



Regiones genómicas, genes y polimorfismos de un solo nucleótido en la resistencia a nematodos gastrointestinales en ovinos. Revisión



Marcela Villegas-Castañeda ^{a*}

Vielka Jeanethe Castañeda-Bustos ^b

Juan Manuel Bello-López ^c

Clemente Cruz-Cruz ³

^a Hospital Juárez de México. Escuela de enfermería del Hospital Juárez de México. Plaza San Pablo. No. 13. Col. Centro. Alc. Cuauhtémoc, 06090, CDMX, México.

^b Universidad Autónoma de Baja California. Instituto de Ciencias Agrícolas. Mexicali, México.

^c Hospital Juárez de México. División de investigación, CDMX, México.

*Autor de correspondencia: marcela.villegas.casta@gmail.com

Resumen:

Existen diversos factores que pueden modificar la productividad en los hatos ovinos, uno de ellos es la parasitosis gastrointestinal (GI) por nematodos, la cual puede generar pérdida de peso, retrasos en el crecimiento y en situaciones extremas la muerte. Las infecciones de parásitos involucran al sistema inmune para la resistencia o susceptibilidad, por lo que actualmente se buscan estrategias que sean eficientes a largo plazo para disminuir esta afectación. Una de estas estrategias es la ganadería de precisión, la cual consiste en la identificación y selección de animales genéticamente más resistentes, empleando para ello marcadores moleculares. El objetivo de esta revisión es reunir información novedosa en rasgos cuantitativos (QTL) y estudios de asociación del genoma completo (GWAS), que confirman la relevancia de algunas regiones o genes en la resistencia a la parasitosis gastrointestinal ovina. Así mismo, se analizó la posible relevancia de nuevas regiones para

realizar mapeos más finos y encontrar conjuntos de polimorfismos que permitan una selección más eficiente, considerando al mismo tiempo, las condiciones particulares de los hatos ovinos.

Palabras clave: Polimorfismos, Resistencia, Parasitosis gastrointestinal, Ovinos.

Recibido: 06/04/2023

Aceptado: 04/03/2024

Introducción

Uno de los factores que pueden modificar la productividad de los ovinos es la parasitosis gastrointestinal (GI); dentro de sus efectos adversos están: pérdida de peso⁽¹⁾ retraso en el crecimiento y, en situaciones extremas, la muerte^(1,2), aspectos que afectan directamente la economía de los productores. Continuamente se están desarrollando estrategias para disminuir los efectos de la infección, ya sea probando con nuevos fármacos o buscando animales que sean genéticamente más resistentes para reproducirlos. Algunos autores mencionan que estas estrategias tienden a ser más eficientes, en el largo plazo, cuando están basadas en múltiples enfoques^(3,4).

La variación genética entre o dentro de razas, permite detectar, y seleccionar genéticamente individuos con mayor capacidad de resistir las consecuencias de la infección por helmintos. La selección de ovejas o cabras para mejorar la resistencia a parásitos se considera una opción valiosa para complementar otras medidas de control⁽⁵⁾. El término resistencia a la enfermedad se usa comúnmente de forma genérica para hablar de resistencia a la infección, o como resistencia a las consecuencias de la enfermedad, es decir tolerancia a la enfermedad. Sin embargo, en términos estrictos, la resistencia a la enfermedad describe la capacidad del huésped para interactuar y controlar el ciclo de vida del parásito. En el contexto de las parasitosis GI, esto puede incluir la probabilidad del establecimiento de larvas ingeridas, tasa y grado de desarrollo del parásito dentro del huésped, mortalidad y la fecundidad de los parásitos, y por tanto el conteo de huevos en materia fecal. Por otro lado, la tolerancia a la enfermedad se utiliza para describir la capacidad del huésped para resistir los efectos patógenos de la infección⁽¹⁾.

El mejoramiento genético para la resistencia es posible debido a la existencia de una amplia variación genética en los animales. Cuando se buscan asociaciones genéticas se estudian regularmente rasgos de resistencia o susceptibilidad (conteo de huevos en materia fecal (FEC), carga parasitaria, tamaño de gusano y fecundidad), de respuesta inmune (complejo

mayor de histocompatibilidad-MHC, concentración de anticuerpos como IgA, IgG e IgM), de impacto de la infección (anemia, presencia de pepsinógeno, o concentraciones de fructosamina), o de resiliencia (tasa de crecimiento y frecuencia de tratamiento requerida)^(3,6). Existe un importante número de aportaciones científicas que relacionan genes del complejo mayor de histocompatibilidad ovino (Ovar-MHC) con la capacidad de los ovinos para resistir a la infección por parásitos gastrointestinales⁽⁷⁻¹⁶⁾; aunque se ha señalado que el efecto del MHC es pequeño y que representa aproximadamente el 11 % de la variación fenotípica total⁽⁷⁾. Los genes de la clase I se encuentran entre los genes más polimórficos, esta diversidad, en conjunto con la poca claridad de la organización genómica, provoca que la identificación de nuevos alelos de interés en ovinos sea difícil, resultando en una evidente escasez de información al respecto⁽¹⁷⁾. Los productos de los genes de Clase I y II son glicoproteínas que presentan péptidos antigénicos al receptor de células T (TCR) de linfocitos CD8+ citotóxicos y linfocitos CD4+ cooperadores respectivamente^(18,19). Los genes de clase II DRB han sido más estudiados^(18,20) y han mostrado asociaciones consistentes al fenotipo de resistencia a nematodos GI⁽⁷⁾. Los enfoques actuales quizá ponen de lado a esta importante molécula debido a que los análisis estadísticos para detectar asociación entre alelos del MHC y la enfermedad, depende en una parte de las frecuencias de haplotipos⁽²¹⁾, mientras que la capacidad de discriminar con mutaciones puntuales causales dependen del grado del desequilibrio de ligamiento (LD), ya que cuando el LD es alto, los alelos en diferentes loci frecuentemente se heredan juntos en la descendencia y los efectos de los diferentes loci no se pueden desentrañar fácilmente⁽²²⁾. Debido a la alta variación polimórfica en el MHC, es necesaria la construcción de combinaciones de haplotipos para asociarlo a rasgos de resistencia/susceptibilidad^(21,23), ya que la mayoría de los genes del MHC se heredan en bloque como haplotipo con raros eventos de recombinación⁽²⁴⁾. Para utilizar al MHC como marcador generalizado es necesario que el conocimiento se profundice hasta llegar a secuenciar haplotipos ya asociados y saber en qué raza y para qué parásito pueden ser utilizados con validez; la asociación de haplotipos podría llegar a ser entonces más fuerte que la asociación alélica con polimorfismos de un solo nucleótido (SNP).

Las nuevas estrategias como el uso de arreglos o chips con miles de polimorfismos para una genotipificación simultánea podrían predecir el mérito genético de un individuo a través de grupos de polimorfismos de un solo nucleótido⁽²⁵⁾. Se han desarrollado arreglos o matrices de genotipado por casas comerciales como Illumina y Affymetrix en conjunto con el Sheep Genomics Consortium con distintas densidades y diferentes coberturas dentro del genoma; en la actualidad los más usados en estudios de asociación del genoma o determinación del mérito genético son los de alta y media densidad, que pueden detectar alrededor de 606,000 y 50,000 SNP (50 K) uniformemente espaciados. Se ha observado que el nivel estimado de LD para marcadores separados por menos de 1Mb en arreglos de hasta 12 K pueden ser una herramienta adecuada para identificar regiones genómicas asociadas con rasgos relacionados con la resistencia a parásitos GI⁽²⁶⁾. Además de esto, existen regiones intergénicas, llamadas

“desiertos genéticos”⁽²⁷⁾, que son regiones con secuencias no codificantes pero con elementos regulatorios no anotados con potencial prometedor para futuras investigaciones.

Si bien la resistencia o susceptibilidad a la parasitosis gastrointestinal puede estar controlada por múltiples loci con efectos pequeños, las relaciones de epistasis podrían ser evaluadas como parte de la arquitectura de la resistencia. Además, las relaciones epistáticas permiten la regulación de la expresión de genes vecinos, que a su vez permiten la expresión de otros genes. A la fecha no hay estudios que hayan identificado genes mayores como únicos genes en la resistencia en infecciones parasitarias gastrointestinales. Por lo que el objetivo de esta revisión es presentar información genómica que confirme la relevancia de algunas regiones o genes, y dar relevancia a otras *de novo* en parasitosis GI por nematodos en ovinos.

Hallazgos recientes de genes o regiones genómicas implicados en la resistencia/susceptibilidad a nematodos gastrointestinales

Los nematodos se pueden localizar en distintas regiones del tracto gastrointestinal; por ejemplo, en el abomaso los más frecuentes son *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus axei*, *Mecistocirrus digitatus* y *Teladorsagia circumcincta*, mientras que en el intestino delgado predominan *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia* spp., y *Nematodirus* spp. y en el intestino grueso se encuentran *Oesophagostomum* spp., *Chabertia ovina*, y *Trichuris ovis*⁽²⁸⁻³⁰⁾. Se puede generalizar que el nematodo usualmente encontrado alrededor del mundo especialmente en regiones o climas tropicales y subtropicales es *H. contortus*⁽³¹⁾, mientras que *Teladorsagia circumcincta* es uno de los más importantes en regiones frías⁽³²⁾. Se ha hipotetizado que la inherente resistencia GI a parásitos está dada por varios genes (poligénica), y que está relacionada con el sistema inmune⁽³³⁻³⁵⁾.

Se pueden señalar cuatro mecanismos principales que determinan la respuesta del hospedero a la infección por parásitos GI: 1) el mecanismo de la respuesta inmune innata, 2) la protección de las mucosas gástricas, 3) las vías de hemostasis, y 4) la inmunidad adquirida⁽³⁶⁾. Por otro lado, entre los mecanismos que permiten la expulsión de parásitos se encuentran: la hipermotilidad, hipersecreción gástrica e hiperplasia de células caliciformes con el subsecuente incremento en la producción de moco. En estudios *in vitro* e *in vivo* se ha observado que la expulsión inmediata de los parásitos está asociada a la presencia de histamina y leucotrienos en el moco del abomaso que inhiben la motilidad del parásito^(37,38). Altas concentraciones de histamina en la mucosa abomasal de ovejas resistentes a la hemoncosis podrían permitir la expulsión del parásito, promoviendo la hipersecreción abomasal que disminuye la fecundidad y motilidad de los gusanos^(39,40).

Con respecto a la respuesta inmune del hospedero, se ha observado que existe una clara diferencia en la respuesta inmune de corderos que han sido desafiados una o dos veces en su

vida, y ovejas adultas que han sido desafiadas varias veces a lo largo de su vida productiva con distintos estadios larvarios o de gusanos^(31,37,40). Los corderos demuestran una inmunidad competente de 2 a 3 meses de edad⁽⁴¹⁾, y si el desafío de exposición larvaria es constante, la inmunidad se desarrolla con una respuesta protectora significativa entre los 10 y 12 meses de edad^(42,43). En ovinos adultos esta inmunidad tiende a permanecer, lo que los hace relativamente resistentes a la infección y las exposiciones en un bajo nivel los hace conservar la inmunidad⁽⁴⁴⁾. En algunos estudios la protección contra la parasitosis GI se ha asociado con la respuesta inmune Th2 cooperadora^(45,46), caracterizada por la producción de interleucina (IL) 4 que es una importante citocina en el control inmunológico de las enfermedades GI por parásitos^(47,48), fundamental en la maduración de células T CD4+ vírgenes a través de la vía STAT6^(49,50); también promueve la diferenciación de células B de alta tasa de síntesis (cambiando la cadena pesada de IgM a IgE e IgA)⁽⁵¹⁻⁵³⁾, el reclutamiento de eosinófilos, basófilos y mastocitos para controlar la infección y participar en la expulsión de helmintos⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. La IL-13 actúa en conjunto con IL-4 estimulando el cambio de clase de IgE, promoviendo la curación por fibrosis de tejidos y mejora la expulsión de larvas por aumento de la permeabilidad de la mucosa, producción de moco y la contracción muscular⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾; también IL-5 estimula la maduración de los eosinófilos, la regulación positiva de estas dos citocinas después de la infección por *T. columbriformis*^(58,60), coincide con el aumento en la producción de IgE e IgA⁽⁶¹⁾. El desarrollo de la respuesta celular Th1, previene la expresión de citocinas proinflamatorias como el interferón gamma (IFN- γ), y como consecuencia la respuesta Th2^(55,62). Existe un vínculo entre IFN- γ y la susceptibilidad, ya que regula de manera negativa a IL-4 y consecuentemente la diferenciación hacia la respuesta Th2^(63,64).

Durante la infección por parásitos, la concentración de IgA es más importante en el abomaso que en el suero, y se ha observado una correlación negativa entre la cantidad de IgA específica en moco de abomaso y la carga parasitaria en infecciones por *H. contortus*⁽⁶⁵⁾, situación que también ha sido evidente con el nemátodo *T. circumcincta* encontrado en abomaso de ovejas, en donde los altos niveles de IgA específicas en el moco abomasal han disminuido la fertilidad y longitud de dicho nematodo⁽⁶⁶⁾. Una característica típica de las infecciones por helmintos es la producción de IgE específicas como resultado de una respuesta tipo Th2. La IgE es capaz de inducir citotoxicidad anticuerpo-dependiente de eosinófilos, células cebadas y macrófagos. Un incremento en los niveles locales de IgE se ha asociado con resistencia a parasitosis GI en ovejas y cabras⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾.

Existen reportes de resistencia/susceptibilidad en razas como Churra, Red Masai, Merino⁽⁷⁰⁾, cruza de Dorper x Red Masai⁽⁷¹⁾, Cara Negra escocesa⁽⁷²⁾, Santa Inés⁽²⁶⁾, ovinos ferales Soay, Djallonké⁽⁷³⁾, Border Leicester x Merino, cruza de Poll Dorset x Suffolk o Dorper blanco, Kathadin⁽⁷⁴⁾, ovinos Tunecinos Autóctonos⁽⁷⁵⁾, Corriedale, Pampinta⁽⁷⁶⁾, Sardas⁽⁷⁷⁾ y ovejas Nativas de Florida entre algunos⁽⁷⁸⁾. Además de esto, en otros estudios realizados en razas de pelo como la Red Massai⁽⁷⁹⁾, Florida, Santa Cruz, Barbados Black Belly y Navajo⁽⁸⁰⁾ se ha

observado que son más resistentes a la infección por nematodos y sus consecuencias, que las razas europeas. Pero entre razas de pelo existe variación, lo que se muestra en un estudio que comparó corderos Pelibuey contra corderos Kathadin; los Pelibuey mostraron mayor resistencia a la infección natural por nematodos GI en comparación con los Kathadin, compartiendo las mismas condiciones climáticas y de pastoreo, asociado al fenotipo de conteo de huevos por gramo de heces y conteos de eosinófilos periféricos⁽⁸¹⁾.

Tradicionalmente la asociación se hace con rasgos como el conteo de huevos en heces, debido a que es una manifestación directa de la incapacidad del huésped de controlar la reproducción del parásito^(37,82). Otro es el índice FAMACHA que es una medida indirecta de la presencia de parásitos en abomaso y de la gravedad de la anemia que estos pueden causarle al hospedero, y que se relaciona con la reducción del volumen celular aglomerado (medido en porcentaje), secuela de la infección de parásitos como *H. contortus*, que pone en evidencia la incapacidad del huésped para reponer los niveles de glóbulos rojos, y que, en una situación extrema, podría conducir a la muerte; pero si el individuo tolera la infección aguda y no muere, manteniendo su actividad zootécnica puede ser un rasgo de resiliencia⁽⁷⁶⁾. Los animales infectados con *H. contortus* muestran anemias más severas^(82,83). En estudios iniciales estos rasgos han sido asociados con regiones en el cromosoma 20 (OAR20; OARn = cromosoma de *Ovis aries* número “n”), que contienen alelos del MHC II, y OAR3 en el gen del interferón gama (IFN- γ) o genes cercanos a esta región⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾. Otra revisión sistemática, menciona que hay evidencia suficiente con respecto a la asociación del gen de IFN- γ y la resistencia a *T. circumcincta* y se sugiere que esta región y sus genes vecinos son de interés en la resistencia del hospedero^(36,84-88).

Otros estudios en donde no han encontrado asociación con las regiones mencionadas, señalan esta diferencia como atribuible a las características de los sujetos de estudio, ya que cuando se ha encontrado asociación los sujetos son corderos, mientras que en ovinos adultos no existe asociación evidente^(87,89).

Otros datos aportados en ovinos Red Massai x Dorper sugieren que la variación en los marcadores SNP ubicados en genes de señalización de las células inmunitarias como el supresor de señalización de citocinas (SOCS2), enzima conjugadora de ubiquitina E2 (UBE2N) y sustrato 15 de proteína tirosina cinasa (EPS15), podrían favorecer la producción de citocinas Th2 para aumentar la función biológica de la eosinofilia, mastocitosis y respuesta humoral (niveles altos de IgE) en el sitio de infección; la producción de moco por la acción de genes como *MUC15* o *GALANT4* y las vías de hemostasia (*ATP2B1*) pueden ser mecanismos importantes que contribuyen al fenotipo o en las diferencias en la resistencia a parásitos en población Red Maasai x Dorper⁽⁷²⁾, y describe dos regiones que hasta ese momento no habían sido asociadas, OAR2 (162-163Mpb) y OAR3 (44Mpb). También describen que el polimorfismo OAR6_81718546 (cercano al receptor- α del factor de crecimiento derivado de plaquetas PDGFRA), está asociado con efectos en el volumen

celular aglomerado el cual ha sido previamente reportado en ovinos de raza Morada Nova Brasileña, raza Churra Española⁽³⁴⁾, Soay Feral⁽⁷⁸⁾ y en la cruce Red Maasai x Dorper; los marcadores que afectan al conteo de huevos en heces (OAR5_111342555, OAR15_35337227, OAR5_100699982.1, DU183841_402.1, OAR15_40719719.1, OAR15_40926306.1, OAR7_4206430 y OAR17_42673146) no afectan al volumen celular aglomerado ni el peso vivo de acuerdo con este estudio⁽⁷²⁾.

Por otra parte, en la raza Soay Feral analizaron doce SNP's enlistados en el Cuadro 1, de los cuales, RORC2 p.A404T (100,653,186 pb) está asociado a IgA, además concluyen que el polimorfismo IL23R p.V32M (42,512,431 pb) está relacionado con el receptor de IL-23, una citocina inflamatoria que mostró asociación con el peso corporal a los 20 días en corderos cara negra⁽⁷⁸⁾.

En 2016 encontraron genes asociados en la raza Churra Española para el rasgo de conteo de huevos fecales en OAR6 (con pico en 88.1 cM) como *AFP*, *ALB*, *AMBN*, *AMTN*, *AREG*, *BTC*, *CXCL1*, *CXCL10*, *CXCL11*, *CXCL9*, *EREG*, *GC*, *IGJ*, *IL8*, *MUC7*, *PF4*, *PPBP*, *RASSF6*, *SCARB2*, *TMPRSS11D*, para OAR8 (pico a 2 cM) en el mismo rasgo *CD109*, *COL12A1*, *MYO6*; y para OAR 22 (pico en 3.4 cM) en el rasgo de IgA del gen *PCDH15*. Dentro de las especies de nematodos encontrados con mayor frecuencia en este estudio fueron *Trichostrongylus* spp. y *Teladorsagia* spp. Además, se encontraron otros genes que codifican para quimiocinas, tales como *IL8*, *CXCL1*, *CXCL10*, *CXCL11*, *CXCL9*, *PF4*, *PPBP*; moléculas que tienen gran importancia en el sistema inmune, pues participan desde el reclutamiento de leucocitos hasta la comunicación y activación celular durante la infección, particularmente *IL-8*, *CXCL8* y *CXCL1*, están implícitas en el reclutamiento y activación de neutrófilos. Es de notar que este autor no encontró una correspondencia clara con regiones clásicas previamente descritas en relación con IFN- γ o aquellas que involucran MHC clase II⁽³⁴⁾.

Por otra parte, al evaluar ovejas de raza Santa Inés mediante un chip SNP con 12,785 marcadores polimórficos de nucleótido sencillo encontraron una asociación entre regiones en OAR1, OAR2, OAR3, OAR5, OAR8 y OAR15⁽⁷⁸⁾ (Cuadro 1). Varias regiones cromosómicas candidatas descritas por los autores están en relación con el desarrollo del sistema inmune, su activación, la respuesta inflamatoria, regulación de linfocitos y proliferación de leucocitos (*B2M*, *SFXN1*, *IL25*, *BMP4*, *TSHR*, *CCL28*, *PIK3R1*, *FGF10*, *IL15*, *TP-1*, *BPMG*, *BCL10*, *HSPD1*, *MALT1*), destacando genes como *CD109* que es un antígeno de superficie expresado por células CD34 o IL-25, coincidentemente algunas reportados como genes potenciales en la resistencia a nematodos GI en ovinos en otro estudio⁽³⁴⁾.

A partir del 2018, los estudios de GWAS con chips de alta o mediana densidad han elucidado más genes candidatos que podrían ser relevantes en la resistencia/susceptibilidad a

nematodos y otras parasitosis. Así lo señalan los hallazgos hechos por varios autores^(75,77,90), uno de ellos en corderos de raza Djallonké de África occidental en donde asocian a cinco genes (*TRIB3*, *CDK4*, *CSNK2A1*, *MARK1* y *SPATA5*) con rasgos de resistencia, relacionados con la inmunidad y la proliferación celular. Así mismo se sugiere al gen *MBL2* (como base de un QTL) en OAR22 está relacionado con niveles de IgA^(27,82); y se ha hipotetizado que genes involucrados en el crecimiento y el tamaño de los corderos (como el gen *ADAMTS17* en OAR18) pueden ser pleiotrópicos con algunos genes que determinan rasgos de resistencia a la infección por parásitos GI, pero la asociación entre estos genes aún no se determina claramente^(34,73,91).

El OAR2 también resalta en un estudio en ovinos australianos de razas como Merino o Border Leicester x Merino, cruza de Poll Dorset/Suffolk/Suffolk blanco/Dorper blanco/Border Leicester, en donde, en un primer análisis, los autores delimitan tres SNP's en OAR2 con una fuerte asociación al rasgo de conteo de huevos en heces (rs421630816, rs424521894, rs413835864). El SNP rs421630816 (posición en OAR2: 110.8 Mbp) en el gen *PALLD*, en tanto que el rs424521894 y rs413835864 (posición en OAR2:107.3 y 107.4 Mbp, respectivamente) en el gen *GALNTL6* relacionado con la síntesis de glicanos tipo mucina, que influyen en la interacción huésped-patógeno. Así mismo estos autores señalan una región en OAR6 que incluye seis SNP's, de donde resalta el rs416517011, por su nivel de significancia en la asociación; además encontraron otros genes asociados en OAR18 y OAR24 hipotetizando que dichos genes comparten ciertos mecanismos con el sistema inmune, sugiriendo posibles efectos de interacción entre genes⁽⁷⁰⁾. Otra contribución encontró asociaciones significativas en OAR2, 3, 16, 23 y 24 en ovinos Kathadin⁽⁷⁴⁾. Señalando como dato relevante a un locus localizado en OAR3, cercano al gen receptor 1 por la vía del complemento C3 (*C3AR1*). *C3AR1* ha sido reportado diferencialmente expresado en ovejas susceptibles contra resistentes⁽⁹²⁾ y ha sido asociado a la respuesta Th1⁽⁹³⁾ también localizado en OAR16, 87 kb hacia 5' del gen de *ITGA2* (integrina α -2) que media la adhesión de plaquetas y otros tipos celulares a la matriz extracelular. Sobresale una región en OAR2 que se asoció significativamente y sugiere un papel potencial en la mediación de la resistencia, el gen *DIS3L2* (rs406850490 y rs422243920), una exoribonucleasa que participa en la regulación de la expresión relativa del receptor Toll tipo 4; el SNP asociado a *DIS3L2* tuvo un frecuencia de alelo menor (MAF) sobrerrepresentada en ovinos resistentes (0.479) en comparación con los susceptibles (0.094), esta exoribonucleasa puede afectar la expresión de IL-10 por la represión de let-7, un miRNA; otros hallazgos de importancia en el estudio son en OAR3 *ALK-Receptor* de tirosina cinasa (rs437558829 y rs407346502) y *C3AR1*, OAR19 (rs406978752) *GRM7*-(receptor 7 metabotrópico de glutamato), OAR23 (rs399876637) *SLC14A2* (Transportador de urea 2) y OAR24 glicoproteína *ZP3* (rs423186265); aunque sugieren la necesidad de validar estos hallazgos⁽⁷⁴⁾.

Para remarcar los efectos del sistema inmune en la respuesta a parasitosis, otro grupo estudió ovejas Autóctonas Tunecinas con manejo de pastoreo tradicional, resaltaron a *RUFy4* y *VILI*,

dos receptores de IL-8 (*CXCR1* y *CXCR2*) como genes candidatos, y partícipes en la respuesta inmune del tracto GI, hipotetizando que pueden estar implicados en la reparación de tejido dañado en el intestino y potenciando el reclutamiento de neutrófilos e inflamación. También encontraron dos genes transportadores de cationes como *SLC22A4* (*OCTN1*) y *SLC22A5* (*OCTN2*) implicados en el transporte de oxourea, los autores resaltan que el manejo tradicional de estos ovinos les permite desarrollar múltiples estrategias adaptativas que los hace resistentes a las parasitosis, y la información recabada a partir de este tipo de ganado autóctono es muy valiosa en el entendimiento de la arquitectura de la resistencia⁽⁷⁵⁾. En México existen rebaños con características criollas y de manejo extensivo, por lo que resultaría interesante determinar si las estrategias adaptativas del sistema inmune coinciden con la de otros rebaños, u otras razas, manejados en condiciones similares, y así poder determinar mecanismos coincidentes para su uso como marcadores en la resistencia/susceptibilidad a nematodos u otras parasitosis.

Es notable que en un mapeo fino realizado por investigadores argentinos en corderos raza Pampinta y Corriedale bajo desafío natural, encontraron regiones que ya antes se asociaron⁽³⁶⁾, en OAR3 y OAR6, y OAR20 contienen genes implicados en el procesamiento de antígenos mediados por el MHC y vías de señalización de linfocitos, el SNP OLA-DRA1_479 fue el único que mostró una asociación significativa para los rasgos en estudio en corderos Corriedale, también asoció polimorfismo de receptores de lectinas tipo C que median funciones como procesos transducción de señalización celular, reconocimiento de patógenos, inmunidad innata, aunque *CLEC12A* actúa inhibiendo la producción de IL-12, TLR4 dependiente⁽⁹⁴⁾, además marcó tres SNP's significativos *de novo*, FOS_109, IL20RA_422 y TIMP3_716, el primero localizado en *FBJ* gen homólogo de osteosarcoma viral murino, el siguiente en el gen del receptor de la IL-20 y el último localizado en *TIMP* un inhibidor de metaloproteinasas en OAR 3, 7 y 8, respectivamente; FOS_109 pertenece a un grupo de proteínas reguladoras de la proliferación, diferenciación y transformación celular, la expresión duplicada de este gen en tejido abomasal se encontró asociada a resistencia en ovinos Merinos y se hipotetiza que es un gen relevante en las infecciones primarias por *H. contortus*. En algunos casos, la expresión del gen *FOS* también se ha asociado con la muerte celular por apoptosis. *TIMP3_716* mostró una evidencia sugestiva de asociación cuando se usa conteo de huevos en heces como valor de cría estimado como fenotipo de asociación, y podría estar implicado en la remodelación de tejido dañado en respuesta a las infecciones parasitarias. Los resultados obtenidos confirman regiones genómicas previamente reportadas como asociadas a la resistencia de nematodos en otras razas ovinas, tanto para inmunidad innata (*MASP*, *CLR*, *NLR*, *TLR*, *IL20R*, *FOS*, *TIMP*) y la inmunidad adaptativa (*CLR*, *IL2*, *OLA-DRA*, *TIMP*) reforzando el papel de la respuesta inmune del hospedero contra los parásitos⁽⁷⁶⁾.

En ovejas Sardas y cruces de esta línea con Lacune, mapearon 10 regiones con asociación significativa al rasgo de conteo de huevos en heces, señalando a 3,538 polimorfismos

causantes de efectos de alto impacto que pueden generar codones de terminación (mutaciones sin sentido) en genes codificantes de 530 proteínas. Los autores de este estudio hipotetizan los QTL localizados en OAR 1, 12, 19 y 20 están fuertemente implicados en un complejo mecanismo de resistencia en el ovino a las parasitosis GI; algunos de los polimorfismos que señalan se pueden observar en el Cuadro 1⁽⁷⁷⁾. En OAR12 la mutación con cambio de sentido c.103G>A en el exon 2, posición 39, 567,687 bp, en el gen *TNFRSF1B* (miembro de la superfamilia del receptor de TNF1B), cercana también al gen *SELE* (gen de la selectina E, cuatro mutaciones sin sentido relevantes), *SELE* codifica una proteína en células endoteliales y es responsable de la acumulación de leucocitos en los sitios de inflamación mediada por células del recubrimiento vascular. Otros autores⁽⁹⁵⁾ al respecto de esta proteína, menciona que el gen *SELE* se expresa negativamente en ganglios linfáticos abomasales de corderos recién infectados con *T. circumcincta*, lo que lo sugiere como componente de la respuesta de resistencia a la infección en parasitosis GI. En OAR19 la asociación más significativa fue en el gen *GRM* (receptor metabotrópico de glutamato, asociado a mecanismos nerviosos en humanos), además de 13 variantes sin sentido en el gen *IL5RA* (subunidad α del rIL-5). Esta proteína se ha encontrado expresada en animales resistentes (corderos cara negra escoces, ovejas churras y corderos merino) a *T. circumcincta*⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾. En la región OAR20 encontraron una región grande que abarca al MHC clase II, aunque señalan que estos se encuentran a una distancia de 4 a 6 Mb de la ubicación más significativa, resaltando que debido a la naturaleza polimórfica del gen es difícil identificar mutaciones causales o SNP's útiles en la selección a la resistencia⁽⁹⁸⁾. También reportaron mutaciones en *IL17A*, *IL17F*, *TRIM26*, *TRIM38*, *TNFRSF21*, *LOC1011118999*, *VEGFA* y *TNF*. Reportan un SNP significativo (rs404860664) en el gen *LOC101111058* (proteína similar a la butirofilina) pero proteínas similares a la butirofilina sugieren su papel en la regulación de la inflamación local intestinal en otras especies⁽⁹⁹⁾, nueve mutaciones en *TRIM 26*; estas proteínas desempeñan funciones de regulación de la patogénesis en enfermedades autoinmunes, la defensa de patógenos en particular contra virus⁽¹⁰⁰⁾, también participarían en la regulación a la baja de varios genes de la respuesta inmune⁽⁷⁷⁾.

En un primer estudio detectando variantes repetidas mediante GWAS, en ovejas nativas en Florida se identificaron 8124 variaciones en el número de copias (CNV, por sus siglas en inglés), aunque solo 14 de ellas fueron asociadas de manera significativa con los rasgos de estudio, como conteo de huevos en heces y volumen celular aglomerado. Los genes que resaltan en este estudio en relación con la respuesta inmune son *CCL1*, *CCL2*, *CCL8*, *CCL11*, *NOS2*, *TNF*, *CSF3* y *STAT34*; los cuales podrían tener importancia en la resistencia a *H. contortus*. Estos genes pudieran ser utilizados como marcadores potenciales de resistencia en esta raza; también es posible que genes cercanos a regiones de repetidos como *LOC101110424*, *DOCK9*, *ITGBL1*, *BIVM*, *TNFSF13B*, *ING1*, *F7*, *F10*, *PCID2* y *GAS6*, pueden tener efectos importantes en la respuesta inmune contra el parásito⁽⁹⁰⁾. Por ejemplo, la expresión del gen *ITGBL1* está asociada con la infiltración de células inmunes⁽¹⁰¹⁾, o los genes *F7* y *F10* tienen un papel relevante en el inicio de la coagulación y defensa contra

patógenos⁽¹⁰²⁾. El gen *CCLI* es parte de una quimiocina eotaxina y promueve la migración de eosinófilos activados⁽¹⁰³⁾, la eosinofilia es un evento común en ovinos infectados con *H. contortus*⁽¹⁰⁴⁾, y este gen es utilizado comúnmente como un marcador de resistencia^(92,105). Adicionalmente, tres genes de galectinas (*LOC101117947*, *LOC101118202* y *LOC101102156*) cercanos a una región repetida se asociaron al rasgo de conteo de huevos en el día 28. Las galectinas son proteínas involucradas en la respuesta inmune a infecciones parasitarias del tracto gastrointestinal en ovejas y son subreguladas durante la infección de *H. contortus*⁽¹⁰⁶⁾. Algunas de estas galectinas como la 11 puede regular el crecimiento larvario y el desarrollo por unión a la larva 4 y adultos de *H. contortus*⁽¹⁰⁷⁾. Los repetidos asociados para el paquete celular al día 0 y 28 (*LOC101108321*) están contenidos en genes con relación a proteínas de multiresistencia a drogas (*MRP*), expresadas en el mismo nivel en células T CD3+/CD4+ de acuerdo a un estudio realizado en sangre periférica de pacientes normales y remisos de linfoma⁽¹⁰⁸⁾; además pueden regular la inflamación de epitelios mucosos intestinales⁽¹⁰⁹⁾. Es posible que todas las secuencias repetidas encontradas en este estudio puedan ser segregadas entre la población, pero al igual que en otros estudios, requiere la validación en otras poblaciones; estos hallazgos pueden contribuir al desarrollo de nuevas estrategias para mejorar la resistencia a parásitos en ovinos y promover los cruces selectivos mediante una selección asistida por marcadores genéticos⁽⁹⁰⁾.

Conclusiones

Las parasitosis y resistencia parasitaria son un problema que repercute en los sistemas productivos ovinos, y mayormente, en los que pastorean. El conocimiento sobre la arquitectura de la resistencia/susceptibilidad en ovinos contribuye al mejoramiento genético a mayor velocidad, traducido en mayor productividad en los rebaños con aportes a la ganadería de precisión. Aunque paralelamente se pueden encontrar tratamientos farmacológicos eficaces para combatir las parasitosis, cuando se disponga de formulaciones nuevas, éstas podrían ser potencialmente más caras, también hay un creciente interés en reducir el uso de antihelmínticos para contribuir al medio ambiente reduciendo su excreción al medio. La información proveniente de QTLs se ha refinado gracias a los análisis de GWAS hechos con chips de alta densidad, esto crea la necesidad de nuevos mapeos finos en genes candidatos, así la información pudiera ser utilizada en pruebas de selección de ovinos para resistencia a parásitos GI o elucidar relaciones epistáticas entre genes de la respuesta inmune que generen áreas de investigación de estudios funcionales o de expresión, dando mayor claridad sobre la función del sistema inmune. Desentrañar la arquitectura de la resistencia y susceptibilidad a parasitosis gastrointestinales, así como la validación de loci asociados en distintos rebaños, crea el reto de generar una prueba de marcadores con la mejor combinación posible de SNP's, que puedan caracterizar a individuos resistentes a parasitosis GI para determinadas poblaciones, como una estrategia para abordar la resistencia parasitaria y realizar programas de selección más efectivos y directos.

Cuadro 1: Hallazgos de regiones genómicas, SNP's y genes vinculados a variables de asociación en la resistencia a parasitosis gastrointestinal en ovinos

Autor	Parásito	Variables de asociación o rasgos	QTL	SNP	Genes
Benavides, 2015	<i>Haemonchus contortus</i>	VMPC*, PV**	OAR2 (15 Mbp), OAR11 (58 Mbp), OAR15 (54 Mbp). Nuevas OAR2 (162-163Mpb) y OAR3 (44Mpb).	OAR6_81718546, OAR5_111342555, OAR15_35337227, OAR5_100699982.1 DU183841_402.1, OAR15_40719719.1 OAR15_40926306.1 OAR7_4206430 OAR17_42673146,	<i>SOCS2</i> , <i>UBE2N</i> y <i>EPS15</i> <i>ATP2B1</i> y <i>LRP8</i> <i>MUC15</i> y <i>GALNT4</i>
Atlija, 2016	<i>Trichostrongylus</i> spp y <i>Teladorsagia</i> spp		OAR6 (con pico en 88.1 cM), OAR8 (pico a 2cM) y OAR22 (con pico o 3.4 cM)		<i>AFP</i> , <i>ALB</i> , <i>AMBN</i> , <i>AMTN</i> , <i>AREG</i> , <i>BTC</i> , <i>CXCL1</i> , <i>CXCL10</i> , <i>CXCL11</i> , <i>CXCL9</i> , <i>EREG</i> , <i>GC</i> , <i>IGJ</i> , <i>IL8</i> , <i>MUC7</i> , <i>PF4</i> , <i>PPBP</i> , <i>RASSF6</i> , <i>SCARB2</i> , <i>TMPRSS11D</i> , <i>CD109</i> , <i>COL12A1</i> , <i>MYO6</i> , <i>PCDH15</i> , <i>IL8</i> , <i>CXCL1</i> , <i>CXCL10</i> , <i>CXCL11</i> , <i>CXCL9</i> , <i>PF4</i> , <i>PPBP</i> , <i>CxCL8</i> y <i>CXCL1</i>
Berton, 2017	<i>Haemonchus contortus</i>	CHH***, índice FAMCHA, VMPC	OAR 2:91681809-9470993 2:140765269-143337545 OAR 3:195904655-195904655		<i>LPAR1</i> ; <i>TXN</i> ; <i>ALDOB</i> ; <i>PLPPR1</i> ; <i>CTSV</i> ; <i>PTCH1</i> ; <i>AGTPBP1</i> ; <i>AQP3</i> ; <i>ADRA1A</i> ; <i>LOXL2</i> ; <i>SFTPC</i> ; <i>HR</i> ; <i>LPL</i> ; <i>LOC101123612</i> ; <i>TGFBR1</i> ; <i>GNA14</i> ; <i>PCSK5</i> ; <i>RORB</i> ; <i>ALDH1A1</i> ; <i>TYRP1</i> ; <i>FREM1</i> ; <i>PSIP1</i> ; <i>CCDC171</i> ; <i>BNC2</i> ; <i>CNTLN</i> ; <i>ADAMTSL1</i> ; <i>RPS6</i> ; <i>TP-1</i> <i>XIRP2</i> ; <i>LOC101109253</i> ; <i>SCN7A</i> ; <i>SCN9A</i> ; <i>SCN1A</i> ; <i>TTC21B</i> ; <i>GALNT3</i> ;

			<p>OAR 1:56799547- 56799547</p> <p>OAR 16 :41876371- 41876371</p> <p>OAR 18:68738392- 68738392</p>	<p><i>CSRNP3; LOC101110039; SCN2A; SCN3A, DHX57; GEMIN6; RSF7; GALM; HNRNPLL; LOC101119897; LOC101120157; ATL2; LOC101120655; LOC101120913; LOC101119706; RMDN2; CDC42EP3; TRNAC-GCA; TRNAS-GGA; QPCT; PRKD3; NDUFAF7; CEBPZ; SULT6B1; EIF2AK2; GPATCH11; HEATR5B; STRN; VIT; FEZ2; LOC101122183; LOC101122430; LOC101122685; LOC101123283 GALNT2; TRNAE-UUC; PGBD5; LOC101103868; LOC101104120; LOC101104369; LOC101104630; LOC101104883; LOC101105131; LOC101105384; LOC101105628; LOC101105878; LOC101106137; LOC101106392; LOC101106652; LOC101106903; LOC101107159; LOC101107409; LOC101107663; LOC101107927; LOC101108188; LOC101108450; LOC101108625; LOC101108717; LOC101108881; LOC101109143; LOC101108983; LOC101109240; LOC101109508; LOC101109767 PDZD2; LOC101119673; C16H5orf22; DROSHA; CDH6 INF2; ADSSL1; SIVA1; AKT1; TMEM179; PLD4; LOC101104938; C18H14orf79; LOC101105444;</i></p>
--	--	--	--	--

					<i>GPR132; LOC101105953; BTBD6; BRF1; LOC101106466; LOC101106718; C18H14orf80; TMEM121; LOC101107475; LOC101107738; LOC101107998; LOC101108260; LOC101108522; LOC101108781</i>
Wilkie, 2017	****NE	CHH, IgA, PV		RORC2 c*25T>C and RORC2 c.*109 ^a >g E294Q y A404T) IL23R p.V324M y RORC2 p. A404T	<i>TBX21, RORC2 e IL23R</i>
Álvarez, 2019	NE	VMPC, CHH _{log} , VMPC, FAMACHA		OAR1_55820164.1 OAR2_117867801.1 OAR8_16568165.1 OAR15_88875909.1 OAR18_43101149.1 OAR2_140684314.1 S16493.1 (OAR16) S43307.1 (OAR7) OAR8_8982479.1 OAR15_2525103.1 OAR17_3451123_X.1 S43852.1 (OAR19) OAR2_64824262.1 OAR3_77774489.1 OAR3_161498140.1 OAR12_22189408.1 S32476.1 S09612.1 (OAR13) OAR18_5508052_X.1 OAR22_6293170.1	<i>TMOD1; TDRD7, MFSD6, INPPI, HIBCH, C2H2orf88, SV2C, IQGAP2, NUDT6 TRIB3, CDK4, CSNK2A1, MARK1 y SPATA5, MBL2, ATP6V1E2, TMEM247, EPAS1, ATP23, CTDSP2, AVIL, TSFM, METTL21B, METTL1, LOC101116039, MARCH9, CDK4, TSPAN31, MARK1</i>

				OARX_107840506.1	
Kaladeh, 2019	<i>H. contotus</i> , <i>T. colubriformis</i> , <i>T. circumcincta</i>	CHH		rs421630816, rs424521894, rs413835864, rs421630816, rs424521894 y rs413835864, rs413835864, rs424521894 y rs421630816, rs416517011	<i>PALLD</i> , <i>GALNTL6</i>
Becker, 2020	<i>Haemonchus contortus</i>	valores genéticos estimados y CHH e índice FAMACHA		rs406850490 y rs422243920, rs437558829 y rs407346502, (rs406978752, rs399876637, rs423186265	<i>C3AR1</i> , <i>DIS3L2</i>
Ahbara, 2021	NE		QTL FECGEN		<i>SLC22A4</i> , <i>SLC22A5</i> , <i>IL-4</i> , <i>IL-13</i> , <i>IL-4</i> , <i>VIL1</i> , <i>CXCR1</i> , <i>CXCR2</i> , <i>IL-4</i> , <i>IL-13</i> , <i>FECGEN</i> , <i>TFEC_1</i> , <i>HFEC</i> , <i>NFEC</i> , <i>LATRICH_2</i> , <i>IGA</i> , <i>OSAS</i> , <i>WORMCT</i> , <i>PEPSL</i> y <i>CEOSIN QTL</i> , <i>RUFy4</i> y <i>VIL1</i> , <i>ITLN</i>

* VMPC= volumen medio del aglomerado celular; ** PV= peso vivo; *** CHH= conteo de huevos en heces; ****NE= no especificada.

Agradecimientos y conflictos de interés

Los Autores agradecen a la directora de la División de Investigación y Enseñanza del Hospital Juárez de México, Dra. Mónica A. Cureño Díaz, a la jefa de la División de Investigación, Dra. Verónica Fernández y a la Mtra. Tolina Alcántara de la Escuela de enfermería del HJM, por las facilidades otorgadas para realizar la presente revisión.

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Literatura citada:

1. Bishop SC, Stear MJ. Modeling of host genetics and resistance to infectious diseases: understanding and controlling nematode infections. *Vet Parasitol* 2003;115(2):147–166.
2. Jennings FW. The anaemias of parasitic infections. In: Soulsby EJJ ed. *Pathophysiology of parasitic infection*. 1st ed. Academic Press, 1976:41-67 <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780126553659500095>. Accessed Sep 15, 2022..
3. Bishop SC. Possibilities to breed for resistance to nematode parasite infections in small ruminants in tropical production systems. *Animal* 2012;6(5):741–747.
4. Jackson F, Bartley D, Bartley Y, Kenyon F. Worm control in sheep in the future. *Small Ruminant Res* 2009;86(1–3):40–45.
5. Bishop SC. Genetic resistance to infections in sheep. *Vet Microbiol* 2015;181(1–2):2–7.
6. Bishop SC, Morris CA. Genetics of disease resistance in sheep and goats. *Small Ruminant Res* 2007;70(1):48–59.
7. Buitkamp J, Filmether P, Stear MJ, Epplen JT. Class I and class II major histocompatibility complex alleles are associated with faecal egg counts following natural, predominantly *Ostertagia circumcincta* infection. *Parasitol Res* 1996;82(8):693–696.
8. Stear M. An ovine lymphocyte antigen is associated with reduced faecal egg counts in four-month-old lambs following natural, predominantly *Ostertagia circumcincta* infection. *Int J Parasitol* 1996;26(4):423–428.
9. Charon KM, Moskwa B, Kury J, Gruszczynska J, Rutkowski R. Relationship between polymorphism in locus OMHC1 (MHC class I) and resistance to nematodes in Polish Heatherhead Sheep. *Anim Sci Pap Rep* 2001;19(4):285–292.
10. Behnke JM, Iraqi F, Menge D, Baker RL, Gibson J, Wakelin D. Chasing the genes that control resistance to gastrointestinal nematodes. *J Helminthol* 2003;77(2):99–109.

11. Stear MJ, Bishop SC, Henderson NG, Scott I. A key mechanism of pathogenesis in sheep infected with the nematode *Teladorsagia circumcincta*. *Anim Health Res Rev* 2003;4(1):45–52.
12. Sayers G, Good B, Hanrahan JP, Ryan M, Angles JM, Sweeney T. *Major Histocompatibility Complex* DRB1 gene: its role in nematode resistance in Suffolk and Texel sheep breeds. *Parasitology* 2005;131(3):403–409.
13. Gao J, Liu K, Liu H, Blair HT, Li G, Chen C, *et al.* A complete DNA sequence map of the ovine Major Histocompatibility Complex. *BMC Genomics* 2010;11(1):466.
14. Hassan M, Good B, Hanrahan JP, Campion D, Sayers G, Mulcahy G, *et al.* The dynamic influence of the DRB1*1101 allele on the resistance of sheep to experimental *Teladorsagia circumcincta* infection. *Vet Res* 2011;42(1):46.
15. Hickford JGH, Forrest RHJ, Zhou H, Fang Q, Frampton CM. Association between ariation in faecal egg count for a mixed field-challenge of nematode parasites and ovine MHC-DQA2 polymorphism. *Vet Immunol Immunopathol* 2011;144(3–4):312–320.
16. Lee CY, Munyard KA, Gregg K, Wetherall JD, Stear MJ, Groth DM. The influence of MHC and immunoglobulins A and E on host resistance to gastrointestinal nematodes in Sheep *J Parasitol Res* 2011;2011:1–11.
17. Buitkamp J. Uncovering novel MHC alleles from RNA-Seq data: expanding the spectrum of MHC class I alleles in sheep. *BMC Genomic Data* 2023;24(1):1.
18. Dukkipati V, Blair H, Garrick D, Murray A. *Ovar-Mhc*-Ovine major histocompatibility complex: Role in genetic resistance to diseases. *N Z Vet J* 2006;54(4):153–160.
19. Rammensee HG, Friede T, Stevanović S. MHC ligands and peptide motifs: first listing. *Immunogenetics* 1995;41(4):178–228.
20. Stear MJ, Belch A, Donskow-Schmelter K, Fitton LA, Innocent GT, Ishikane C, *et al.* Detection of genes with moderate effects on disease resistance using ovine mhc and resistance to nematodes as an example. *Vet Immunol Immunopathol* 2007;120(1–2):3–9.
21. Stear MJ, Fitton L, Innocent GT, Murphy L, Rennie K, Matthews L. The dynamic influence of genetic variation on the susceptibility of sheep to gastrointestinal nematode infection. *J R Soc Interface* 2007;4(16):767–776.
22. Ali AOA, Stear A, Fairlie-Clarke K, Brujeni GN, Isa NMM, Salisi MSB, *et al.* The genetic architecture of the MHC class II region in British Texel sheep. *Immunogenetics* 2017;69(3):157–163.

23. Ali AOA, Stear A, Fairlie-Clarke K, Brujeni GN, Isa NMM, Salisi MSB, *et al.* The genetic architecture of the MHC class II region in British Texel sheep. *Immunogenetics* 2017;69(3):157–163.
24. Begovich AB, McClure GR, Suraj VC, Helmuth RC, Fildes N, Bugawan TL, *et al.* Polymorphism, recombination, and linkage disequilibrium within the HLA class II region. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1992;148(1):249–258.
25. Meuwissen THE, Hayes BJ, Goddard ME. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics* 2001;157(4):1819–1829.
26. Berton MP, de Oliveira Silva RM, Peripolli E, Stafuzza NB, Martin JF, Álvarez MS, *et al.* Genomic regions and pathways associated with gastrointestinal parasites resistance in Santa Inês breed adapted to tropical climate. *J Anim Sci Biotechnol* 2017;8(1):73.
27. Bahbahani H, Salim B, Almathen F, Al Enezi F, Mwacharo JM, Hanotte O. Signatures of positive selection in African Butana and Kenana dairy zebu cattle. Tesfaye D, editor. *PLOS One* 2018;13(1):e0190446.
28. Meana MA, Rojo VFA. Tricostrogiliosis y otras nematodosis. *Parasitología veterinaria*. Cordero CM, Rojo VFA *et al.* editores México: Mc Graw Hill Interamericana; 1999.
29. Quiroz-Romero H. *Parasitología y enfermedades parasitarias de animales domésticos*. 1^a ed. México, DF: Limusa; 2003.
30. Soulsby EJJ. *Parasitología y enfermedades parasitarias en los animales domésticos*. 7^a México: Editorial Interamericana; 1988.
31. Miller JE, Horohov DW. Immunological aspects of nematode parasite control in sheep. *J Anim Sci* 2006;84(suppl 13): E124–132.
32. Venturina VM, Gossner AG, Hopkins J. The immunology and genetics of resistance of sheep to *Teladorsagia circumcincta*. *Vet Res Commun* 2013;37(2):171–181.
33. Aguerre S, Jacquiet P, Brodier H, Bournazel JP, Grisez C, Prévot F, *et al.* Resistance to gastrointestinal nematodes in dairy sheep: Genetic variability and relevance of artificial infection of nucleus rams to select for resistant ewes on farms. *Vet Parasitol* 2018;256:16–23.
34. Atlíja M, Arranz JJ, Martínez-Valladares M, Gutiérrez-Gil B. Detection and replication of QTL underlying resistance to gastrointestinal nematodes in adult sheep using the ovine 50K SNP array. *Genet Sel Evol* 2016;48(1):4.

35. Saddiqi HA, Jabbar A, Sarwar M, Iqbal Z, Muhammad G, Nisa M, *et al.* Small ruminant resistance against gastrointestinal nematodes: a case of *Haemonchus contortus*. *Parasitol Res* 2011;109(6):1483–1500.
36. Benavides MV, Sonstegard TS, Van Tassell C. Genomic regions associated with sheep resistance to gastrointestinal nematodes. *Trends Parasitol* 2016;32(6):470–480.
37. Alba-Hurtado F, Muñoz-Guzmán MA. Immune responses associated with resistance to Haemonchosis in sheep. *BioMed Res Int* 2013;2013:1–11.
38. Karrow NA, Goliboski K, Stonos N, Schenkel F, Peregrine A. Review: Genetics of helminth resistance in sheep. *Can J Anim Sci* 2014;94(1):1–9.
39. Balic A, Bowles VM, Meeusen ENT. Mechanisms of immunity to *Haemonchus contortus* infection in sheep. *Parasite Immunol* 2002;24(1):39–46.
40. Miller HRP. Prospects for the immunological control of ruminant gastrointestinal nematodes: Natural immunity, can it be harnessed? *Int J Parasitol* 1996;26(8–9):801–811.
41. Bishop SC, Bairden K, McKellar QA, Park M, Stear MJ. Genetic parameters for faecal egg count following mixed, natural, predominantly *Ostertagia circumcincta* infection and relationships with live weight in young lambs. *Anim Sci* 1996;63(3):423–428.
42. Brunsdon RV. Seasonal changes in the level and composition of nematode worm burdens in young sheep. *N Z J Agric Res* 1970;13(1):126–148.
43. Seaton DS, Jackson F, Smith WD, Angus KW. Development of immunity to incoming radiolabelled larvae in lambs continuously infected with *Ostertagia circumcincta*. *Res Vet Sci* 1989;46(2):241–246.
44. McKenna PB. The diagnostic value and interpretation of faecal egg counts in sheep. *N Z Vet J* 1981;29(8):129–132.
45. Chen F, Liu Z, Wu W, Rozo C, Bowdridge S, Millman A, *et al.* An essential role for TH2-type responses in limiting acute tissue damage during experimental helminth infection. *Nat Med* 2012;18(2):260–266.
46. Moncada DM, Kammanadiminti SJ, Chadee K. Mucin and Toll-like receptors in host defense against intestinal parasites. *Trends Parasitol* 2003;19(7):305–311.
47. Finkelman FD, Shea-Donohue T, Morris SC, Gildea L, Strait R, Madden KB, *et al.* Interleukin-4- and interleukin-13-mediated host protection against intestinal nematode parasites. *Immunol Rev* 2004;201(1):139–155.

48. Reynolds LA, Filbey KJ, Maizels RM. Immunity to the model intestinal helminth parasite *Heligmosomoides polygyrus*. *Semin Immunopathol* 2012;34(6):829–846.
49. Zheng WP, Flavell RA. Pillars Article: the transcription factor gata-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2016;196(11):4426–4435.
50. Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations. *Annu Rev Immunol* 2011;28(1):445–489.
51. Ansel KM, Djuretic I, Tanasa B, Rao A. Regulation of TH2 differentiation and *Il4* locus accessibility. *Annu Rev Immunol* 2006;24(1):607–756.
52. Finkelman FD, Holmes J, Katona IM, Urban JF, Beckmann MP, Park LS, *et al.* Lymphokine control of *in vivo* immunoglobulin isotype selection. *Annu Rev Immunol* 1990;8(1):303–333.
53. Nelms K, Keegan AD, Zamorano J, Ryan JJ, Paul WE. The IL-4 Receptor: Signaling mechanisms and biologic functions. *Annu Rev Immunol* 1999;17(1):701–738.
54. McRae KM, Stear MJ, Good B, Keane OM. The host immune response to gastrointestinal nematode infection in sheep. *Parasite Immunol* 2015;37(12):605–613.
55. Begley CG, Nicola NA. Resolving conflicting signals: cross inhibition of cytokine signaling pathways. *Blood* 1999;93(5):1443–1447.
56. Hussaarts L, Yazdanbakhsh M, Guigas B. Priming dendritic cells for th2 polarization: lessons learned from helminths and implications for metabolic disorders. *Front Immunol* <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00499/abstract>. Accessed Aug 11, 2022.
57. Madden KB, Whitman L, Sullivan C, Gause WC, Urban JF, Katona IM, *et al.* Role of STAT6 and Mast Cells in IL-4- and IL-13-induced alterations in Murine intestinal epithelial cell function. *J Immunol* 2002;169(8):4417–4422.
58. Meeusen ENT, Balic A, Bowles V. Cells, cytokines and other molecules associated with rejection of gastrointestinal nematode parasites. *Vet Immunol Immunopathol* 2005;108(1–2):121–125.
59. Wynn TA. IL-13 Effector functions. *Annu Rev Immunol* 2003;21(1):425–456.
60. Lacroux C, Nguyen THC, Andreoletti O, Prevot F, Grisez C, Bergeaud JP, *et al.* *Haemonchus contortus* (Nematoda: Trichostrongylidae) infection in lambs elicits an unequivocal Th2 immune response. *Vet Res* 2006;37(4):607–622.

61. Kooyman, Schallig, Van Leeuwen, Mackellar, Huntley, Cornelissen, *et al.* Protection in lambs vaccinated with *Haemonchus contortus* antigens is age related, and correlates with IgE rather than IgG1 antibody: Serum IgE in vaccinated sheep. *Parasite Immunol* 2000;22(1):13–20.
62. Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: The master regulator of immunity to infection. *J Immunol* 2008;180(9):5771–5777.
63. Bancroft AJ, Grencis RK. Th1 and Th2 cells and immunity to intestinal helminths. In: MacDonald TT, editor. *Chemical immunology and allergy*. Basel: KARGER; 1998.: <https://www.karger.com/Article/FullText/58711>. Accessed Aug 23, 2023
64. Pulendran B. Modulating Th1/Th2 Responses with microbes, dendritic cells, and pathogen recognition receptors. *Immunol Res* 2004;29(1–3):187–196.
65. Amarante AFT, Bricarello PA, Huntley JF, Mazzolin LP, Gomes JC. Relationship of abomasal histology and parasite-specific immunoglobulin A with the resistance to *Haemonchus contortus* infection in three breeds of sheep. *Vet Parasitol* 2005;128(1–2):99–107.
66. Martínez-Valladares M, Vara-Del Rio MP, Cruz-Rojo MA, Rojo-Vazquez FA. Genetic resistance to *Teladorsagia circumcincta*: IgA and parameters at slaughter in Churra sheep. *Parasite Immunol* 2005;27(6):213–218.
67. De la Chevrotière C, Bambou JC, Arquet R, Jacquiet P, Mandonnet N. Genetic analysis of the potential role of IgA and IgE responses against *Haemonchus contortus* in parasite resistance of Creole goats. *Vet Parasitol* 2012;186(3–4):337–343.
68. Pernthaner A, Shaw RJ, McNeill MM, Morrison L, Hein WR. Total and nematode-specific IgE responses in intestinal lymph of genetically resistant and susceptible sheep during infection with *Trichostrongylus colubriformis*. *Vet Immunol Immunopathol* 2005;104(1–2):69–80.
69. Pernthaner A, Cole SA, Morrison L, Green R, Shaw RJ, Hein WR. Cytokine and antibody subclass responses in the intestinal lymph of sheep during repeated experimental infections with the nematode parasite *Trichostrongylus colubriformis*. *Vet Immunol Immunopathol* 2006;114(1–2):135–148.
70. Al Kalalkeh M, Gibson J, Lee SH, Gondro C, van der Werf JHJ. Detection of genomic regions underlying resistance to gastrointestinal parasites in Australian sheep. *Genet Sel Evol* 2019;51(1):37.

71. Marshall K, Mugambi JM, Nagda S, Sonstegard TS, Van Tassell CP, Baker RL, *et al.* Quantitative trait loci for resistance to *Haemonchus contortus* artificial challenge in Red Maasai and Dorper sheep of East Africa. *Anim Genet* 2013;44(3):285–295.
72. Benavides MV, Sonstegard TS, Kemp S, Mugambi JM, Gibson JP, Baker RL, *et al.* Identification of novel loci associated with gastrointestinal parasite resistance in a Red Maasai x Dorper Backcross population. *PLoS ONE* 2015;10(4):e0122797.
73. Álvarez I, Fernández I, Soudré A, Traoré A, Pérez-Pardal L, Sanou M, *et al.* Identification of genomic regions and candidate genes of functional importance for gastrointestinal parasite resistance traits in Djallonké sheep of Burkina Faso. *Arch Anim Breed* 2019;62(1):313–323.
74. Becker GM, Davenport KM, Burke JM, Lewis RM, Miller JE, Morgan JLM, *et al.* Genome-wide association study to identify genetic loci associated with gastrointestinal nematode resistance in Katahdin sheep. *Anim Genet* 2020;51(2):330–335.
75. Ahbara AM, Rouatbi M, Gharbi M, Rekik M, Haile A, Rischkowsky B, *et al.* Genome-wide insights on gastrointestinal nematode resistance in autochthonous Tunisian sheep. *Sci Rep* 2021;11(1):9250.
76. Raschia MA, Donzelli MV, Medus PD, Cetrá BM, Maizon DO, Suarez VH, *et al.* Single nucleotide polymorphisms from candidate genes associated with nematode resistance and resilience in Corriedale and Pampinta sheep in Argentina. *Gene* 2021;770:145345.
77. Casu S, Usai MG, Sechi T, Salaris SL, Miari S, Mulas G, *et al.* Association analysis and functional annotation of imputed sequence data within genomic regions influencing resistance to gastro-intestinal parasites detected by an LDLA approach in a nucleus flock of Sarda dairy sheep. *Genet Sel Evol* 2022;54(1):2.
78. Wilkie H, Riggio V, Matika O, Nicol L, Watt KA, Sinclair R, *et al.* A candidate gene approach to study nematode resistance traits in naturally infected sheep. *Vet Parasitol* 2017;243:71–74.
79. Preston JM, Allonby EW. The influence of breed on the susceptibility of sheep of *Haemonchus contortus* infection in Kenya. *Res Vet Sci* 1979;26(2):134–139.
80. Courtney CH, Parker CF, McClure KE, Herd RP. Resistance of exotic and domestic lambs to experimental infection with *Haemonchus contortus*. *Int J Parasitol* 1985;15(1):101–109.

81. Palomo-Couoh JG, Aguilar-Caballero AJ, Torres-Acosta JFJ, González-Garduño R. Comparing the phenotypic susceptibility of Pelibuey and Katahdin female lambs against natural gastrointestinal nematode infections under hot humid tropical conditions. *Parasitol Res* 2017;116(6):1627–1636.
82. Besier RB, Kahn LP, Sargison ND, Van Wyk JA. Diagnosis, treatment and management of *Haemonchus contortus* in small ruminants. In: Grassr RB, Samson GB editors: *Advances in parasitology*. Elsevier. 2016:181-238. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065308X16300240>. Accessed Oct 17, 2022
83. Van Wyk JA, Bath GF. The FAMACHA system for managing haemonchosis in sheep and goats by clinically identifying individual animals for treatment. *Vet Res* 2002;33(5):509–529.
84. Coltman DW, Wilson K, Pilkington JG, Stear MJ, Pemberton JM. A microsatellite polymorphism in the gamma interferon gene is associated with resistance to gastrointestinal nematodes in a naturally-parasitized population of Soay sheep. *Parasitology* 2001;122(5):571–582.
85. Davies G, Stear MJ, Benothman M, Abuagob O, Kerr A, Mitchell S, *et al*. Quantitative trait loci associated with parasitic infection in Scottish blackface sheep. *Heredity* 2006;96(3):252–258.
86. Paterson KA, Mcewan JC, Dodds KG, Morris CA, Crawford AM. Fine mapping a locus affecting host resistance to internal parasites in sheep. <http://rgdoi.net/10.13140/2.1.3789.2486>. Accessed Oct 6, 2022
87. Beraldi D, McRae AF, Gratten J, Pilkington JG, Slate J, Visscher PM, *et al*. Quantitative trait loci (QTL) mapping of resistance to strongyles and coccidia in the free-living Soay sheep (*Ovis aries*). *Int J Parasitol* 2007;37(1):121–129.
88. Sayers G, Good B, Hanrahan JP, Ryan M, Sweeney T. Intron 1 of the interferon γ gene: Its role in nematode resistance in Suffolk and Texel sheep breeds. *Res Vet Sci* 2005;79(3):191–196.
89. Gutiérrez-Gil B, Pérez J, Álvarez L, Martínez-Valladares M, De La Fuente LF, Bayón Y, *et al*. Quantitative trait loci for resistance to trichostrongylid infection in Spanish Churra sheep. *Genet Sel Evol* 2009;41(1):46.
90. Estrada-Reyes ZM, Ogunade IM, Pech-Cervantes AA, Terrill TH. Copy number variant-based genome wide association study reveals immune-related genes associated with parasite resistance in a heritage sheep breed from the United States. *Parasite Immunol*; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pim.12943>. Accessed Sep 12, 2022.

91. Silva MVB, Sonstegard TS, Hanotte O, Mugambi JM, Garcia JF, Nagda S, *et al.* Identification of quantitative trait loci affecting resistance to gastrointestinal parasites in a double backcross population of Red Maasai and Dorper sheep: Parasite indicator QTL of Red Maasai sheep. *Anim Genet* 2012;43(1):63–71.
92. Ahmed AM, Sebastiano SR, Sweeney T, Hanrahan JP, Glynn A, Keane OM, *et al.* Breed differences in humoral and cellular responses of lambs to experimental infection with the gastrointestinal nematode *Teladorsagia circumcincta*. *Vet Res* 2015;46(1):8.
93. Ghannam A, Fauquert JL, Thomas C, Kemper C, Drouet C. Human complement C3 deficiency: Th1 induction requires T cell-derived complement C3a and CD46 activation. *Mol Immunol* 2014;58(1):98–107.
94. Geijtenbeek TBH, Gringhuis SI. Signalling through C-type lectin receptors: shaping immune responses. *Nat Rev Immunol* 2009;9(7):465–479.
95. Gossner A, Wilkie H, Joshi A, Hopkins J. Exploring the abomasal lymph node transcriptome for genes associated with resistance to the sheep nematode *Teladorsagia circumcincta*. *Vet Res* 2013;44(1):68.
96. Chitneedi PK, Suárez-Vega A, Martínez-Valladares M, Arranz JJ, Gutiérrez-Gil B. Exploring the mechanisms of resistance to *Teladorsagia circumcincta* infection in sheep through transcriptome analysis of abomasal mucosa and abomasal lymph nodes. *Vet Res* 2018;49(1):39.
97. Zhang R, Liu F, Hunt P, Li C, Zhang L, Ingham A, *et al.* Transcriptome analysis unraveled potential mechanisms of resistance to *Haemonchus contortus* infection in Merino sheep populations bred for parasite resistance. *Vet Res* 2019;50(1):7.
98. Sweeney T, Hanrahan JP, Ryan MT, Good B. Immunogenomics of gastrointestinal nematode infection in ruminants - breeding for resistance to produce food sustainably and safely. *Parasite Immunol* 2016;38(9):569–586.
99. Yamazaki T, Goya I, Graf D, Craig S, Martin-Orozco N, Dong C. A butyrophilin family member critically inhibits T cell activation. *J Immunol* 2010;185(10):5907–5914.
100. Yang W, Gu Z, Zhang H, Hu H. To TRIM the immunity: From innate to adaptive immunity. *Front Immunol* 2020;11:02157.
101. Han TS, Hur K, Xu G, Choi B, Okugawa Y, Toiyama Y, *et al.* MicroRNA-29c mediates initiation of gastric carcinogenesis by directly targeting ITGB1. *Gut*. 2015;64(2):203–214.
102. Iwanaga S, Lee BL. Recent advances in the innate immunity of invertebrate animals. *BMB Rep* 2005;38(2):128–150.

103. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2013;13(1):9–22.
104. Balic A, Cunningham CP, Meeusen ENT. Eosinophil interactions with *Haemonchus contortus* larvae in the ovine gastrointestinal tract. *Parasite Immunol* 2006;28(3):107–115.
105. Bisset SA, Morris CA, Squire DR, Hickey SM. Genetics of resilience to nematode parasites in young Romney sheep)-use of weight gain under challenge to assess individual anthelmintic treatment requirements. *N Z J Agric Res* 1996;39(3):313–323.
106. Robinson N, Pleasance J, Piedrafita D, Meeusen EN. The kinetics of local cytokine and galectin expression after challenge infection with the gastrointestinal nematode, *Haemonchus contortus*. *Int J Parasitol* 2011;41(5):487–493.
107. Preston SJM, Beddoe T, Walkden-Brown S, Meeusen E, Piedrafita D. Galectin-11: A novel host mediator targeting specific stages of the gastrointestinal nematode parasite, *Haemonchus contortus*. *Int J Parasitol* 2015;45(12):791–796.
108. Legrand O, Perrot J, Tang R, Simonin G, Gurbuxani S, Zittoun R, *et al.* Expression of the multidrug resistance-associated protein (MRP) mRNA and protein in normal peripheral blood and bone marrow haemopoietic cells. *Br J Haematol* 1996;94(1):23–33.
109. Pazos M, Siccardi D, Mummy KL, Bien JD, Louie S, Shi HN, *et al.* Multidrug resistance-associated transporter 2 regulates mucosal inflammation by facilitating the synthesis of hepxilin A₃. *J Immunol* 2008;181(11):8044–8052.