1819-1829 p.
- PAESEN, G. C.; ADAMS, P. L.; HARLOS, K.; NUTTALL, P. A.; STUART, D. I. Tick histamine-binding proteins: isolation, cloning, and three-dimensional structure. **Molecular Cell**, v. 3, 1999. 661-671 p.
- PATAPOUTIAN, A.; TATE, S.; WOOLF, C. J. Transient receptor potential channels: targeting pain at the source. **Nature Reviews Drugs Discovery**, v. 8, n. 1, 2009. 55-68 p.
- PEREIRA, M. C.; LABRUNA, M. B.; SZABÓ, M. P. J.; KLAFFKE, G. M. **Rhipicepalus (Boophilus) microplus: biologia, controle e resistência**. MedVet, São Paulo, 2008.
- PIPER, E. K.; JACKSON, L. A.; BAGNALL, N. H.; KONGSUWAN, K. K.; LEW, A. E.; JONSSON, N. N. Gene expression in the skin of *Bos taurus* and *Bos indicus* cattle infested with the cattle tick, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. **Veterinary Immunology Immunopathology**, v. 126, 2008. 110-119 p.
- PIPER, E. K.; JONSSON, N. N.; GONDRO, C.; LEW-TABOR, A. E.; MOOLHUIJZEN, P.; VANCE, M. E.; et al. Immunological profiles of *Bos taurus* and *Bos indicus* cattle infested with the cattle tick, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 16, 2009. 1074-1086 p.
- PIPER, E. K.; JACKSON, L. A.; BIELEFELDT-OHMANN, H.; GONDRO, C.; LEW-TABOR, A. E.; JONSSON, N. Tick-susceptible *Bos taurus* cattle display an increased cellular response at the site of larval *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* attachment, compared with tick-resistant *Bos indicus* cattle. **International Journal for Parasitology**, v. 40, 2010. 431-441 p.
- PORTO NETO, L. R.; BUNCH, R. J.; HARRISON, B. E.; PRAYAGA, K. C.; BARENDSE, W. Haplotypes that include the integrin alpha 11 gene are associated with tick burden in cattle. **BMC Genetics**, v. 11, 2010a. 55 p.
- PORTO NETO, L. R.; PIPER, E. K.; JONSSON, N. N.; BARENDSE, W.; GONDRO, C. Meta-analysis of genome wide association and gene expression studies to identify candidate genes for tick burden in cattle. *In: WORLD CONGRESS OF GENETICS APPLIED TO LIVESTOCK PRODUCTION*, 9., Leipzig, August 1-6). **Abstracts...** p. 0664, 2010b.
- PORTO NETO, L. R.; JONSSON, N. N.; D'OCCHIO, M. J.; BARENDSE, W. Molecular genetic approaches for identifying the basis of variation in resistance to tick infestation in cattle. **Veterinary Parasitology**, v. 180, 2011a. 165-172 p.
- PORTO NETO, L. R.; BUNCH, R.; HARRISON, B. E.; BARENDSE, W. DNA variation in the gene ELTD1 is associated with tick burden in cattle. **Animal Genetics**, v. 42, 2011b. 50-55 p.
- PRAYAGA, K. C. Evaluation of beef cattle genotypes and estimation of direct and maternal genetic effects in a tropical environment. 2. Adaptive and temperamento traits. **Australian Journal of Agricultural Research**, v. 54, 2003. 1027-1038 p.
- PRAYAGA, K. C.; CORBET, N. J.; JOHNSTON, D. J.; WOLCOTT, M. L.; FORDYCE, G.; BURROW, H. M. Genetics of adaptive traits in heifers and their relationship to growth, pubertal and carcass traits in two tropical beef cattle genotypes. **Animal Production Science**, v. 49, 2009. 413-425 p.
- REGITANO, L. C. A.; OLIVEIRA, M. C. S.; ALENCAR, M. M.; CARVALHO, M. E.; ANDRÉO, R.; MOREIRA, I. C.; NÉO, T. A.; BARIONI JR., W.; SILVA, A. M. **Avaliação da resistência de bovinos de diferentes grupos genéticos ao carrapato e à babesiose**. Embrapa Pecuária Sudeste. São Carlos, SP, 2006. 48 p.
- REGITANO, L. C. A.; IBELLI, A. M. G.; GASPARIN, G.; MIYATA, M.; AZEVEDO, A. L.; COUTINHO, L. L.; TEODORO, R. L.; MACHADO, M. A.; SILVA, M. V. G. B.; NAKATA, L. C.; ZAROS, L. G.; SONSTEGARD, T. S.; SILVA, A. M.; OLIVEIRA, M. C. S. The search for markers of tick resistance in bovines. **Developments in Biologicals**, v. 132, 2008. 225-230 p.

- RIBEIRO, J. M. Role of saliva in tick/host interactions. **Experimental and Applied Acarology**, v. 7, 1989. 15-20 p.
- SANTOS Jr., J. C. B.; FURLONG, J.; DAEMON, E. Controle do carrapato *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae) em sistemas de produção de leite da microrregião fisiográfica fluminense do grande Rio. **Ciência Rural**, v. 30, 2000. 305-311 p.
- SILVA, A. M.; ALENCAR, M. M.; REGITANO, L. C. A.; OLIVEIRA, M. C. S.; BARIONI Jr., W. Natural infestations of beef cattle females by external parasites in southern Brazil. In: WORLD CONGRESS ON GENETICS APPLIED TO LIVESTOCK PRODUCTION, 8. **Anais...** Belo Horizonte, MG, 2006a.
- SILVA, A. M.; ALENCAR, M. M.; REGITANO, L. C. A.; OLIVEIRA, M. C. S. Estimativas de herdabilidade e repetibilidade do grau de infestação por ectoparasitos em fêmeas de quatro grupos genéticos de bovinos de corte. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOTECNIA, 43. **Anais...** João Pessoa, PB, 2006b.
- SILVA, A. M.; ALENCAR, M. M.; REGITANO, L. C. A.; OLIVEIRA, M. C. S. Infestação natural de fêmeas bovinas de corte por ectoparasitas na região sudeste do Brasil. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 39, n. 7, 2010. 1477-1482 p.
- SOARES, C. O.; MASSARD, C. L.; HERNADEZ, C. A. M.; FONSECA, A. H. Imunidade contra artrópodes parasitos. In: MADRUGA, C. R.; ARAÚJO, F. R.; SOARES, C. O. (Eds) **Imunodiagnóstico em Medicina Veterinária**. Campo Grande: Embrapa Gado de Corte, 2001. 111-141 p.
- SOLLERO, B. P.; JUNQUEIRA, V. S.; GOMES, C. C. G.; CAETANO, A. R.; CARDOSO, F. F. Tag SNP selection for prediction of tick resistance in Braford and Hereford cattle breeds using Bayesian methods. **Genetics Selection Evolution**, v. 49, n. 49, 2017. 1-15 p.
- STEAR, M. J.; NICHOLAS, F. W.; BROWN, S. C.; HOLROYD, R. G. Class I antigens of the bovine major histocompatibility system and resistance to the cattle tick (*Boophilus microplus*) assessed in three different seasons. **Vet. Parasitol.**, v. 31, 1989. 303-315 p.
- STEAR, M. J.; HETZEL, D. J.; BROWN, S. C.; GERSHWIN, L. J.; MACKINNON, M. J.; NICHOLAS, F. W. The relationships among ecto- and endoparasite levels, class I antigens of the bovine major histocompatibility system, immunoglobulin and levels and weight gain. **Vet. Parasitol.**, v. 34, 1990. 303-321 p.
- TABOR, A. E.; ALI, A.; REHMAN, G.; GARCIA, G. R.; ZANGIROLAMO, A. F.; MALARDO, T.; JONSSON, N. N. Cattle tick *Rhipicephalus microplus* - host interface: A review of resistant and susceptible host responses. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, n. 506, 2017. 1-18 p.
- TANAKA, A. S.; ANDREOTTI, R.; GOMES, A.; TORQUATO, R. J.; SAMPAIO, U. M.; SAMPAIO, C. A. A double headed serine proteinase inhibitor human plasma kallikrein and elastase inhibitor from *Boophilus microplus* larvae. **Immunopharmacology**, v. 45 (1-3), 1999. 171-177 p.
- TEODORO, R. L.; LEMOS, A. M.; MOREIRA, D. P.; MADALENA, F. E. Resistência genética dos bovinos ao carrapato (*Boophilus microplus*). VII. Resistência de touros mestiços sob infestação artificial. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOTECNIA, 21. **Anais...** Belo Horizonte, MG, 1984, p. 54.
- TIZARD, I. R. **Imunologia veterinária: uma introdução**. 6. ed. São Paulo: Roca, 2002.
- TURNER, L. B.; HARRISON, B. E.; BUNCH, R. J.; PORTO NETO, L. R.; LI, Y. T.; BARENDSE, W. A genome wide association study of tick burden and milk composition in cattle. **Animal Production Science**, v. 50, 2010. 235-245 p.
- UNTALAN, P. M.; PRUETT, J. H.; STEELMAN, C. D. Association of the bovine leukocyte antigen major histocompatibility complex class II DRB3\*4401 allele with host resistance to the Lone Star tick, *Amblyomma americanum*. **Veterinary Parasitology**, v. 145, 2007. 190-195 p.
- VERÍSSIMO, C. J.; NICOLAU, C. V. J.; CARDOSO, V. L.; PINHEIRO, M. G. Haircoat characteristics and tick infestation on Gyr (Zebu) and crossbreed (Holstein x Gyr) cattle. **Archivos de Zootecnia**, v. 51, 2002. 389-392 p.
- WANG, Y. H.; REVERTER, A.; KEMP, D.; MCWILLIAM, S. M.; INGHAM, A.; DAVIS, C. K.; MOORE, R.J.; LEHNERT, S. A. Gene expression. profiling of Hereford Shorthorn cattle following challenge with *Boophilus microplus* tick larvae. **Australian Journal of Experimental Agriculture**, v. 47, 2007. 1397-1407 p.
- WAGLAND, B. M. Host resistance to cattle tick (*Boophilus microplus*) in Brahman (*Bos indicus*) cattle. I. Response of previously unexposed cattle to four infestations with 20.000 larvae. **Australian Journal of Agricultural Research**, v. 26, 1975. 1073-1080 p.

WAGLAND, B. M. Host resistance to cattle tick (*Boophilus microplus*) in Brahman (*Bos indicus*) cattle. IV Ages of ticks rejected. **Australian Journal of Agricultural Research**, v. 30, 1979. 211-218 p.

WIKEL, S. K. Host immunity to ticks. **Annual Review of Entomology**, Palo Alto, v. 41, 1996. 1-22 p.

WIKEL, S. K.; ALLEN, J. R. Immunological basis of host resistance to ticks. In: OBENCHAIN, F. D.; GALUN, R. **Physiology of ticks**. 1. ed. Oxford: Pergamon Press, cap. 5, 1982. 169-196 p.

WILLADSEN, P.; JONGEJAN, F. Immunology of the tick-host interaction and the control of ticks and tick-borne diseases. **Parasitology Today**, v. 15, n. 7, 1999. 258-262 p.

WONG, M. M.; FISH, E. N. Chemokines: attractive mediators of the immune response. **Seminars in Immunology**, v. 15, 2003. 5-14 p.