

Nramp1 (Natural resistance-associated macrophage protein 1), un gene di resistenza alla *B. abortus* nel bufalo

- Infection and Immunity, 2006, **74**:2115
- Infection and Immunity, 2007, **75**: 986
- Il locus Nramp1 ha due alleli (A e B)
- **Il genotipo BB conferisce resistenza**

MBL (Mannose-binding lectin), un secondo gene di resistenza alla *B. abortus* nel bufalo

- Immunogenetics, 2008, 60:157
- Il gene MBL ha due siti polimorfi nel promotore ed un terzo nell'esone 1. Gli alleli vengono ereditati in blocco (aplotipi)
- **Gli animali HYA/HYA sono resistenti alla *B. abortus* (OR: 0.001; P:<10⁻⁷)**
- **Gli animali LYD/LYD sono suscettibili alla *B. abortus* (OR:10; 10⁻⁷)**

V-ATPase, un terzo gene candidato in corso di studio

L'atomo di H ha un peso irrilevante (peso: 1×10^{-24} gr), ma quando guadagna una carica positiva diventa un'arma efficacissima contro i batteri intracellulari

- v-ATPase > H⁺ > lisosomi
- **L'acidificazione dei fagosomi è fondamentale nella prima fase dell'infezione**
- Il gene della v-ATPase contiene almeno 6 siti polimorfi

IL COSTO DELLA RESISTENZA

- **Fin dove spingere la selezione genetica?**
- **L'infiammazione è metabolicamente costosa.**
- **I batteri conquistano la resistenza ad un antibiotico a danno della virulenza.**
- **Lo stesso gene può proteggere contro una malattia e predisporre ad un'altra.**

Selezione genetica. Corretta interpretazione dei risultati

- Il genotipo Nramp1 BB conferisce protezione alla *B. abortus* (Infection and Immunity, 75: 988)
- Nramp1 non è associato alla resistenza alla *B. abortus* (Infection and Immunity, 75: 2493)
- **I due articoli si contraddicono o i due articoli riportano esperimenti non necessariamente confrontabili tra loro?**
- Differenza tra esperimento di infezione artificiale e studio caso-controllo.
- Influenza della **penetranza** ed **epistasi** (α^+ -talassemia ed emoglobina S)
- Differenza tra infezione naturale ed artificiale
- **La delezione CCR5r protegge contro il virus HIV quando esso è trasmesso per via sessuale, ma non quando è trasmesso attraverso il latte materno** (<http://www.medscape.com/viewarticle/425058>)

Immunità acquisita contro la *B. abortus*

- **Smith, T: J Exp Med, 1919, 325**

Numero aborti causati da *B. abortus*:

- Primo parto: **68%**
- Secondo parto: **24%**
- Terzo parto: **4%**
- Quarto parto: **1%**

Selezione genetica ed immunità acquisita

- L'immunità acquisita non interferisce con la selezione genetica.
- (l'immunità acquisita interferirebbe invece con l'immunità innata se si decidesse di trattenere un animale solo perché non manifesta la malattia).

Vaccinazione verso selezione genetica

- Vaccini perfetti (conferiscono protezione completa alla totalità degli animali vaccinati)
- Vaccini imperfetti (proteggono dalla malattia, ma non impediscono al patogeno di circolare nella popolazione vaccinata)
- I vaccini imperfetti forzano il patogeno ad evolvere verso una maggiore virulenza

(Gandon S. et al., Nature **414**:75; Gandon S. et al., Proc R S Lond B **270**:1129; Mackinnon M. and Read A., PLOS Biology **2**: 1286)

Il contributo della sierologia allo studio della resistenza

| Test* | Numero di animali | | |
|------------|-------------------|------------|------------|
| | Positivi | Negativi | Totale |
| CFT | 320 | 180 | 500 |
| RBT | 337 | 163 | 500 |
| FCT | 302 | 198 | 500 |
| CBT | 89 | 411 | 500 |

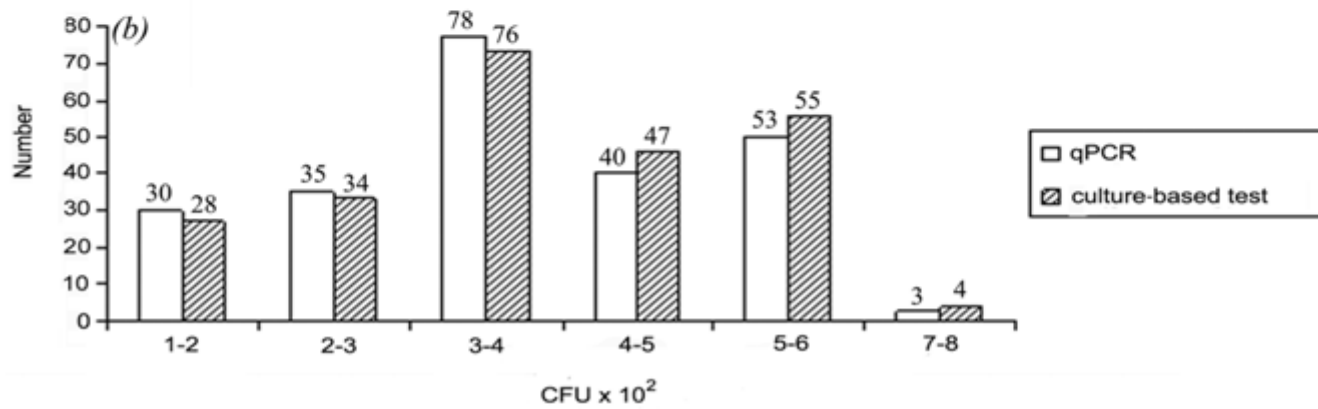
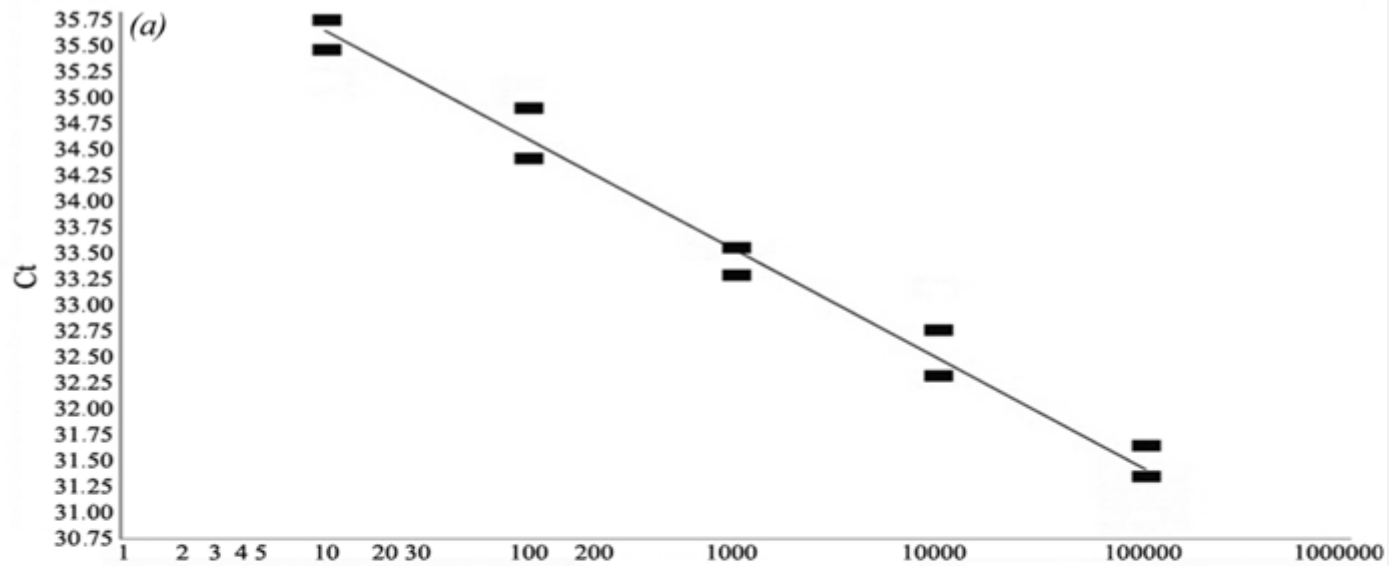
CFT. Test di fissazione del complementio; RBT. Test di agglutinazione; FCT: test citofluorimetrico; CBT: Test batteriologico (gold standard)

Il contributo della epidemiologia allo studio della resistenza

Gli animali sono eterogenei rispetto alla trasmissione dell'infezione

| Animali | | | | | | | |
|-------------|-----------|-----------------|---------------|-----------|-----------|-----------------|--------|
| Allevamento | Secretori | Super secretori | Non secretori | Eliminati | Secretori | Super secretori | P** |
| A | 17 | 4 | 108 | 0 | 6 | 1 | 0.0136 |
| B | 22 | 4 | 100 | 4 | 3 | 0 | |
| C | 21 | 5 | 99 | 5 | 1 | 0 | |
| D | 25 | 3 | 92 | 3 | 0 | 0 | |

** This is the P value of Fisher's two-tailed exact test



Identificazione dei secretori e super-secretori mediante qPCR

CONCLUSIONI

- Il controllo della diffusione della *B. abortus* richiede un approccio multidisciplinare:
- **Genetica:** Il contributo positivo della selezione genetica è fuori discussione, a patto di ricordare che la resistenza ha un costo.
- **Diagnostica:** Uno studio caso-controllo ripetibile si basa sull'impiego di un metodo specifico di diagnosi. Il test batteriologico o la qPCR consentono di identificare gli animali super-secretori e forniscono una stima realistica della prevalenza della malattia.
- **Epidemiologia:** Dati preliminari suggeriscono che la trasmissione della malattia possa essere controllata eliminando i soli soggetti super-secretori.
- $R_0 = 1 (1+1+1+1+1)$ $R_0 = 1 (0+0+0+0+ 5)$
-