

CAPÍTULO 21

**Marcadores moleculares
para resistência**

Magda Vieira Benavides

INTRODUÇÃO

A verminose é um dos principais entraves da produção caprina e ovina no mundo. Seu tratamento é feito quase exclusivamente por uso de produtos anti-helmínticos, no entanto, o crescente problema da resistência dos parasitas a esses medicamentos (WALLER, 1991) tem limitado os níveis produtivos da caprinocultura e ovinocultura. A baixa eficiência desses medicamentos, aliada muitas vezes à impossibilidade de realizar uma rotação adequada das áreas de pastejo pela própria limitação de espaço físico, vem obrigando produtores a reduzir o tamanho dos rebanhos ou, de forma mais drástica, a abandonar a atividade pecuária desses pequenos ruminantes.

Considerando esse importante aspecto, a dependência do controle da verminose no uso de medicamentos está sendo repensada pelos produtores e pesquisadores e também pela indústria, uma vez que é crescente a preocupação dos consumidores com o nível de resíduos químicos acumulados nos produtos de origem animal. Produtos cárnicos e lácteos com resíduos de produtos químicos podem vir a ser foco de novas barreiras não tarifárias que limitem o comércio internacional para os produtos brasileiros.

Nas últimas três décadas, a seleção de animais mais resistentes a endoparasitas vem sendo investigada como alternativa auxiliar no controle da verminose. Variações na habilidade dos animais de resistir a infecções parasitárias têm sido documentadas entre raças, entre linhagens e dentro de linhagens (GRAY, 1991; EADY et al., 1996). Os primeiros trabalhos mostraram diferenças marcantes nessa característica entre raças ovinas e caprinas (COURTNEY et al., 1984; GAMBLE; ZAJAC, 1992; KNIGHT et al., 1973; OSINOWO; ABUBAKAR, 1989; PRESTON; ALLONBY, 1978, 1979; SMITH, 1989). Trabalhos posteriores concentraram-se na exploração da variabilidade genética entre animais de mesma raça para características indiretas que tivessem associação com a resistência genética às infecções parasitárias (ALBERS; GRAY, 1986; WOOLASTON; BAKER, 1996).

Nesse contexto, este capítulo abordará resultados de pesquisa tanto na área de melhoramento genético como na dos avanços nos

estudos de marcadores moleculares, visando à resistência dos pequenos ruminantes ante parasitas gastrintestinais.

RESISTÊNCIA GENÉTICA INTRA E INTER-RACIAIS

Os primeiros trabalhos que evidenciaram diferenças na resistência genética do hospedeiro a parasitas mostraram que as raças ovinas Barbados Blackbelly, Navajo, Florida Native, St Croix (COURTNEY et al., 1984; GAMBLE; ZAJAC, 1992; KNIGHT et al., 1973) e Red Maasai (PRESTON; ALLONBY, 1978; 1979) eram mais resistentes a *Haemonchus contortus* quando comparadas com raças de ovinos produtoras de lã ou de duplo propósito, manejadas no mesmo ambiente. As raças africanas ovinas (Djallonké) e caprinas (West African Dwarf) também mostraram ser resistentes a parasitas gastrintestinais e a tripanossomose (OSINOWO; ABUBAKAR, 1989; SMITH, 1989). Estudos conduzidos na Costa Leste da África mostraram que a raça ovina Red Maasai e a raça caprina Small East African eram mais resistentes quando comparadas com a Dorper e a Galla (BAKER et al., 1998). A maioria dessas raças evoluiu (ou desenvolveu-se) em regiões tropicais úmidas, onde há a presença de altas cargas parasitárias no pasto. É provável que a coevolução entre hospedeiro e nematódeos tenha sido determinante no desenvolvimento de uma melhor adaptação dos animais a esses parasitas.

No Brasil, são poucos os estudos de variabilidade genética entre raças. Bricarello et al. (2002) observaram que a raça Crioula Lanada tinha contagem de ovos por grama (OPG) de fezes significativamente menor quando comparada à raça Corriedale, após infecção artificial com *H. contortus*. A diferença de resistência a parasitas gastrintestinais entre raças, apesar de relevante, não tem tido grande utilização em programas de cruzamento animal. As raças resistentes, apesar da vantagem de serem adaptadas ao meio, não atingem os mesmos níveis produtivos das raças produtoras de lã ou de carne, por isso há apreensão dos produtores em relação à introdução delas, visto que podem transmitir características indesejáveis e incompatíveis com os objetivos de seleção animal utilizados.

No entanto, além da variabilidade para a contagem de OPG entre raças, também foi observado que alguns animais apresentavam baixo OPG ao longo do ano, enquanto seus contemporâneos (animais de mesma idade e alocados na mesma área de campo) apresentavam alta carga parasitária, indicando variabilidade genética entre animais do mesmo rebanho. Medições da variação de OPG entre linhagens, rebanhos e reprodutores dentro de rebanhos mostram que a variação entre pais dentro de rebanhos Merino é bastante superior (22%) à encontrada entre linhagens (1%) e entre rebanhos (3,5%) (EADY et al., 1996). Esses resultados demonstram que um plantel não é mais resistente do que outro, a menos que haja seleção para baixo OPG. Considerando a variação existente dentro dos rebanhos, seria então possível melhorar a característica de resistência a parasitas gastrintestinais pela seleção nesse rebanho, aliando características produtivas e de resistência.

SELEÇÃO DE ANIMAIS GENETICAMENTE RESISTENTES A PARASITAS GASTRINTESTINAIS E RESPOSTA À SELEÇÃO

Segundo Woolaston e Baker (1996), a resistência genética do hospedeiro pode ser identificada e posteriormente selecionada sob três aspectos: a) resistência – habilidade do hospedeiro em iniciar e manter uma resposta que suprima o estabelecimento dos parasitas e/ou elimine a carga parasitária; b) resiliência – capacidade do hospedeiro de manter níveis produtivos mesmo estando parasitado; c) redução do número de tratamentos – dosificação somente dos animais que possuem sinais visíveis de parasitemia, os animais do rebanho são classificados de acordo com o número de dosificações recebidas em determinado período de tempo e selecionados por menor número de dosificações.

Em termos práticos, para qualquer característica ter sucesso em um programa de seleção, há a necessidade de uma herdabilidade de média a alta, expressão do fenótipo em todos os anos e alta variação fenotípica (FALCONER, 1989). A seleção para resistência demanda a realização de medições de OPG (ou algum outro critério indireto de seleção) em animais jovens expostos/infectados por parasitas, uma vez que a resistência é expressa pelos indivíduos somente quando as

condições para a sobrevivência dos parasitas são propícias. Os produtores evitam a exposição dos animais às parasitoses, pois essa prática causa redução no ganho de peso e nos demais caracteres produtivos na fase de desenvolvimento. No entanto, sem a exposição dos animais, é impossível medir o nível de resistência dos hospedeiros aos parasitas. A contagem de OPG é uma característica de alta variabilidade (o coeficiente de variação (CV%) para OPG não transformado excede os 100%) e possui uma estimativa de herdabilidade média, contudo sua expressão está dependente da exposição dos animais aos parasitas por meio de desafios anuais.

A seleção para resiliência necessita de constante monitoramento dos parâmetros produtivos do animal. Albers et al. (1987) estimaram em $0,09 \pm 0,07$ a herdabilidade da resiliência como depressão do peso vivo, apresentando um CV% de 140, e em $0,08 \pm 0,07$ a estimativa de herdabilidade para depressão do crescimento de lã durante infecção. Embora os produtores argumentem que a seleção para resiliência possibilita selecionar os animais simultaneamente para produção e minimizar perdas por infecção, as baixas herdabilidades desse tipo de mensuração são limitantes para o êxito do programa de melhoramento. Não obstante, o grande argumento a favor da seleção para resiliência é, em teoria, o de que, selecionando hospedeiros mais resilientes, não haveria pressão de seleção nos parasitas, o que em longo prazo poderia reduzir as possibilidades de novas mutações nesses organismos (ALBERS et al., 1987).

A seleção por menor número de dosificações pode parecer menos trabalhosa. A decisão de quais animais dosificar está baseada em parâmetros subjetivos (sinais clínicos de verminose) e a estimativa de herdabilidade medida para esse fenótipo foi de 0,05-0,14 (BISSET et al., 1994). Além da baixa herdabilidade, animais classificados para baixo número de dosificações não seguem a mesma classificação para resistência, portanto, a seleção por redução do número de tratamentos não necessariamente reduz o número de parasitas (BISSET et al., 1994).

É preciso lembrar que, à medida que o número de animais por rebanho aumenta, o controle deve ser mais cuidadoso para ser efeti-

vo. Embora os três aspectos sejam trabalhosos de aplicar no cotidiano da propriedade, as estimativas de herdabilidade da contagem de OPG fazem com que a seleção para resistência seja preferível quando comparada com as demais. Além disso, ela também possui uma vantagem, que é a redução dos níveis de contaminação parasitária no pasto ao longo dos anos, determinando uma conseqüente redução da infestação dos outros animais do rebanho e uma diminuição do OPG como um todo.

Woolaston et al. (1990) observaram as respostas de OPG em linhas divergentes, selecionadas por infecção artificial de *H. contortus* (“alto OPG” versus “baixo OPG”), comparadas à linha “controle” (sem seleção), após quatro gerações selecionadas. Embora com reduzido número de animais na quarta geração (69 ovinos na linha “alto OPG”, 47 na linha “baixo OPG” e 84 na linha “controle”), foi possível observar que a linha “baixo OPG” apresentava OPG significativamente inferior ($p < 0,001$) quando comparada com as linhas “controle” e “alto OPG”. As médias não transformadas de OPG para as respectivas linhas foram de 2.730, 12.720 e 17.400. Além desses resultados, o volume globular (VG) durante o desafio foi significativamente superior ($p < 0,05$) para a linha “alto OPG” (25,7%, 22,0% e 20,3%, respectivamente) e as médias de OPG após infecção natural foram de 140, 3.590 e 8.750, respectivamente. Esses animais também sofreram infecção artificial com *Trichostrongylus colubriformis*, e os resultados mostraram a mesma tendência observada para *H. contortus*. As médias de OPG não transformadas para *T. colubriformis* foram de 490, 840 e 1.340. Os resultados da seleção de ovinos Merino para resistência a *H. contortus* estão demonstrados na Figura 1. A partir o 4º ano de seleção foi possível observar uma tendência de queda no rebanho selecionado em comparação com o “controle” (WOOLASTON; PIPER, 1996).

Em outros estudos, Stear et al. (1996, 1999) sugeriram que ovinos geneticamente resistentes controlavam o crescimento dos parasitas (*Teladorsagia circumcincta*), mas não o número deles, e ovinos com altos níveis de IgA específicos para larvas L4 de *T. circumcincta* apresentavam menor OPG com larvas de menor comprimento (STEAR et al., 1995) e de menor fecundidade (STEAR et al., 1997).

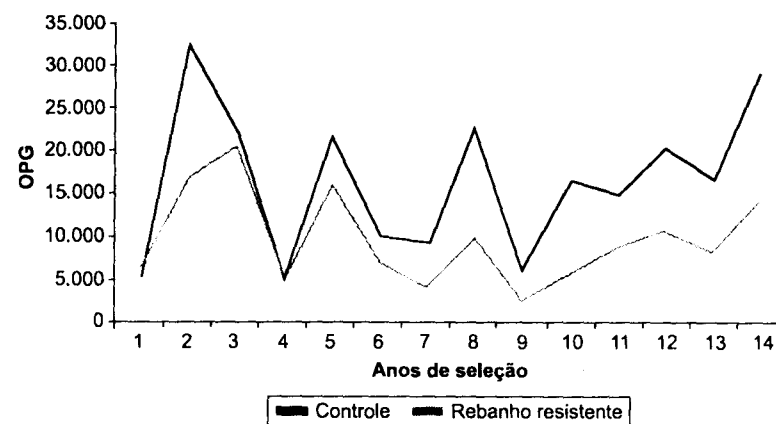


Figura 1. Contagens de OPG em linhas divergentes (resistente e controle) de ovinos Merino, selecionados por infecção artificial de *H. contortus*.
Fonte: Woolaston e Piper (1996).

Considerando simulações realizadas em um rebanho de 500 ovelhas (selecionadas ao acaso e descartadas quando cada uma possuía três parições por um período de 10 anos) acasaladas com 25 carneiros (selecionados para baixo OPG e usados em um só acasalamento), houve uma redução linear de OPG de 500 para 140, com redução gradual na quantidade de parasitas no pasto. Os autores atribuíram essa redução ao decréscimo das taxas de infecção, uma vez que animais mais resistentes contaminam menos o pasto, e ao aumento de imunocompetência dos animais resistentes. Os autores ainda propõem que, se fêmeas susceptíveis também fossem descartadas do rebanho e/ou tratamentos anti-helmínticos fossem aplicados, as reduções na contagem de OPG ao longo desses 10 anos seriam mais elevadas (BISHOP; STEAR, 1997). Em outro modelo de simulação divulgado pelo programa australiano Nemesis¹, foi estudada a redução do número anual de dosificações levando em conta a seleção de reprodutores por um índice para “baixo OPG” e altos níveis de produção. O uso desses reprodutores no rebanho mostrou que o número de dosificações pode reduzir

¹ <http://www.csiro.au/resources/pfb8.html>

de três (ao final de 13 anos de seleção) para duas (16 anos), para uma (18 anos) e para zero no final de 20 anos de seleção.

Os caracteres indiretos mais utilizados para medir o grau de resistência são indicadores fisiológicos, como níveis de eosinófilos circulantes no sangue (HOHENHAUS; OUTERIDGE, 1995; STEAR et al., 2002; WOOLASTON et al., 1996), volume globular – medida do grau de anemia causada por parasitas hematófagos – (WOOLASTON; PIPER, 1996), níveis de anticorpos de IgA (STEAR et al., 1999; STRAIN et al., 2002) e IgG₁ (DOUCH et al., 1995) e contagem de OPG. A maioria dos trabalhos encontrados na literatura e utilizados em programas de seleção utiliza o OPG como critério de seleção. A contagem de OPG tem as vantagens da alta variabilidade (CVs% >100%) e da facilidade de coleta, análise e compreensão por parte do produtor – ainda que sempre sejam realizadas transformações logarítmicas para a análise desta característica. As desvantagens do OPG estão na irregularidade da passagem de ovos dos parasitas pelo trato digestivo dos animais, fazendo com que muitas vezes a amostra de fezes registre OPG zero quando na realidade o animal está parasitado. Para evitar esse problema, são realizadas mais de uma amostragem e mais de uma análise de OPG por animal em cada coleta (BISHOP et al., 1996), as quais estão sujeitas às condições ambientais, pois destas depende a sobrevivência dos parasitas no pasto.

Medidas de volume globular possuem estimativas de herdabilidade similares às do OPG e são altamente correlacionadas com resistência quando o parasita predominante é *H. contortus* (WOOLASTON; PIPER, 1996), uma vez que esse parasita causa anemia. No entanto, se outros parasitas forem igualmente importantes, esse fenótipo pode não ser o mais correlacionado com resistência. Estimativas de herdabilidade para as concentrações de eosinófilos em cordeiros de 4 e 5 meses infectados com *T. circumcincta* foram de $0,48 \pm 0,16$ e $0,43 \pm 0,17$, respectivamente (STEAR et al. 2002). Douch et al. (1995) estimaram a herdabilidade dos níveis de anticorpos anti-*T. colubriformis* e de IgG1 (dados analisados após transformação logarítmica) em ovinos Romney sob desafio natural, em duas medições, sendo, para a primeira medição, ambas as estimativas baixas, provavelmente por causa do baixo nível de desafio observado por meio do baixo OPG. Na segunda medição, já com níveis

mais altos de OPG, as estimativas foram de $0,29 \pm 0,08$ e $0,43 \pm 0,10$ respectivamente. Estimativas de herdabilidade de $0,56 \pm 0,11$ para IgA foram encontradas por Strain et al. (2002) em cordeiros Scottish Blackface naturalmente infectados com *T. circumcincta* e abatidos aos 6 e 7 meses de idade. Há relatos de correlações negativas entre níveis séricos e fecais de IgA e IgG₁ e de OPG em ovinos geneticamente resistentes a *H. contortus* (GILLI et al., 1993a) e também entre níveis de IgA e OPG de bovinos infectados por *Ostertagia ostertagi* (CLAEREBOUET; VERCRUYSSSE, 2000). Dunne et al. (1993) sugeriram que IgA esteja envolvida na eliminação de esquistossomas pela ação de eosinófilos mediados por essa imunoglobulina.

A seleção de animais mais resistentes a parasitas gastrintestinais com base no OPG tem sido objetivo de programas de melhoramento genético ovino na Austrália (Nemesis), na Nova Zelândia (WormFec) e, recentemente, no Uruguai, por meio das Sociedades de Criadores de Ovinos Merino Australiano e Corriedale (CASTELLS et al., 2002). As estimativas de herdabilidade do OPG variam de 0,14 a 0,44 (BAKER et al., 1991; BISHOP et al., 1996; McEWAN et al., 1992; PIPER, 1987; SAYERS et al., 2005a; WATSON et al., 1986). Quando a herdabilidade para OPG é medida em animais experimentalmente infectados por *H. contortus*, as estimativas são de 0,39 a 0,48; e por *T. colubriformis* são de 0,47 (GRUNER et al., 2004). Esses valores de estimativas de herdabilidade permitem de baixo a moderado progresso genético.

Trabalhos de seleção de linhas divergentes de animais imunes e susceptíveis demonstraram que a característica OPG permite obter ampla variação genética entre duas linhas de seleção (WOOLASTON; BAKER, 1996), o que, juntamente com a baixa-média herdabilidade da característica, possui razoável potencial para seleção de animais resistentes.

Raramente os programas de seleção consideram o OPG a única característica a ser selecionada, por isso as estimativas de correlações genéticas entre OPG e características produtivas são importantes. Albers et al. (1987) e Woolaston et al. (1990) verificaram que a seleção de ovinos Merino para baixo OPG provocava uma pequena diminuição na produção de lã e no peso vivo. No entanto, os resultados para ovinos

Romney, apresentados por McEwan et al. (1992), mostraram que as respostas na produção de lã podem ser desfavoráveis. Já Bishop et al. (1996) observaram a correlação genética de -0,8 entre OPG e peso vivo em ovinos, o que demonstra que a seleção para baixo OPG é também vantajosa para o peso corporal. Os resultados contrastantes podem ser por causa da comparação de raças distintas testadas em ambientes também distintos.

Outra categoria a ser analisada são as fêmeas no pós-parto, pois nesse período elas estão mais susceptíveis às parasitoses e, em consequência, expõem mais suas progênes aos parasitas. Seria interessante que ventres geneticamente resistentes também pudessem ter reduzidos níveis de OPG no pós-parto. Kahn et al. (2003) compararam o efeito de suplementação proteica com a seleção para resistência na redução do OPG (animais oriundos de linhas selecionadas para “baixo OPG” versus “controle”), na fase periparto de ovelhas Merino. Os resultados mostraram que ambos os grupos aumentaram o OPG na fase periparto, porém o OPG das ovelhas geneticamente resistentes foi em torno de cinco vezes mais baixo quando comparado com as do grupo controle. O uso de suplementação no pré-parto foi eficiente em reduzir o OPG mesmo dez semanas após o término da suplementação, contudo os efeitos positivos da suplementação foram mais notados no grupo de ovelhas que reduziu peso corporal no pós-parto, principalmente no grupo controle. Os autores concluíram que as duas estratégias são efetivas para diminuir os efeitos do OPG no pós-parto.

No entanto, a metodologia utilizada pelos programas de melhoramento genético para identificar animais resistentes ainda está baseada na exposição/infecção (desafio) de animais jovens aos parasitas em condições de campo, usando áreas de pastoreio com altas cargas parasitárias, a fim de garantir a infecção dos animais e medir a característica de OPG. Progênes de diferentes pais são testadas a cada ano, utilizando pais referência que possuem filhos avaliados em anos diferentes para assim possibilitar a comparação entre elas. A confiável identificação das progênes com os pais é imprescindível para a correta identificação de pais resistentes.

Apesar de ser uma técnica testada para identificar o grau de resistência dos animais via exame de fezes, há alguns fatores limitantes a serem considerados:

- a) Condições ambientais para o desafio: condições climáticas adversas à sobrevivência das formas parasitárias de vida livre podem mascarar os resultados e aumentar “falsos-negativos”.
- b) O OPG para resistência parasitária somente pode ser usado na comparação de animais expostos a infecções similares (STEAR et al., 1999a).
- c) Tempo prolongado para a execução de testes de progênes.
- d) Obrigatoriedade de expor os animais jovens à enfermidade, levando-os a perder peso durante esse período.

Uma forma alternativa de selecionar animais resistentes é a identificação de marcadores genéticos ligados à característica de contagem de OPG. Inúmeros estudos têm sido realizados, na espécie ovina, com o objetivo de descobrir as bases genéticas do mecanismo da resistência de indivíduos aos parasitas. Descobrir os genes responsáveis pela imunidade genética, será possível selecionar animais por meio de marcadores moleculares, e não por desafios anuais em animais jovens.

LIGAÇÃO MARCADOR MOLECULAR-GENE RESPONSÁVEL POR CARACTERÍSTICAS DE INTERESSE ECONÔMICO

Pesquisas no mundo todo vêm utilizando marcadores moleculares, particularmente de microssatélites (regiões repetitivas, geralmente repetições de duas a cinco bases), localizados em regiões não funcionais do DNA (regiões intrônicas) e com alta diversidade genética para a seleção de animais resistentes a nematoides gastrintestinais.

A maioria dos marcadores moleculares possui de 2 a 15 variantes (alelos), podendo haver alguns com mais de 15, o que é menos frequente. Os marcadores moleculares em si não controlam características de interesse, pois estão situados em regiões que não codificam proteínas. Entretanto, sua utilidade reside no fato de que

regiões muito próximas no cromossomo tendem a ser herdadas em blocos e, mesmo desconhecendo o(s) gene(s) responsáveis por uma determinada característica produtiva, é possível selecioná-la por meio de marcadores moleculares localizados próximos ($\sim 20\text{cM}$), uma vez que, durante o processo de recombinação, o elo (ligação) entre marcador e gene não será rompido, sendo herdados em conjunto. Esse princípio é chamado de “desequilíbrio de ligação”, pois, se todas as regiões de um determinado cromossomo fossem herdadas de forma independente, todas elas segregariam ao acaso (em “equilíbrio”). No momento que regiões são herdadas em bloco, o princípio de independência não é mais válido e assim há um desequilíbrio de ligação.

Embora a maioria dos estudos tenha usado marcadores moleculares do tipo microssatélite, por estarem amplamente difundidos ao longo do cromossomo e serem altamente polimórficos (com alta diversidade genética), outros tipos de marcadores, como os *single nucleotide polymorphisms* (SNPs), que possuem diferenças de uma a quatro bases, estão sendo amplamente utilizados. O objetivo do uso de marcadores é inferir o fenótipo do animal para uma dada característica pelo genótipo do marcador. Para fins de melhoramento genético pela seleção assistida por marcadores (*marker assisted selection*), é possível selecionar animais com base nos seus genótipos. Porém, a informação mais importante que o marcador carrega é a localização física dos possíveis genes determinantes da característica de interesse econômico; por isso, o objetivo final de todo e qualquer estudo é a identificação da mutação (ou da variação) no gene causador do fenótipo, o que se chama de clonagem posicional (*positional cloning*).

Com o avanço do conhecimento dos genomas das espécies de mamíferos, será possível, por meio de estudos de genômica comparativa, localizar regiões de interesse que tenham sido estudadas em uma espécie (marcadores moleculares ou mesmo genes) e sejam conhecidas em outra espécie, visto que há correspondência de regiões genômicas entre as diversas espécies de mamíferos pela similaridade entre os genomas. Exemplos dessas correspondências estão nas Figuras 2 e 3.

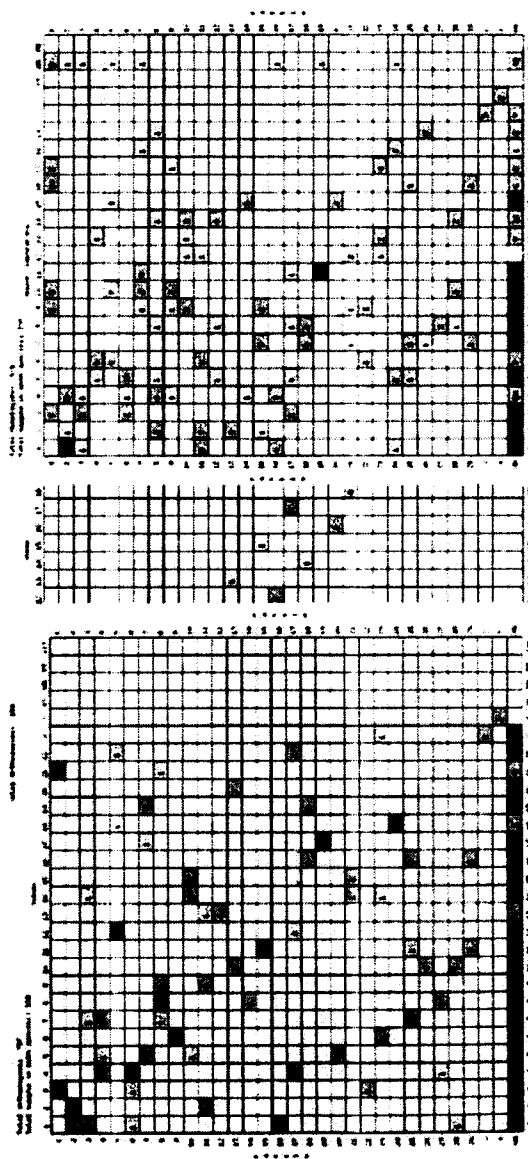


Figura 2. Equivalência entre os genomas humano-bovino, ovino-bovino e murino-bovino. Fonte: Mouse Genome Informatics (2006).

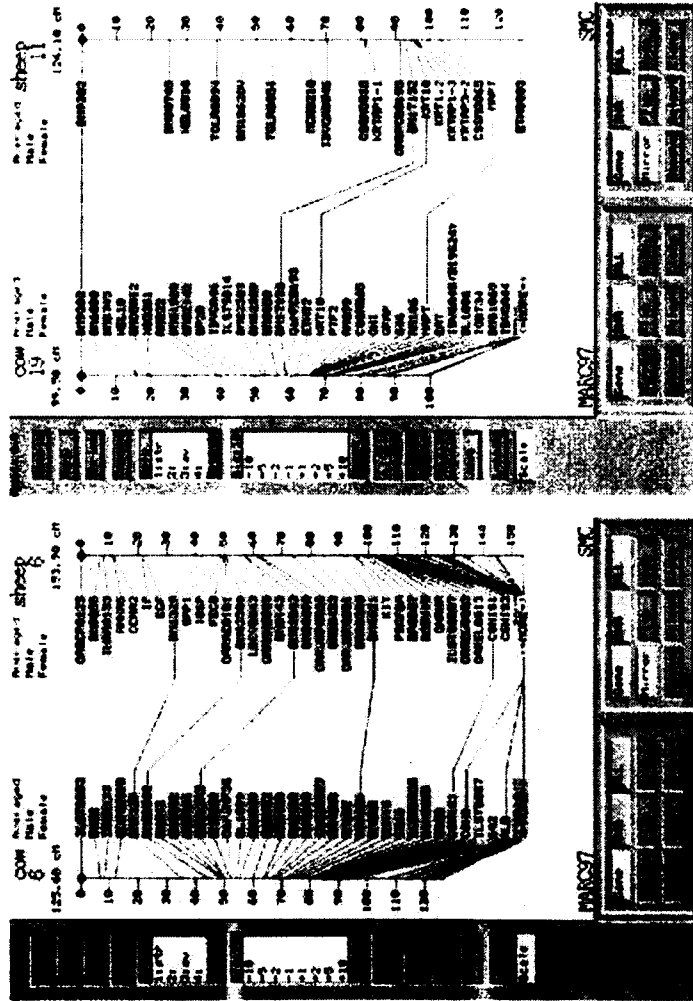


Figura 3. Correspondências entre duas regiões genômicas em bovinos (*Bos taurus*) e ovinos (*Ovis aries*), BTA6 versus OAR6, e BTA19 versus OAR11. Fonte: ARKDB... (2007).

ABORDAGENS PARA IDENTIFICAR MARCADORES MOLECULARES PARA RESISTÊNCIA A PARASITAS GASTRINTESTINAIS

A utilização de marcadores moleculares associados à resistência às enfermidades em animais domésticos apresenta a vantagem de selecionar, com base no DNA, os animais resistentes desde o nascimento, sem a necessidade de eles sofrerem desafio com os patógenos de interesse e de haver perdas produtivas em consequência do desafio.

A identificação de marcadores ligados a características de resistência a parasitas gastrintestinais é um longo processo, que se inicia pela formação de populações experimentalmente delineadas para tal finalidade. Um exemplo de desenho experimental é o uso de progenitores com diferença fenotípica marcante (pais resistentes acasalados com mães susceptíveis ou vice-versa) para gerar uma população "G1" segregante para esse fenótipo. Geralmente é utilizado um número reduzido de reprodutores machos, a fim de que se obtenha um grande número de progênes de meio-irmãos "G2" por pai. O estudo da resistência é realizado na população "G2", em que a característica está segregando e deverá, conseqüentemente, apresentar uma alta variabilidade.

Existem duas abordagens para o estudo de genes ligados a determinada característica: a varredura total do genoma (*genome wide screening*) e os genes candidatos (*candidate genes*).

A varredura total do genoma assume que os mecanismos fisiológicos que determinam o fenótipo são desconhecidos e utiliza mais de 100 marcadores moleculares distribuídos equidistantemente ao longo dos cromossomos da espécie em estudo. Por exemplo, a espécie ovina possui 26 pares de cromossomos autossômicos e 1 sexual, atualmente foram identificados 2.030 *loci*, dos quais 543 são genes; também possui 2.257 marcadores de microssatélites, e os SNPs descritos para esta espécie ainda são poucos². Essas informações servem como ferramentas básicas para a busca de *loci* responsáveis – ou situados próximos a genes responsáveis – por características de interesse econômico. Os resultados significativos dos estudos de varredura total do genoma

² <http://www.thearkdb.org/>

são chamados de *Quantitative Trait Loci* (QTL) e indicam que dada região cromossômica, localizada entre dois marcadores testados, está significativamente ligada ao fenótipo. Uma vez localizado um QTL ligado ao fenótipo, é iniciado o processo de sintonia fina, em que é testado um maior número de marcadores moleculares situados dentro daquela região. Procura-se obter um QTL que esteja localizado entre dois marcadores moleculares mais próximos e assim sucessivamente, até chegar a uma região onde provavelmente estará o gene que explica parte ou a maioria da variação fenotípica da característica que está sendo estudada.

A vantagem de trabalhar com estudos de varredura total do genoma é a maior probabilidade de encontrar associação entre marcadores e características de interesse, uma vez que a busca não se restringe a poucas regiões cromossômicas. Essa abordagem tem sido utilizada com sucesso no estudo e na identificação de inúmeros genes envolvidos na resposta a doenças, como o lupus (THEOFILOPOULOS; KONO, 1999) e a leishmaniose (ROBERTS et al., 1997) em ratos, o diabetes (PRATLEY et al., 1998) e a esquistossomose em humanos (MARQUET et al., 1999), e a tripanossomíase em camundongos (KEMP et al., 1997) e bovinos (HANOTTE et al., 2000), entre outras.

Outro aspecto interessante refere-se à existência de conservação genômica entre os mapas bovino e caprino, e bovino e ovino – o que permite uma maior informação sobre marcadores moleculares intra e interespécie (DE-GORTARI et al., 1997) –, bem como de regiões interessantes para o estudo de resistência. O elevado número de marcadores disponíveis e potenciais aumenta as chances de encontrar uma associação entre marcadores e resistência genética por meio da abordagem de varredura total do genoma.

A outra abordagem, chamada de gene candidato, utiliza marcadores em regiões genômicas onde estão localizados genes importantes na fisiologia da característica a ser estudada. Essa abordagem é mais racional do que a varredura genômica, no entanto ela somente é válida quando o mecanismo que determina a característica é perfeitamente conhecido. Entretanto, mesmo sabendo que proteínas alteram determinado fenótipo, é necessário um profundo estudo dos polimorfismos

do(s) gene(s) em questão. Genes são compostos por várias regiões codificantes (exons) e várias não codificantes (introns), portanto o estudo de genes candidatos deve ser realizado em todos os polimorfismos descritos para determinado gene, com a finalidade de descartar um gene como não sendo ligado ao fenótipo.

Embora a abordagem de gene candidato seja conceitualmente mais lógica, a maioria dos estudos vem sendo feita pela varredura total do genoma. Apesar de mais onerosa e trabalhosa, esta segunda abordagem tem a possibilidade de identificar outras regiões (e consequentemente genes) importantes, que não haviam sido citadas como relevantes para a variação de um fenótipo. Por exemplo, alguns autores citam que, na resistência genética de hospedeiros a parasitas gastrintestinais, são também importantes outros mecanismos – como o aumento de peristaltismo do intestino e a inflamação local, que auxiliam na expulsão das larvas do trato gastrintestinal (EMERY et al., 1993) –, os quais são geralmente desprezados nos estudos.

De qualquer modo, independentemente da abordagem utilizada, os fatores determinantes do sucesso em um estudo de identificação de marcadores genéticos residem na correta identificação dos fenótipos dos indivíduos, na confiança dos dados de pedigree (as paternidades devem ser confirmadas por genotipagens) e na escolha dos marcadores moleculares (polimórficos e equidistantes) utilizados.

RESPOSTA IMUNE DE PEQUENOS RUMINANTES A PARASITAS GASTRINTESTINAIS

O mecanismo de imunidade do hospedeiro a nematoides gastrintestinais é complexo e, em todos os modelos animais estudados, tem mostrado ser dependente de um grande número de genes (GARSIDE et al., 2000). A resistência genética aos parasitas tem sido estudada em camundongos, e em menor escala em ovinos e bovinos. Estudos em camundongos sugerem que respostas como eosinofilia, mastocitose e altos níveis de imunoglobulina E (IgE) são os principais mecanismos para a defesa do hospedeiro contra esses parasitas (FINKELMAN et al., 1991, 1997; FINKELMAN; URBAN, 1992). De modo similar, a

resposta de ovinos geneticamente resistentes a *H. contortus* também caracteriza-se por eosinofilia, mastocitose da mucosa gastrointestinal (DAWKINS et al., 1989; DINEEN; WINDON, 1980; GILL, 1991; GILL et al., 1991, 1993a) e altos níveis de IgA e IgG₁ (GILL et al., 1993b, 1994).

Trabalho realizado com ovinos geneticamente resistentes mostrou que tanto ovinos selecionados como não selecionados para resistência reagem à infecção por *H. contortus* com uma forte produção de interleucina 5 (IL-5) pelas células T_H2 do tecido linfóide, porém, com níveis mais elevados nos linfonodos do trato gastrointestinal dos animais resistentes. Além disso, esse estudo demonstrou que os ovinos resistentes produziram elevados níveis de IgE e IgG₁ e apresentaram altas densidades de mastócitos na mucosa abomasal, levando os autores a sugerir que há uma forte resposta imune do tipo CD4⁺ T_H2 em ovinos resistentes a *H. contortus* (GILL et al., 2000).

As interleucinas são citocinas liberadas por várias células do organismo. Elas induzem a resposta imune por meio da ligação a receptores específicos e fazem parte do processo fisiológico para a obtenção da resposta humoral (HUSBAND et al., 1996). Nesse caso, destacam-se as interleucinas 4, 5 e 6, responsáveis por mudança da expressão isotípica de IgA e IgE, desenvolvimento clonal, maturação de IgA e de eosinófilos, e desenvolvimento clonal e maturação de IgA. Igualmente importantes são os mecanismos do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) Classe I, responsáveis pela apresentação do antígeno às células CD8⁺ para ativação da resposta celular, e o MHC Classe II, responsáveis pela apresentação do antígeno às células CD4⁺ para ativação da resposta humoral. Estudos imunológicos têm mostrado que cordeiros são incapazes de desenvolver imunidade a *H. contortus*, em razão da fraca resposta T_H2 (SCHALLIG, 2000).

Citocinas produzidas por células T_H2, especialmente IL-4, foram características da resposta imune de ovinos geneticamente resistentes a *T. colubriformis* após desafio natural (PERNTHANER et al., 1997), medido pela alta expressão de mRNA de IL-4 no tecido linfático gastrointestinal. Por sua vez, citocinas produzidas por células T_H1, como o interferon-gama (IFN- γ) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α),

têm efeito supressor na resposta tipo T_H2. Como a resposta à infecção por parasitas gastrointestinais é normalmente dependente de células T_H2 (ELSE; FINKELMAN, 1998), níveis elevados de citocinas produzidas por células T_H1 podem limitar a resposta imune do hospedeiro.

Ovinos geneticamente resistentes e susceptíveis, provenientes de linhas selecionadas para “baixo” e “alto”, foram abatidos na fase de pós-desafio com um OPG médio de 63 versus 2.388, respectivamente, no intuito de comparar o nível de expressão dos genes no duodeno e nos linfonodos mesentéricos. Os RNAs desses tecidos foram expostos a um painel com 10.204 cDNAs bovinos, e os genes resultantes como diferencialmente expressos entre os dois fenótipos estão envolvidos no desenvolvimento de imunidade adquirida e na função do músculo liso do intestino. Entre os genes envolvidos no desenvolvimento da imunidade adquirida, estão os do MHC Classe II, que mostraram estar superexpressos nos cordeiros geneticamente resistentes, corroborando a hipótese de desenvolvimento de uma precoce resposta humoral nessa categoria de animais. Dos genes envolvidos na estrutura e função do músculo entérico, a transgelina (TAGLN) e a actin- γ 2 (ACTG2) foram superexpressas. A primeira é uma proteína do citoesqueleto e a segunda uma isoforma da actina do intestino, portanto uma proteína também estrutural. É possível que a superexpressão desses dois genes esteja envolvida em uma maior motilidade do intestino em cordeiros geneticamente resistentes (DIEZ-TASCÓN et al., 2005).

Os resultados de estudos na área de imunologia e de expressão gênica são importantes para o direcionamento dos trabalhos de genes candidatos, com a finalidade de identificar genes relevantes no mecanismo imune do hospedeiro aos parasitas.

MARCADORES MOLECULARES PARA A RESISTÊNCIA A PARASITAS GASTROINTESTINAIS EM PEQUENOS RUMINANTES

Em ruminantes, a resistência às larvas infectivas e aos parasitas adultos tem sido associada ao desenvolvimento de imunidade adquirida (BALIC et al., 2000). A resposta imune é um mecanismo complexo composto pelas respostas humoral e celular, em que várias proteínas

interatua. Em ovinos, a resposta imune a parasitas gastrintestinais é normalmente definida como resposta do tipo T_H2 , ainda que, na prática, as respostas não sejam exclusivamente do tipo T_H1 ou T_H2 . Esse aspecto possui implicações na obtenção de um marcador genético capaz de explicar a maioria das variações da resposta imune, e é provável que, ao invés de encontrar um só gene de ação principal, os estudos apontem que vários genes estejam correlacionados com a resposta imune.

As primeiras pesquisas realizadas nesta área concentraram-se na busca de marcadores moleculares na região do MHC, uma vez que genes do MHC estão envolvidos na regulação e desencadeamento de respostas imunológicas e possuem alta variabilidade genética (alto polimorfismo). Schwaiger et al. (1995) encontraram ligação entre o OPG pós-desafio natural com *T. circumcincta*, em ovinos Scottish Blackface, e uma região do DRB1 (intron e exon 2) no OAR20. Dezenove alelos foram encontrados e, desses, somente foram analisados aqueles com frequência superior a 5%; e o alelo mais comum, o alelo I, foi usado como referência para comparação com os demais na análise de substituição alélica. O efeito mais significativo foi o do alelo G2, que causou decréscimos de até -1,76 (dados com transformação logarítmica) em relação ao alelo I. Esse efeito corresponde a uma média não transformada de OPG em até 58 vezes inferior ao OPG do alelo I. O efeito dos alelos do gene DRB1 na variabilidade de OPG (valores logarítmicos), medido pelo coeficiente de determinação, foi de 10%. Os autores argumentam que o possível envolvimento do MHC (complexo ao qual o gene DRB1 pertence) com a resistência genética a nematoides gastrintestinais seja determinado pela ação que esse complexo de genes tem na apresentação de antígenos às células T e na resposta humoral, porém, a região do MHC é bastante ampla e abrange vários outros genes igualmente polimórficos. Uma vez que vários genes estão localizados próximos na mesma região, há um desequilíbrio de ligação com a segregação de todos os genes em “bloco”, e é possível que o efeito observado na contagem de OPG seja causado por outro gene próximo.

Outros dois genes do MHC, MHC de Classe I e DY de Classe Iib, foram estudados por Buitkamp et al. (1996), que também

encontraram associações com redução de OPG no mesmo rebanho de Schwaiger et al. (1995). Essas reduções foram de 8 e de 218 vezes em alelos desses dois genes, respectivamente. Alelos do gene OLADRB também mostraram associações significativas com OPG em rebanhos de ovinos Soay não manejados. Cordeiros com uma cópia do alelo OLADRB*257bp apresentaram OPG superior em 104 ovos, quando comparados com a média de ovinos que não possuíam esse alelo (parasita predominante *T. circumcincta*). Ovinos sobreano com o alelo OLADRB*263 apresentaram OPG inferior em 276 ovos, e aqueles com o alelo OLADRB*267, 196 ovos a mais quando comparados com ovinos sem esses alelos (PATERSON et al., 1998). Essa diferença entre os alelos associados, dependendo da idade do animal, é comum, pois a variação genética da resistência adquirida a nematoides aumenta com a idade: a resistência de ovinos Scottish Blackface aos 6 meses era superior à de quando mais jovens (BISHOP et al., 1996). Assim, é importante levar em consideração a idade em que os animais são fenotipados para determinar o efeito dos marcadores moleculares no OPG.

Janßen et al. (2002) encontraram ligação entre o volume globular, os níveis séricos de IgL e o OPG pós-desafio artificial com *H. contortus* em ovinos Rhönschaf, e a região do OAR20 entre os marcadores OarCP73 (18,1 cM) e o BM1815 (26,8 cM, e situado a 17,2 cM de distância do gene OLADRB). O alelo A do marcador OarCP73 teve efeito médio positivo de 8%, e o alelo B efeito negativo de 18% nos níveis de micro-hematócrito. Já o alelo C do marcador BM1815 teve efeito de substituição de -5.5% no OPG transformado para logaritmo. Em outro estudo, Sayers et al. (2005b) mostraram que os alelos Ovar-DRB1*0203 e Ovar-DRB1*03411 reduziam OPG de forma significativa em ovinos Suffolk, mas não em Texel.

Associações entre o MHC e a resistência a parasitas gastrintestinais também foram relatadas em bovinos (STEAR et al., 1998a, 1990), camundongos (ELSE et al., 1998), suínos (LUNNEY; MURRELL, 1988) e ovinos (HULME et al., 1993; LUFFAU et al., 1990; OUTTERIDGE et al., 1985, 1986, 1988). Entretanto, outros estudos não confirmaram essas associações significativas (BLATTMAN et al., 1993; COOPER et al., 1989; STEAR et al., 1989b). Mesmo assim, os resultados positivos de associação não devem ser descartados, porque as diferenças neles

podem ter origem no parasita utilizado, nos modelos experimentais, nos métodos de genotipagem, no tempo (idade) e na metodologia de medição do fenótipo, e na diferença de frequências alélicas nas populações estudadas.

Um fator de variação entre os trabalhos realizados é o gênero do parasita. Na maioria dos países de clima temperado, a *T. circumcincta* é a principal espécie causadora de parasitose, enquanto nos de clima tropical, o *H. contortus* é o parasita mais patogênico; já *T. colubriformis* é igualmente importante para ambas as regiões. Entre esses, há hipóteses para diferenças na resposta imune do hospedeiro à infecção, em razão do modo de parasitismo (parasitas de mucosa versus hematófagos), da região gastrointestinal que parasitam (abomaso versus duodeno) e da carga parasitária a qual os animais foram submetidos. Outros fatores que adicionam variabilidade aos resultados citados na literatura, e não por isso menos interessantes, são o modo de infecção (ingestão de larvas infectantes de determinado parasita (artificial) versus desafio natural com espécies mista de parasitas), a característica indireta de medida de resistência genética (OPG, IgA e volume globular) e a época de desafio (característica indireta medida após desafio primário versus secundário). Além desses, fatores como raça, idade ao desafio, histórico de seleção no rebanho, número de animais experimentais, diversidade genética e frequência de alelos, número de progênies por pai e número de pais podem afetar medidas fenotípicas. No entanto, essa riqueza de fatores é compreensível, pois reflete a variação das condições dos sistemas de produção e a preocupação por determinado patógeno.

Terminologias como ligação e associação, mesmo que ambas dependam de significância estatística, não são utilizadas como sinônimos neste capítulo. Quando um marcador está ligado a uma característica, entende-se que foram realizadas análises considerando resultados de paternidade, e os genótipos do marcador ligado à característica são idênticos por descendência. Já o termo associação é utilizado quando existe relação direta entre genótipos de determinado marcador e característica fenotípica. Portanto, o termo associação é mais tênue que ligação e deve ser interpretado com cautela.

Em dois estudos de varredura total do genoma em ovinos meio-irmãos oriundos de seleção divergente para alta e baixa resistência a *T. colubriformis*, realizados de forma independente por duas instituições de pesquisa, CSIRO da Austrália (BEH et al., 2002) e AgResearch da Nova Zelândia (CRAWFORD; MCEWAN, 1998), foram encontrados QTLs para OPG no cromossomo ovino 3 (OAR3). As regiões entre os marcadores TGLA67 (90,4 cM) e OarVH130 (216,1 cM) e a região do gene interferon-gama foram as mais significativas, respectivamente. Em termos gerais, 1 cM (centiMorgan) equivale a 1% de recombinação entre duas regiões no mesmo cromossomo ou a uma região contendo 1 milhão de bases. A maioria dos trabalhos considera a distância entre marcadores de 20 cM como a distância mínima teórica de desequilíbrio de ligação, ou seja, quando marcador e característica medida segregam juntas.

A contagem de OPG de ovinos Romney Marsh oriundos de linhas divergentes de seleção para essa característica, desafiados naturalmente com espécies mistas de parasitas, mostrou ligação com uma região situada entre os marcadores BL004 (205,8 cM) e BMS1617 (212,2 cM), localizada dentro da região do DNA que codifica o interferon-gama (IFN- γ) (PATERSON et al., 2001). De forma similar, Coltman et al. (2001) observaram ligação entre os níveis séricos de IgA de ovinos Soay (uma raça escocesa pouco domesticada que subsiste em isolamento geográfico, portanto sem histórico de seleção), desafiados com *T. circumcincta*, e a região do primeiro íntron do interferon-gama. O genótipo (IFN- γ)*126/126 associado com menor OPG também mostrou associação com altos níveis plasmáticos de IgA. Recentemente, Sayers et al. (2005a) demonstraram que um microssatélite localizado na região do íntron 1 do IFN- γ estava associado a reduções no OPG de ovinos Texel. Os animais heterozigotos e os homozigotos para o microssatélite (GTTT)₅ apresentaram reduções de 35% e 85% em OPG (escala não transformada por logaritmo) em comparação com os homozigotos para o microssatélite (GTTT)₆. Um SNP localizado a 49pb desse microssatélite também mostrou estar associado com OPG baixo nessa mesma raça. Esses resultados não foram observados em ovinos Suffolk, também estudados nesse mesmo trabalho. Nesses trabalhos, foi discutida a possibilidade de existir mais de um mecanismo determinante

de resistência a parasitas gastrintestinais, uma vez que os resultados de Sayers et al. (2005a, 2005b) mostraram associações significativas entre OPG e diferentes genes para diferentes raças.

Apesar de as condições serem variáveis entre esses estudos, os trabalhos apontam resultados significativos para a característica de resistência genética a parasitas gastrintestinais na região próxima ao gene do interferon-gama do cromossomo ovino 3 (OAR3). O interferon-gama é uma citocina produzida por células T_H1 , que diminui a expressão da resposta T_H2 , essencial na regulação da resposta humoral às infecções parasitárias. Como altos níveis de IgA reduzem o tamanho de larvas L4 de *T. circumcincta* em ovinos (STEAR et al., 1999a, 1999b) e linhas de camundongos geneticamente susceptíveis a parasitas são incapazes de expulsar larvas do trato gastrintestinal em estudos de inibição in vivo de interferon-gama (ELSE et al., 1994), é possível que a relação observada entre baixo OPG e polimorfismos no gene do interferon-gama sejam mediados via respostas em IgA.

Além dos marcadores encontrados no sistema MHC e no OAR3, também foram encontrados outros QTLs entre os marcadores McMA22 (112,4 cM) e McM214 (140 cM) no OAR6 (para OPG após primeiro desafio (*) artificial com *T. colubriformis*) e QTLs de menor intensidade entre os marcadores McMA22 e McM214 desse mesmo cromossomo (para OPG após o segundo desafio (#) artificial com *T. colubriformis*), entre McM130 e McM357 no OAR1 (#), entre TGLA51 e McMA29 no OAR11 (*) e entre BM719 e HUIJ625 no OAR12 (#) (BEH et al., 2002). QTLs em regiões dos cromossomos bovino BTA5 (sintênico ao OAR3) e BTA6 (sintênico ao OAR6) também foram descritos por Gasbarre et al. (2003) em rebanho Angus, selecionado por resistência a *O. ostertagi*. Esses resultados foram mais tarde validados em rebanho Brangus-Ibagé (BENAVIDES et al., 2005a, 2005b), expostos a desafio de campo em que os gêneros dos parasitas predominantes foram *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Cooperia* e *Haemonchus*. Comparando os resultados desses trabalhos, verifica-se que a região do QTL encontrado por Beh et al. (2002) para o OAR6 é próxima à encontrada no BTA6 em bovinos. Essa região possui um conjunto de genes que codificam quimocinas, entre elas a interleucina 8 e proteínas CXC, envolvidas na resposta inflamatória, sendo estes genes potenciais candidatos para resistência.

Associações significativas entre alelos dos marcadores CSRD2138, TGLA176 e OarAE129 (do OAR5) e OPG foram observadas em dois rebanhos comerciais (das raças ovinas Corriedale e Ideal) que sofreram desafio natural, sendo *H. contortus* o parasita predominante. O alelo que apresentou maior efeito foi o *CSRD2138*4* que correspondeu a reduções de 28% e 22% no OPG (escala não transformada por logaritmo) (BENAVIDES et al., 2002). Esses marcadores estão situados próximos aos genes das interleucinas 3, 4 e 5 (MADDOX et al., 2001), que são responsáveis pela mudança da expressão isotípica de IgA e IgE, pelo desenvolvimento clonal e maturação de IgA e de eosinófilos, e pelo desenvolvimento clonal e maturação de IgA. Díez Tascón et al. (2002) estudaram marcadores moleculares no cromossomo ovino 1, em progênes de pais Romney Marsh oriundos de cruzamentos recorrentes de linhas “alto OPG” versus “baixo OPG”, acasalados com ovelhas Coopworth. Eles observaram ligação entre OPG e número de larvas adultas de *T. colubriformis* em uma região do OAR1, situada entre os marcadores EPCDV010 (22,7 cM) e ILSTS044 (67,7 cM).

Considerando o exposto, há uma grande variação na resposta de OPG em relação a polimorfismos genéticos em diferentes genes e regiões cromossômicas. Portanto, é provável que a seleção assistida por marcadores para resistência a parasitas gastrintestinais em ruminantes seja determinada por vários genes, e não por um gene principal. O fato de a resistência estar associada/ligada a vários genes pode ter desdobramentos práticos. A possibilidade de evasão dos parasitas para os mecanismos imunes, pelas mutações no genoma desses organismos, é a maior crítica que a seleção assistida recebe. Woolaston et al. (1992) não verificaram desenvolvimento de mecanismos de adaptação do *H. contortus* a ovinos selecionados para resistência, mas talvez essa observação seja uma avaliação ainda muito recente. Talvez o exemplo mais próximo de mecanismo de evasão seja o desenvolvimento de resistência dos parasitas a grupos químicos utilizados como anti-helmínticos (WALLER, 1991). O uso de anti-helmíntico impõe uma alta pressão de seleção na população de parasitas e, para garantir sua sobrevivência, o nematoide deve sofrer mutação rapidamente para evadir da ação do medicamento. Como a maior parte dos anti-helmínticos considera somente um grupo químico, é mais fácil para

o parasita evadir aquele mecanismo em particular. Dessa forma, Stear et al. (2001) argumentam que, se a seleção de animais para resistência estiver baseada em um gene principal, será mais provável que os parasitas desenvolvam mecanismos de evasão comparado com seleção baseada em vários genes. Na prática, os resultados estão mostrando que há várias regiões cromossômicas associadas/ligadas à resistência, assim, será menos provável que mecanismos de evasão sejam desenvolvidos.

Outro fator importante a ser levado em consideração foi levantado por Schwaiger et al. (1995), e ele diz respeito ao uso indiscriminado dos resultados de ligação gênica em programas de melhoramento. A substituição completa de um alelo por outro que confira maior resistência pode não ser desejável. A completa substituição de alelos mais frequentes da população (DRB1*I) por outros mais vantajosos para baixo OPG (DRB1*G2) pode reduzir a variabilidade genética do rebanho. A manutenção da variabilidade genética é benéfica, principalmente em genes como os do sistema MHC, que possuem importante ação na apresentação de antígenos. É possível que a homozigose nesses genes possa prejudicar a resposta do indivíduo a outras enfermidades. O incremento de alelos desfavoráveis para a expressão do interferon-gama e favoráveis para a expressão de genes de resposta tipo T_H2 , pode ser, ao mesmo tempo, benéfico para a redução do OPG, e maléfico para a resposta imune a outros tipos de patógenos (PRITCHARD et al., 1997). A resistência do hospedeiro a certos vírus, fungos, protozoários e bactérias é dependente da resposta T_H1 , que pode vir a ser suprimida no caso de seleção extrema para a resposta do tipo T_H2 .

Para finalizar, é necessário alertar que, mesmo tendo encontrado um gene ligado à resistência, a etapa de validação dos resultados de QTLs em outras populações é um passo importante na confirmação de marcadores moleculares para uma espécie animal. Clarke et al. (2001) encontraram ligação entre OPG em ovinos Merino selecionados por linhas divergentes desafiadas para *T. colubriformis* na região do gene que codifica a IgE no OAR18; porém, quando os autores validaram esses resultados em outros rebanhos selecionados para resistência a *T. colubriformis* e *H. contortus*, essa mesma ligação não foi observada.

A maioria dos delineamentos experimentais faz uso de seleção divergente para OPG na maximização da expressão de diferenças fenotípicas. Como cada população possui sua frequência alélica particular, é possível que os alelos associados com redução/incremento no OPG sejam bastante constantes em outros rebanhos. Nesse caso, a seleção limitará o uso desse marcador para aquele rebanho, uma vez que o alelo já está em alta frequência. Se o alelo associado for de baixa frequência no rebanho ou inexistente, a seleção e a introgressão desse alelo serão efetivas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo de QTLs demanda um grande esforço em termos de tempo, recursos para a formação de famílias delineadas com o propósito de estudar ligação gênica e para a manutenção dos animais nas condições experimentais adequadas, recursos de laboratório com alta capacidade de análises genotípicas, além de um grande grupo de colaboradores de vários institutos de pesquisa. O alto custo na geração de resultados explica a tendência dos institutos de pesquisa em patentear seus resultados de QTL e não disponibilizar as informações para a comunidade científica. Mais do que o uso desses marcadores moleculares para uma futura seleção assistida por marcadores, aliada a métodos tradicionais de melhoramento animal, existe o interesse comercial em resultados que sejam também vantajosos no desenvolvimento de drogas imunomoduladoras, de grande valia para indústrias farmacêuticas.

Há uma séria limitação de informações sobre a resistência genética a nematoides gastrintestinais na espécie caprina. Projetos estão sendo desenvolvidos com a finalidade de gerar populações segregantes para o estudo de QTLs na Embrapa Caprinos, em Sobral, CE. Um fator que pode ser vantajoso para a espécie caprina é a marcável similaridade entre os genomas caprino e bovino. Assim, a espécie caprina pode se beneficiar dos estudos em bovinos. Na realidade, por meio dos estudos de genômica comparativa, será possível beneficiar uma espécie com as informações obtidas em outra.

As pesquisas, até o momento, demonstram que a seleção de animais resistentes é realidade em vários países que possuem programas de melhoramento genético. Os resultados são significativos e mostram vantagens tanto para o aumento na frequência de animais resistentes como para a redução média de OPG no rebanho em geral. Os estudos de marcadores genéticos, apesar de terem tido um aumento expressivo nos últimos anos, ainda são dependentes de confirmações mediante procedimentos de validações. De qualquer modo, os trabalhos indicam que uma seleção assistida por marcadores será possível. Pelo menos duas regiões, nos cromossomos ovino 3 (região próxima à do interferon-gama) e 20 (região próxima à do MHC), mostraram resultados significativos por grupos independentes. Além disso, outros resultados confirmam a existência significativa de QTLs em outros cromossomos. Essa variação de resultados indica que a resistência genética do hospedeiro a parasitas gastrintestinais não é determinada por um gene principal, e sim por vários genes que explicam uma parte da variação fenotípica para OPG.

Por último, é necessário ter em mente que é inexequível a erradicação da verminose, portanto, seu controle em ruminantes deve ser buscado sob um enfoque multidisciplinar e sustentável, levando em conta vários aspectos, entre eles o uso de novos medicamentos, as rotações com diferentes cargas animais e os intervalos entre rotações, as dietas com elevados teores proteicos (COOP; HOLMES, 1996), o uso de vacinas – ainda em desenvolvimento – (EMERY; WAGLAND, 1991; SMITH, 1993; TAVERNOR et al., 1992a, 1992b), o uso de fungos nematófagos (LARSEN et al., 1998; LARSEN, 2000; WAGHORN et al., 2003), as pastagens com altos níveis de tanino (NIEZEN et al., 1998a, 1998b, 2002a, 2002b; PAOLINI et al., 2003) e a seleção de animais resistentes a parasitas gastrintestinais.

REFERÊNCIAS

ALBERS, G. A. A.; GRAY, G. D. Breeding for worm resistance: a perspective. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF PARASITOLOGY, 6., 1986, Brisbane. **Parasitology: Quo Vadit?** Proceedings... Brisbane: Australian Academy of Science, 1986. p. 559-566. Editado por M. J. HOWELL.

ALBERS, G. A. A.; GRAY, G. D.; PIPER, L. R.; BARKER, J. S. F.; I.E. JAMBRE, L. F.; BARGER, I. A. The genetics of resistance and resilience to *Haemonchus contortus* infection in young Merino sheep. **International Journal for Parasitology**, Oxford, v. 17, p. 1355-1363, 1987.

BAKER, R. L.; REGE, J. E. O.; TEMBELY, S.; MUSAKA-MUGERWA, E.; ANINDO, D.; MWAMACHI, D. M.; THORPE, W.; LAHLOU-KASSI, A. Genetic resistance to gastrointestinal nematode parasites in some indigenous breeds of sheep and goats in East Africa. In: WORLD CONGRESS ON GENETICS APPLIED TO LIVESTOCK PRODUCTION, 6., Armidale. **Proceeding...** Armidale: International Comitee for WCGALP, 1998. p. 269-272.

BAKER, R. L.; WATSON, T. G.; BISSET, S. A.; VLASSOFF, A.; DOUCH, P. G. C. Breeding sheep in New Zealand for resistance to internal parasites: research results and commercial applications. In: GRAY, G. D.; WOOLASTON, R. R. (Ed.). **Breeding for Disease Resistance in Sheep**. Melbourne: Australian Wool Corporation, 1991. p. 19-32.

BALIC, A.; BOWLES, V. M.; MEEUSEN, E. N. The immunobiology of gastrointestinal nematode infections in ruminants. **Advances in Parasitology**, London, v. 45, p. 181-241, 2000.

BEH, K. J.; HULME, D. J.; CALLAGHAN, M. J.; LEISH, Z.; LENANE, I.; WINDON, R. G.; MADDOX, J. F. A genome scan for quantitative trait loci affecting resistance to *Trichostrongylus colubriformis* in sheep. **Animal Genetics**, Oxford, v. 33, p. 97-106, 2002.

BENAVIDES, M. V.; ECHEVARRIA, F. A. M.; SONSTEGARD, T. S.; VAN TASSELL, C. P.; GASBARRE, L. C. Validation of genomic regions influencing nematode resistance in a *Bos taurus* X *Bos indicus* cross population. In: ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF VETERINARY PARASITOLOGISTS, 50., 2005, Minneapolis, MN. **Proceedings...** Minneapolis: AAVP, 2005a. p. 56.

BENAVIDES, M. V.; ECHEVARRIA, F. A. M.; SONSTEGARD, T. S.; VAN TASSELL, C. P.; GASBARRE, L. C. Genetic variability of a *Bos taurus* x *Bos indicus* cross population and validation of genomic regions influencing nematode resistance. In: SIRGEALC - SIMPÓSIO SOBRE RECURSOS GENÉTICOS DA AMÉRICA LATINA E DO CARIBE, 5., Montevideo, Uruguay. **Resúmenes...** Montevideo: Inia: Facultad de Agronomía de la

Universidad de la República Oriental del Uruguay: Comité Nacional sobre Recursos Fitogenéticos, 2005b. p. 105.

BENAVIDES, M. V.; WEIMER, T. A.; BORBA, M. F. S.; BERNE, M. E. A.; SACCO, A. M. S. Association between microsatellite markers of sheep chromosome 5 and faecal egg counts. **Small Ruminant Research**, Amsterdam, v. 46, p. 95-105, 2002.

BISHOP, S. C.; BAIRDEN, K.; McKELLAR, Q. A.; PARK, M.; STEAR, M. J. Genetic parameters for faecal egg count following mixed, natural predominantly *Ostertagia circumcincta* infection and relationships with live weight in young lambs. **Animal Science**, Haddington, v. 63, p.423-428, 1996.

BISHOP, S. C.; STEAR, M. J. Modelling responses to selection for resistance to gastrointestinal parasites in sheep. **Animal Science**, Haddington, v. 64, p. 469-478, 1997.

BISSET, S. A.; MORRIS, C. A.; SQUIRE, D. R.; HICKEY, S. M. WHEELER, M. Genetics of resilience to nematode parasites in Romney sheep. **New Zealand Journal of Agricultural Research**, Wellington, v. 37, p. 521-534, 1994.

BLATTMAN, A. N.; HULME, D. J.; KINGHORN, B. P.; WOOLASTON, R. R.; GRAY, G. D.; BEH, K. J. A search for associations between major histocompatibility complex restriction fragment length polymorphism bands and resistance to *Haemonchus contortus* infection in sheep. **Animal Genetics**, Oxford, v. 24, p. 277-282, 1993.

BRICARELLO, P. A.; GENNARI, S. M.; OLIVEIRA-SEQUEIRA, T. C. G.; VAZ, C. M. S. L.; GONÇALVES, I. G.; ECHEVARRIA, F. A. M. Response of Corriedale and Crioula Lanada sheep to artificial primary infection with *Haemonchus contortus*. **Veterinary Research Communications**, Amsterdam, v. 26, p. 447-457, 2002.

BUITKAMP, J.; FILMETHER, P.; STEAR, M. J.; EPPLEN, J. T. Class I and class II Major Histocompatibility Complex alleles are associated with faecal egg counts following natural, predominantly *Ostertagia circumcincta* infection. **Parasitology Research**, Berlin, v. 82, p. 693-695, 1996.

CASTELLS, D.; GRIGNOLA, F.; CARDELLINO, R.; CORONEL, F.; CASARETTO, A.; SALLES, J.; NARI, A. Resistencia genética del ovino a

los nematodos gastrointestinales. Acciones desarrolladas en el Uruguay. In: CASTELLS, D. (Ed.). **Resistencia genética del ovino y su aplicación en sistemas de control integrado de parásitos**. Rome: FAO, 2002. p. 87-90.

CLAEREBOUT, E.; VERCRUYSE, J. The immune response and the evaluation of acquired immunity against gastrointestinal nematodes in cattle: a review. **Parasitology**, London, v. 120, p. S25-S42, 2000.

CLARKE, R. A.; BURN, A. L.; ILENANE, I.; WINDON, R. G.; BEH, K. J. Molecular analysis and nematode resistance association of a polymorphism at the 5' end of the sheep *IgE* gene. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 70, p. 15-29, 2001.

COLTMAN, D. W.; WILSON, K.; PILKINGTON, J. G.; STEAR, M. J.; PEMBERTON, J. M. A microsatellite polymorphism in the gamma interferon gene is associated with resistance to gastrointestinal nematodes in a naturally-parasitized population of Soay sheep. **Parasitology**, London, v. 122, p. 571-582, 2001.

COOP, R. L.; HOLMES, P. H. Nutrition and parasite interaction. **International Journal for Parasitology**, Oxford, v. 26, p. 951-962, 1996.

COOPER, D. W.; VAN OORSCHOT, R. A. H.; PIPER, L. R.; LE JAMBRE, L. F. No association between the ovine leucocyte antigen (OLA) system in the Australian Merino and susceptibility to *Haemonchus contortus* infection. **International Journal for Parasitology**, Oxford, v. 19, p. 665-669, 1989.

COURTNEY, C. H.; PARKER, C. F.; McLURE, K. E.; HERD, R. P. A comparison of the periparturient rise in faecal egg counts of exotic and domestic ewes. **International Journal for Parasitology**, Oxford, v. 14, p. 377-381, 1984.

CRAWFORD, A. M.; McEWAN, J. C. **Identification of animals resistant to nematode parasite infection**. New Zealand Provisional Patent 330201, 1998.

DAWKINS H. J. S.; WINDON R. G.; EAGLESON, G. K. Eosinophil responses in sheep selected for high and low responsiveness to *Trichostrongylus colubriformis*. **International Journal for Parasitology**, Oxford, v. 19, p. 199-205, 1989.

DE GORTARI, M. J.; FREKING, B. A.; KAPPES, S. M.; LEYMASTER, K. A.; CRAWFORD, A. M.; STONE, R. T.; BEATTIE, C. W. Extensive genomic

conservation of cattle microsatellite heterozygosity in sheep. **Animal Genetics**, Oxford, v. 28, p. 274-290, 1997.

DIEZ-TASCÓN, C.; MacDONALD, P. A.; DODDS, K. G.; McEWAN, J. C.; CRAWFORD, A. M. A screen of chromosome 1 for QTL affecting nematode resistance in an ovine outcross population. In: WORLD CONGRESS OF GENETICS APPLIED TO LIVESTOCK PRODUCTION, 7., Montpellier, 2002. **Proceedings...** Castanet-Tolosan: INRA, 2002. (Communication, 13-37).

DIEZ-TASCÓN, C.; KEANE, O. M.; WILSON, T.; ZADISSA, A.; HYNDMAN, D. L.; BAIRD, D. B.; McEWAN, J. C.; CRAWFORD, A. M. Microarray analysis of selection lines from outbred populations to identify genes involved with nematode parasite resistance in sheep. **Physiology Genomics**, v. 21, p. 59-69, 2005.

DINEEN, J. K.; WINDON, R. G. The effect of acquired resistance on adult worms of *Trichostrongylus colubriformis* in lambs. **International Journal for Parasitology**, Oxford, v. 10, p. 249-252, 1980.

DOUCH, P. G. C.; GREEN, R. S.; MORRIS, C. A.; BISSET, S. A.; VLASSOFF, A.; BAKER, R. L.; WATSON, T. G.; HURFORD, A. P.; WHEELER, M. Genetic and phenotypic relationships among anti-*Trichostrongylus colubriformis* antibody level, faecal egg count and body weight traits in grazing Romney sheep. **Livestock Production Science**, Amsterdam, v. 41, p. 121-132, 1995.

DUNNE, D. W.; RICHARDSON, B. A.; JONES, F. M.; CLARK, M.; THORNE, K. J. I.; BUTTERWORTH, A. E. The use of mouse-human chimaeric antibodies to investigate the roles of different antibody isotypes, including IgA2, in the killing of *Schistosoma mansoni* schistosomula by eosinophils. **Parasite Immunology**, Oxford, v. 15, p. 181-185, 1993.

EADY, S. J.; WOOLASTON, R. R.; MORTIMER, S. I.; LEWER, R. P.; RAADSMA, H. W.; SWAN, A. A.; PONZONI, R. W. Resistance to nematode parasites in Merino sheep: sources of genetic variation. **Australian Journal of Agricultural Research**, Victoria, v. 47, p. 895-915, 1996.

ELSE, K. J.; FINKELMAN, F. D. Intestinal nematode parasite, cytokine and effector mechanisms. **International Journal for Parasitology**, Oxford, v. 28, p. 1145-1158, 1998.

ELSE, K. J.; FINKELMAN, F. D.; MALISZEWSKI, C. R.; GRENCIS, R. K. Cytokine-mediated regulation of chronic intestinal helminth infection. **Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 179, p. 347-351, 1994.

EMERY, D. L.; McCLURE, S. J.; WAGLAND, B. M. Production of vaccines against gastrointestinal nematodes of livestock. **Immunology and Cell Biology**, Adelaide, v. 71, p. 463-472, 1993.

EMERY, D. L.; WAGLAND, B. M. Vaccines against gastrointestinal nematode parasites of ruminants. **Parasitology Today**, Essex, v. 7, p. 347-9, 1991.

FALCONER, D. S. **Introduction to Quantitative Genetics**. Longman Scientific and Technical, United Kingdom, 1989. 438 p.

FINKELMAN, F. D. E.; PEARCE, E. J.; URBAN, J. F.; SHER, A. Regulation and biological function of helminth-induced cytokine responses. **Parasitology Today**, Essex, v. 7, p. A62-A66, 1991.

FINKELMAN, F. D. E.; SHEA-DONOHUE, T.; GOLDHILL, J.; SULLIVAN, C. A.; MORRIS, S. C.; MADDEN, K. B.; GAUSE, W. C.; URBAN, J. F. Cytokine regulation of host defence against parasitic gastrointestinal nematodes: lessons from studies with rodent models. **Annual Reviews in Immunology**, Palo Alto, v. 15, p. 505-533, 1997.

FINKELMAN, F. D. E.; URBAN, J. F. Cytokines: making the right choice. **Parasitology Today**, Essex, v. 8, p. 311-314, 1992.

GAMBLE, H. R.; ZAJAC, A. M. Resistance of St Croix lambs to *Haemonchus contortus* in experimentally and naturally acquired infections. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 41, p. 211-225, 1992.

GARSIDE, P.; KENNEDY, M. W.; WAKELIN, D.; LAWRENCE, C. E. Immunopathology of intestinal helminth infection. **Parasite Immunology**, Oxford, v. 22, p. 605-612, 2000.

GASBARRE, L. C.; SONSTEGARD, T. S.; VAN TASSELL, C. P.; PADILHA, T. Identification of QTL affecting resistance to gastrointestinal parasites of cattle. In: PLANT AND ANIMAL GENOMES CONFERENCE, 11., 2003, San Diego, CA. **Proceedings...** San Diego: [s.n.], 2003.

GILL, H. S. Genetic control of acquired resistance to haemonchosis in Merino lambs. **Parasite Immunology**, Oxford, v. 13, p. 617, 1991.

GILL, H. S.; GRAY, G. D.; WATSON, D. L. Mechanisms underlying genetic resistance to *Haemonchus contortus* in sheep. In: GRAY, G. D.; WOOLASTON, R. R. (Ed.). **Breeding for Disease Resistance**. Melbourne: Australian Wool Corporation, 1991. p. 67.

GILL, H. S.; GRAY, G. D.; WATSON, D. L.; HUSBAND, A. J. Isotype-specific antibody responses to *Haemonchus contortus* in genetically resistant sheep. **Parasite Immunology**, Oxford, v. 15, p. 61-67, 1993a.

GILL, H. S.; HUSBAND, A. J.; WATSON, D. L.; GRAY, G. D. Antibody-containing cells in the abomasal mucosa of sheep with genetic resistance to *Haemonchus contortus*. **Research in Veterinary Science**, Oxford, v. 56, p. 41, 1994.

GILL, H. S.; WATSON, D. L.; BRANDON, M. R. Monoclonal antibody to CD4+ T cells abrogates genetic resistance to *Haemonchus contortus* in sheep. **Immunology**, London, v. 78, p. 43, 1993b.

GILL, H. S.; ALTMANN, K.; CROSS, M. L.; HUSBAND, A. J. Induction of T helper 1- and T helper 2-type immune responses during *Haemonchus contortus* infection in sheep. **Immunology**, London, v. 99, p. 458-463, 2000.

GRUNER, L.; BOUIX, J.; BRUNEL, J. C. High genetic correlation between resistance to *Haemonchus contortus* and to *Trichostrongylus colubriformis* in INRA 401 sheep. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 199, p. 51-58, 2004.

HANOTTE, O.; RONIN, Y.; AGABA, M.; NILSSON, P.; GELHAUS, A.; HORSTMANN, R.; SUGIMOTO, Y.; KEMP, S.; GIBSON, J.; KOROL, A.; SOLLER, M.; TEALE, A. Mapping of quantitative trait loci controlling trypanotolerance in a cross of tolerant West African N'Dama and susceptible East African Boran cattle. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Washington, v. 100, p. 7443-7448, 2003.

HOHENHAUS, M. A.; OUTTERIDGE, P. M. The immunogenetics of resistance to *Trichostrongylus colubriformis* and *Haemonchus contortus* parasites in sheep. **British Veterinary Journal**, London, v. 151, p. 119-140, 1995.

MOUSE GENOME INFORMATICS. **Oxford Grids**. Disponível em: <http://www.informatics.jax.org/searches/oxfordgrid_form.shtml>. Acesso em: 15 jan. 2006.

ARKDB: genomes for the rest of us. [S.l.]: Roslin Institute, 2007. Disponível em: <<http://www.thearkdb.org/arkdb/do/simpleMaps>> Acesso em: 15 jan. 2006.

CSIRO. **Breeding for worm resistance: a component of sustainable worm control**. Disponível em: <<http://www.csiro.au/files/files/p66p.pdf>>. Acesso em: 10 jan. 2006.

HULME, D. J.; NICHOLAS, F. W.; WINDON, R. G.; BROWN, S. C.; BEH, K. J. The MHC Class II region and resistance to an intestinal parasite in sheep. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, Hamburg, v. 110, p. 459-472, 1993.

HUSBAND, A. J.; KRAMER, D. R.; BAO, S.; SUTHERLAND, R. M.; BEAGLEY, K. W. Regulation of mucosal IgA responses in vivo: cytokines and adjuvants. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 54, p. 179-186, 1996.

JANßEN, M.; WEIMANN, C.; GAULY, M.; ERHARDT, G. Associations between infections with *Haemonchus contortus* and genetic markers on ovine chromosome 20. In: WORLD CONGRESS OF GENETICS APPLIED TO LIVESTOCK PRODUCTION, 7., 2002, Montpellier. **Proceedings...** Castanet-Tolosan: Inra, 2002. (Communication, 13-11).

KAHN, L. P.; KNOX, M. R.; GRAY, G. D.; LEA, J. M.; WALKDEN-BROWN, S. W. Enhancing immunity to parasites in single-bearing Merino ewes through nutrition and genetic selection. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 112, p. 211-225, 2003.

KEMP, S. J.; IRAQI, F.; DARVASI, A.; SOLLER, M.; TEALE, A. J. Localisation of genes controlling resistance to trypanosomiasis in mice. **Nature Genetics**, New York, v. 16, p. 194-196, 1997.

KNIGHT, R. A.; VEGORS, H. H.; GLIMP, H. A. Effects of breed and date of birth of lambs on gastrointestinal nematode infections. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 34, p. 323-327, 1973.

LARSEN, M. Prospects for controlling animal parasitic nematodes by predacious micro fungi. **Parasitology**, London, v. 120, p. S121-S131, 2000.

LARSEN, M.; FAEDO, M.; WALLER, P. J.; HENESSY, D. R. The potential of nematophagous fungi to control the free-living stages of nematode parasites of sheep: studies with *Duddingtonia flagrans*. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 76, p. 121-128, 1998.

LUFFAU, G.; KAHNG, V. T.; BOUIX, J.; NGUYEN, T. G.; CULLEN, P.; RICORDEAU, G. Resistance to experimental infections with *Haemonchus*

contortus in Romanov sheep. **Genetics Selection and Evolution**, Paris, v. 22, p. 205-229, 1990.

LUNNEY, J. K.; MURRELL, K. D. Immunogenetic analysis of *Trichinella spiralis* infections in swine. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 29, p. 170-193, 1988.

MADDOX, J. F.; DAVIES, K. P.; CRAWFORD, A. M.; HULME, D. J.; VAIMAN, D.; CRIBIU, E. P.; FREKING, B. A.; BEH, K. J.; COCKETT, N. E.; KANG, N.; RIFFKIN, C. D.; DRINKWATER, R.; MOORE, S. S.; DODDS, K. G.; LUMSDEN, J. M.; VAN STIJN, T. C.; PHUA, S. H.; ADELSON, D. L.; BURKIN, H. R.; BROOM, J. E.; BUITKAMP, J.; CAMBRIDGE, L.; CUSHWA, W. T.; GERARD, E.; GALLOWAY, S. M.; HARRISON, B.; HAWKEN, R. J.; HIENDLEDER, S.; HENRY, H. M.; MEDRANO, J. F.; PATERSON, K. A.; SCHIBLER, L.; STONE, R. T.; VAN HEST, B. An enhanced linkage map of the sheep genome comprising more than 1000 loci. **Genome Research**, Woodbury, v. 11, p. 1275-89, 2001.

MARQUET, S.; ABEL, L.; HILLAIRES, D.; DESSEIN, A. Full results of the 'genome-wide scan' which localises a locus controlling the intensity of infection by *Schistosoma mansoni* on chromosome 5q31-q33. **European Journal of Human Genetics**, London, v. 7, p. 88-97, 1999.

McEWAN, J. C.; MASON, P.; BAKER, R. L.; CLARKE, J. N.; HICKEY, S. M.; TURNER, K. Effect of selection for productive traits on internal parasite resistance in sheep. **Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production**, Wellington, v. 52, p. 53-56, 1992.

NIEZEN, J. H.; CHARLESTON, W. A. G.; ROBERTSON, H. A.; SHELTON, D.; WHAGHORN, G. C.; GREEN, R. The effect of feeding sulla (*Hedysarum coronarium*) or lucerne (*Medicago sativa*) on lamb parasite burdens and development of immunity to gastrointestinal nematodes. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 105, p. 229-245, 2002a.

NIEZEN, J. H.; ROBERTSON, H. A.; WAGHORN, G. C.; CHARLESTON, W. A. G. Production, faecal egg counts and worm burdens of ewe lambs which grazed six contrasting forages. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 80, p. 15-27, 1998a.

NIEZEN, J. H.; WHAGHORN, G. C.; CHARLESTON, W. A. G. Establishment and fecundity of *Ostertagia circumcincta* and *Trichostrongylus*

colubriformis in lambs fed Lotus (*L. pedunculatus*) or perennial ryegrass (*Lolium perenne*). **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 78, p. 13-21, 1998b.

NIEZEN, J. H.; WAGHORN, G. C.; GRAHAM, T.; CARTER, J. L.; LEATHWICK, D. M. The effect of diet fed to lambs on subsequent development of *Trichostrongylus colubriformis* larvae in vitro and on pasture. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 105, p. 269-283, 2002b.

OSINOWO, O. A.; ABUBAKAR, B. Y. Appropriate breeding strategies for small ruminant production in West and Central Africa. In: WORKSHOP ON THE IMPROVEMENT OF SMALL RUMINANTS IN WEST AND CENTRAL AFRICA, 1989, Kenya. **Proceedings...** Kenya: Organisation of African Unity, 1989. p. 71-84. Editor, K. O. Adeniji.

OUTTERIDGE, P. M.; WINDON, R. G.; DINEEN, J. K. An association between a lymphocyte antigen in sheep and the response to vaccination against the parasite *Trichostrongylus colubriformis*. **International Journal for Parasitology**, Oxford, v. 15, p. 121-127, 1985.

OUTTERIDGE, P. M.; WINDON, R. G.; DINEEN, J. K.; SMITH, E. F. The relationship between ovine lymphocyte antigens and faecal egg count of sheep selected for responsiveness to vaccination against *Trichostrongylus colubriformis*. **International Journal for Parasitology**, Oxford, v. 16, p. 369-374, 1986.

OUTTERIDGE, P. M.; WINDON, R. G.; DINEEN, J. K. An ovine lymphocyte antigen marker for acquired resistance to *Trichostrongylus colubriformis*. **International Journal for Parasitology**, Oxford, v. 18, p. 853-858, 1988.

PAOLINI, V.; BERGEAUD, J. P.; GRISEZ, C.; PREVOT, F.; DORCHIES, P. H.; HOSTE, H. Effects of condensed tannins on goats experimentally infected with *Haemonchus contortus*. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 113, p. 253-261, 2003.

PATERSON, K. A.; McEWAN, J. C.; DODDS, K. G.; MORRIS, C. A.; CRAWFORD, A. M. Fine mapping a locus affecting host resistance to internal parasites in sheep. In: CONFERENCE OF THE ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT IN ANIMAL BREEDING AND GENETICS, 14., 2001, Queenstown, New Zealand. **Proceedings...** Queenstown: AAABG, 2001. v. 13, p. 91-94.

PATERSON, S.; WILSON, K.; PEMBERTON, J. M. Major histocompatibility complex variation associated with juvenile survival and parasite resistance in a large unmanaged ungulate population (*Ovis aries* L.). **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Washington, v. 95, p. 3714-3719, 1998.

PERNTHANER, A.; VLASSOFF, A.; DOUCH, P. G. C.; MAAS, D. Cytokine mRNA expression and IFN- γ production in nematode resistant and susceptible line lambs artificially infected with gastro-intestinal nematodes. **Acta Parasitologica**, Warsaw, v. 42, p. 55-61, 1997.

PIPER, L. R. Genetic variation in resistance to internal parasites. In: McQUIRK, B. W. (Ed.). **Merino Improvement Program in Australia**. Melbourne: Australian Wool Corporation, 1987. p. 351-363.

PRATLEY, R. E.; THOMPSON, D. B.; PROCHAZKA, M.; BAIER, L.; MOTT, D.; RAVUSSIN, E.; SAKUL, H.; EHM, M. G.; BURNS, D. K.; FOROUD, T.; GARVEY, W. T.; HANSON, R. L.; KNOWLER, W. C.; BENNETT, P. H.; BOGARDUS, C. An autosomal genomic scan for loci linked to prediabetic phenotypes in Pima Indians. **Journal of Clinical Investigation**, Ann Arbor, v. 101, p. 1757-1764, 1998.

PRESTON, J. M.; ALLONBY, E. W. The influence of breed on the susceptibility of sheep and goats to a single experimental infection with *Haemonchus contortus*. **Veterinary Record**, London, v. 103, p. 509-512, 1978.

PRESTON, J. M.; ALLONBY, E. W. The influence of breed on the susceptibility of sheep to *Haemonchus contortus*. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 33, p. 817-823, 1979.

PRITCHARD, D. I.; HEWITT, C.; MOQBEL, R. Relationship between immunological responsiveness controlled by T-helper 2 lymphocytes and infections with parasitic helminths. **Parasitology**, London, v. 115, p. S33-S44, 1997.

ROBERTS, L. J.; BALDWIN, T. M.; CURTIS, J. M.; HANDMAN, E.; FOOTE, S. J. Resistance to *Leishmania major* is linked to the H2 region on chromosome 17 and to chromosome 9. **Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 185, p. 1705-1710, 1997.

SAYERS, G.; GOOD, B.; HANRAHAN, J. P.; RYAN, M.; ANGLES, J. M.; SWEENEY, T. Major histocompatibility complex DRB1 gene: its role in

nematode resistance in Sufflok and Texel sheep breeds. **Parasitology**, London, v. 131, p. 403-409, 2005b.

SAYERS, G.; GOOD, B.; HANRAHAN, J. P.; RYAN, M.; SWEENEY, T. Intron 1 of the interferon gamma gene: Its role in nematode resistance in Suffolk and Texel sheep breeds. **Research in Veterinary Science**, Oxford, v. 79, p. 191-196, 2005a.

SCHALLIG, H. D. F. H. Immunological responses of sheep to *Haemonchus contortus*. **Parasitology**, London, v. 120, p. S63-S72, 2000.

SCHWAIGER, F. W.; GOSTOMSKI, D.; STEAR, M. J.; DUNCAN, J. L.; McKELLAR, Q. A.; EPPIEN, J. T.; BUITKAMP, J. An ovine major histocompatibility complex DRB1 allele is associated with low faecal egg counts following natural, predominantly *Ostertagia circumcincta* infection. **International Journal for Parasitology**, Oxford, v. 25, p. 815-822, 1995.

SMITH, O. B. Health package for the smallholder farmer in West and Central Africa. In: WORKSHOP ON THE IMPROVEMENT OF SMALL RUMINANTS IN WEST AND CENTRAL AFRICA, 1989, Kenya. **Proceedings...** Kenya: Organisation of African Unity, 1989. p. 211-221. Editor, K. O. Adeniji.

SMITH, W.D. Protection in lambs immunised with *Haemonchus contortus* gut membrane proteins. **Research in Veterinary Science**, Oxford, v. 54, p. 94-101, 1993.

STEAR, M. J.; STRAIN, S.; BISHOP, S. C. How lambs control infection with *Ostertagia circumcincta*. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 72, p. 213-218, 1999.

STEAR, M. J.; BAIRDEN, K.; DUNCAN, J. L.; HOLMES, P. H.; McKELLAR, Q. A.; PARK, M.; STRAIN, S.; MURRAY, M.; BISHOP, S. C.; GETTINBY, G. How hosts control worms. **Nature**, London, v. 389, p. 27, 1997.

STEAR, M. J.; BAIRDEN, K.; McKELLAR, Q. A.; SCOTT, I.; STRAIN, S. The relationship between the number and size of nematodes in the abomasum and the concentration of pepsinogen in ovine plasma. **Research in Veterinary Sciences**, Oxford, v. 67, p. 89-92, 1999a.

STEAR, M. J.; BISHOP, S. C. The curvilinear relationship between worm length and fecundity of *Ostertagia circumcincta*. **International Journal for Parasitology**, Oxford, v. 29, p. 777-780, 1999b.

STEAR, M. J.; BISHOP, S. C.; MALLARD, B. A.; RAADSMA, H. *The sustainability, feasibility and desirability of breeding livestock for disease resistance. Research in Veterinary Science*, Oxford, v. 71, n. 1, p. 1-7, 2001.

STEAR, M. J.; PARK, M.; BISHOP, S. C. The key components of resistance to *Ostertagia circumcincta* in lambs. *Parasitology Today*, Essex, v. 12, p. 438-441, 1996.

STEAR, M. J.; BAIRDEN, K.; DUNCAN, J. L.; GETTINBY, G.; McKELLAR, Q. A.; MURRAY, M.; WALLACE, D. S. The distribution of faecal nematode egg counts in Scottish Blackface lambs following natural, predominantly *Ostertagia circumcincta* infection. *Parasitology*, London, v. 110, p. 573-581, 1995.

STRAIN, S.; BISHOP, S. C.; HENDERSON, N. G.; KERR, A.; McKELLAR, Q. A.; MITCHEL, S.; STEAR, M. J. The genetic control of IgA activity against *Teladorsagia circumcincta* and its association with parasite resistance in naturally infected sheep. *Parasitology*, London, v. 124, p. 545-552, 2002.

TAVERNOR, A. S.; SMITH, T. S.; LANGFORD, C. F.; MUNN, E. A.; GRAHAM, M. Vaccination of young Dorset lambs against haemonchosis. *Parasite Immunology*, Oxford, v. 14, p. 645-55, 1992b.

TAVERNOR, A. S.; SMITH, T. S.; LANGFORD, C. F.; GRAHAM, M.; MUNN, E. A. Immune response of Chin Forest sheep to vaccination with membrane glycoproteins from *Haemonchus contortus*. *Parasite Immunology*, Oxford, v. 14, p. 671-675, 1992a.

THEOFILOPOULOS, A. N.; KONO, D. H. The genes of systemic autoimmunity. *Proceedings of the Association of American Physicians*, Cambridge, v. 111, p. 228-40, 1999.

WAGHORN, T. S.; LEATHWICK, D. M.; CHEN, L. Y.; SKIPP, R. A. Efficacy of the nematode-trapping fungus *Duddingtonia flagrans* against three species of gastro-intestinal nematodes in laboratory faecal cultures from sheep and goats. *Veterinary Parasitology*, Amsterdam, v. 118, p. 227-234, 2003.

WALLER, P. J. **The status of anthelmintic resistance in the world. Its impact on parasite control and animal production.** Rome: FAO, 1991. 19 p. Paper prepared for the FAO Expert Consultation on Helminth Infections of Livestock in Developing Countries (AGA/HIL/91/12).

WATSON, T. G.; BAKER, R. L.; HARVEY, T. G. Genetic variation in resistance or tolerance to internal nematode parasites in strains of sheep at Rotomahana. *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production*, Wellington, v. 46, p. 23-26, 1986.

WOOLASTON, R. R.; PIPER, L. R. Selection of Merino sheep for resistance to *Haemonchus contortus*: genetic variation. *Animal Science*, Haddington, v. 62, p. 451-460, 1996.

WOOLASTON, R. R.; BAKER, R. L. Prospects of breeding small ruminants for resistance to internal parasites. *International Journal for Parasitology*, Oxford, v. 26, p. 845-855, 1996.

WOOLASTON, R. R.; ELWIN, R. L.; BARGER, I. A. No adaptation of *Haemonchus contortus* to genetically resistant sheep. *International Journal for Parasitology*, Oxford, v. 22, p. 377-380, 1992.

WOOLASTON, R. R.; BARGER, I. A.; PIPER, L. R. Response to helminth infection of sheep selected for resistance to *Haemonchus contortus*. *International Journal for Parasitology*, Oxford, v. 20, p. 1015-1018, 1990.