

EDITORIAL



Los estudios de Nramp-1 en bovinos requieren una reevaluación.

Revista
Colombiana de
Ciencias
Pecuarias

Para algunas enfermedades infecciosas no ha sido posible el desarrollo de vacunas efectivas ni de antibióticos que las controlen efectivamente, o bien el fenómeno de resistencia a las drogas ha frustrado la posibilidad de control por la vía terapéutica. Por esta razón se hace necesario con mayor urgencia, cada día, encontrar nuevas alternativas. Los mecanismos de resistencia natural, asociada a factores genéticos, parecen ser una de esas alternativas posibles, como lo indican las observaciones epidemiológicas en infecciones tales como la tuberculosis. Otra alternativa distinta al sistema inmune específico es la respuesta innata, en la cual el sistema mononuclear fagocítico (SMF) juega el papel principal.

*Se ha propuesto la participación de un factor genético en la respuesta oportuna y efectiva a la infección en algunas cepas de ratones con agentes patógenos intracelulares como *Mycobacterium bovis*, *Leishmania donovani*, *Salmonella typhimurium* o *Brucella abortus*, y esto ha sido confirmado in vivo e in vitro. Esta "resistencia genética" se manifiesta sólo en la fase inicial de la infección: los macrófagos de los animales resistentes son significativamente superiores en su capacidad para controlar la replicación de estos agentes y esto determina el curso de la infección. En ratones se ha demostrado que la resistencia o la susceptibilidad innata a infecciones con estos patógenos intracelulares es mediada por los macrófagos bajo la influencia del gen NRAMP-1, en la actualidad denominado por algunos investigadores SLC11a11 (Solute carrier protein 1 of 11), cuya principal función es controlar la replicación intracelular temprana.*

*Este gen que codifica por la proteína Nramp-1, una proteína integral de membrana, que según estudios de inmunofluorescencia está localizada en la membrana del endosoma tardío y en compartimientos del endosoma/lisosoma del macrófago y de células del SMF, en diferentes organismos, tanto eucariotes como procariotes. A partir de los hallazgos en ratones, se identificaron genes homólogos al NRAMP-1 murino en pollos, cerdos, caballos, ovejas, bisontes, búfalos, bovinos, humanos e incluso en *Drosophila melanogaster* (insecto), *Caenorhabditis elegans* (nematodo), *Oryza sativa* (arroz), *Saccharomyces cerevisiae* (levadura) y *M. leprae* (bacteria).*

En el año 1996 Feng y colaboradores identificaron en bovinos el gen NRAMP-1, homólogo del murino, que también se expresa predominantemente en macrófagos y en células del SMF. La homología de NRAMP-1 murino y bovino es del 86%, y entre el bovino y el humano es del 88.6%. Las funciones que se le han imputado a esta proteína para conferir la resistencia son: inhibición del crecimiento bacteriano, formación del granuloma, producción de productos reactivos de oxígeno y nitrógeno, procesamiento de antígenos y expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, aumento de fusión fagolisosomal, regulación de la producción de factor de necrosis tumoral e interleukina 1. Por la alta homología existente entre los genes NRAMP-1 de varias especies, se asumió que era bastante probable que la función de esta proteína sea conservada a través de las especies.

*En Bovinos las bacterias intracelulares facultativas que producen grandes pérdidas económicas son la *Brucella abortus*, *Salmonella dublin*, *Salmonella typhimurium* y *Mycobacterium bovis*. Según Templeton, Adams y otros investigadores, un polimorfismo en la*

región 3' no codificante (3'UTR -Un-Translated Region-) del gen NRAMP-1 bovino se asocia al fenotipo de resistencia/susceptibilidad in vivo a la infección por *B. abortus*, e in vitro a la infección por los cuatro patógenos intracelulares facultativos mencionados anteriormente (Price R.E., Templeton J.W., Smith R. III and Adams L.G. Ability of mononuclear phagocytes from cattle naturally resistant or susceptible to brucellosis to control in vitro intracellular survival of *Brucella abortus*. *Infect. Immun* 1990., 58, 879-886.; Qureshi T., Templeton J.W. and Adams L.G. Intracellular survival of *Brucella abortus*, *Mycobacterium bovis* (BCG), *Salmonella dublin* and *Salmonella typhimurium* in macrophages from cattle genetically resistant to *Brucella abortus*. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1996, 50, 55-66.). El marcador es un microsatélite presente en el 3'UTR que se detecta mediante la prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa, seguida de Análisis de Polimorfismo Conformacional de Cadena Sencilla (PCR-SSCP). El microsatélite consiste en una repetición de (GT) $_n$; y cuando n corresponde a 13 (esto es, 13 repeticiones) el bovino será resistente a la infección con *B. Abortus*, mientras que si el número de repeticiones está entre 14 y 18, el animal es susceptible (L.G. Adams and J.W. Templeton, Genetic resistance to bacterial diseases of animals, *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 1998, 17 (1), 200-219).

En un estudio clásico de apareamiento, se demostró que la resistencia natural a *Brucella* se incrementó dramáticamente por simple selección en masa en una generación de apareamientos selectivos. La frecuencia de resistencia natural a brucelosis en ganado no vacunado fue de 20%, y este porcentaje se incrementó a 58.6% mediante el apareamiento de animales tipificados como resistentes. Cuando se aparearon animales susceptibles la progenie fue igualmente susceptible.

En la línea de investigación de Inmunovirología animal del laboratorio de Inmunovirología de la Universidad de Antioquia, se realizó una caracterización de 6 de las 7 razas de ganado criollo colombiano para el polimorfismo del 3' UTR en el gen NRAMP-1. Este trabajo fue publicado en un número anterior de la Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias (*Rev Col Cienc Pec Vol. 19:1, 2006*). Nuestros resultados, utilizando la técnica estandarizada Adams y colaboradores, demostraron que el alelo (GT) $_{13}$ está fijado en la mayoría de las razas de ganado criollo colombiano (GCC). Como control utilizamos ejemplares de ganado Brahman y Holstein: en el ganado Brahman se encontraron ejemplares con tamaños alélicos de gen NRAMP-1 desde (GT) $_{13}$ hasta (GT) $_{18}$, lo que significa que en esta raza existirían animales resistentes y susceptibles; en el ganado Holstein, una de las razas que se reconoce mundialmente como susceptible a brucelosis, sorprendentemente encontramos que el alelo (GT) $_{13}$ del gen NRAMP-1 está fijado, lo que se traduciría en que todos los ejemplares de esta raza serían resistentes, lo cual carece de evidencia epidemiológica. Estos resultados, desde luego, no fueron aceptados por el grupo de investigación que estandarizó la técnica del marcador del gen NRAMP-1, en la Universidad de Texas A&M.

Nuestros resultados acaban de ser corroborados por un grupo de investigación de la Universidad de Minas Gerais, Brasil (Pixao y colaboradores. *Frequency of bovine Nramp1 (Slc11a1) alleles in Holstein and Zebu breeds. Veterinary Immunology and Immunopathology* 2006, 109: 37-42). En Brahman encontraron que existen diferentes alelos del microsatélite del 3'UTR del gen NRAMP-1 y en la raza Holstein hallaron el alelo (GT) $_{13}$ fijado. En conclusión, el papel de marcador (GT) $_{13}$ en la resistencia natural contra parásitos intracelulares requiere una reevaluación.

Albeiro López H, Zoot, MV, MSc, Dr Sci.
 Profesor Asistente, Facultad de Ciencias Agropecuarias
 Universidad Nacional de Colombia, Medellín