

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 21/06/2024.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL

**ANÁLISE GENÔMICA DA RESISTÊNCIA E RESILIÊNCIA DE
BOVINOS DA RAÇA ANGUS AO *Anaplasma marginale* E
AO *Rhipicephalus microplus***

Cherlynn Daniela da Silva Arce
Estatística

2022

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**ANÁLISE GENÔMICA DA RESISTÊNCIA E RESILIÊNCIA DE
BOVINOS DA RAÇA ANGUS AO *Anaplasma marginale* E
AO *Rhipicephalus microplus***

Discente: Cherlynn Daniela da Silva Arce

Orientador: Dr. Henrique Nunes de Oliveira

Coorientador: Dr. Francisco Ribeiro de Araújo Neto

**Tese apresentada à Faculdade de Ciências
Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus
de Jaboticabal, como parte das exigências
para a obtenção do título de Doutor em
Genética e Melhoramento Animal**

2022

A668a Arce, Cherlynn Daniela da Silva
Análise genômica da resistência e resiliência de bovinos da raça Angus ao Anaplasma marginale e ao Rhipicephalus microplus / Cherlynn Daniela da Silva Arce. -- Jaboticabal, 2022
112 p. : tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal
Orientador: Henrique Nunes de Oliveira
Coorientador: Francisco Ribeiro de Araújo Neto

1. Anaplasmosse. 2. Ixodídeo. 3. Genoma. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: ANÁLISE GENÔMICA DA RESISTÊNCIA E RESILÊNCIA DE BOVINOS DA RAÇA
Angus AO *Anaplasma marginale* E AO *Rhipicephalus microplus*

AUTORA: CHERLYNN DANIELA DA SILVA ARCE

ORIENTADOR: HENRIQUE NUNES DE OLIVEIRA

COORDENADOR: FRANCISCO RIBEIRO DE ARAUJO NETO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em GENÉTICA E
MELHORAMENTO ANIMAL, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. HENRIQUE NUNES DE OLIVEIRA (Participação Virtual)
Departamento de Zootecnia / FCAV Unesp Jaboticabal



Dr. RODRIGO GIGLIOTI (Participação Virtual)
IZ - Instituto de Zootecnia / Nova Odessa/SP



Prof. Dr. HUMBERTO TONHATI (Participação Virtual)
Departamento de Zootecnia / FCAV / UNESP - Jaboticabal



Profa. Dra. AMANDA MARCHI MAIORANO (Participação Virtual)
Uberlândia/MG / Universidade Federal de Uberlândia - ufu



Prof. Dr. DANISIO PRADO MUNARI (Participação Virtual)
Departamento de Engenharia e Ciências Exatas DECEX / FCAV UNESP Jaboticabal



Jaboticabal, 21 de junho de 2022

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Cherlynn Daniela da Silva Arce, nasceu 03 de agosto de 1987 em Curitiba, Paraná. Em 2009 ingressou no curso graduação em Bacharelado em Estatística na Universidade Federal do Paraná (UFPR) em Curitiba, Paraná. Durante a graduação foi integrante do grupo PET Estatística sob tutela do Prof. Dr. Lucambio Perez e, posteriormente, da Profa. Dra. Silvia Shimakura, tendo como linha de pesquisa a área de Análise de Sobrevivência. Em 2015, iniciou o Mestrado em Genética e Melhoramento Animal na Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp) em Jaboticabal, São Paulo. Sob orientação do Prof. Dr. Henrique Nunes de Oliveira e da Dra. Camila Urbano Braz defendeu a dissertação Comparação de métodos de construção de haplótipos em estudo de associação genômica ampla com dados simulados. Em 2018, ingressou no Doutorado em Genética e Melhoramento Animal na Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp) em Jaboticabal, São Paulo, sob orientação do Prof. Dr. Henrique Nunes de Oliveira e do Prof. Dr. Francisco Ribeiro de Araujo Neto.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001: Processos nº 88882.180647/2018-01 e nº 88887.529041/2020- 00.

À Unesp, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Câmpus de Jaboticabal, aos funcionários e professores da UNESP-Jaboticabal pelo apoio na minha formação acadêmica.

Ao Prof. Dr. Henrique Nunes de Oliveira, pela sua orientação, auxílio, compreensão e paciência.

Ao Prof. Dr. Francisco Ribeiro de Araujo Neto, pela sua orientação, auxílio, reuniões fora do horário comercial, compreensão e paciência.

A todos que compuseram as bancas pelo seu tempo e sugestões: Profa. Dra. Lucia Galvão de Albuquerque, Prof. Dr. Humberto Tonhati, Prof. Dr. Danísio Prado Munari, Profa. Dra. Amanda Marchi Maiorano, Dr. Rodrigo Giglioti.

A todos membros da equipe do Prof. Dr. Henrique Nunes de Oliveira na Embrapa Sudeste pelos dados, em especial à Dra. Marcia Cristina de Sena Oliveira pelas correções e auxílio.

A todos, citados e não citados, que contribuíram para minha formação profissional e pessoal.

A todos não citados, mas de alguma forma contribuíram com o presente trabalho.

ANÁLISE GENÔMICA DA RESISTÊNCIA E RESILIÊNCIA DE BOVINOS DA RAÇA ANGUS AO *Anaplasma marginale* E AO *Rhipicephalus microplus*

RESUMO – Dentre os principais ectoparasitas que acometem os bovinos no Brasil, o carrapato do boi é considerado o mais importante do ponto de vista econômico no Brasil devido ao fato de ser o único transmissor biológico das *Babesia bovis* e *Babesia bigemina* e o principal transmissor da *Anaplasma marginale* que são os principais hemoparasitas causadores do complexo de doenças denominado de Tristeza Parasitária Bovina (TPB). O objetivo deste trabalho foi estudar os mecanismos de defesa de resistência de bovinos taurinos Angus ao *Anaplasma marginale* e ao *Rhipicephalus microplus* utilizando modelo animal de repetibilidade bi-característico e de resiliência ao *R. microplus* utilizando Modelos de Norma de Reação, conjuntamente com estudo de associação genômica ampla (GWAS). No Capítulo 2 foi estudado a resistência de bovinos taurinos Angus ao *A. marginale* e ao *R. microplus*. Foram estimadas herdabilidades baixas de 0,0854 e 0,1929, para *A. marginale* e *R. microplus*, respectivamente. As estimativas de repetibilidade variaram de baixa a moderada, 0,1602 e 0,2514, para *A. marginale* e *R. microplus*, respectivamente. A correlação genética entre a resistência a ambos os parasitas foi baixa e não significativa (0,1711). Realizou-se um estudo de GWAS e análise funcional dos genes candidatos, identificando os genes GJA1, PTPRZ1, LAX1, CRACR2A, IGF1 para infecção por *A. marginale*; e os genes candidatos CD74, SLIT2, CSF1R, DNML1, PPARGC1B e GAB2 para infestação por *R. microplus*. As seleções para resistência a estes parasitas são características que poderão ser implementadas em programas de melhoramento genético com respostas de longo prazo, devido as suas herdabilidades. No Capítulo 3 foi feito o estudo sobre resiliência genética ao *R. microplus* em bovinos da raça Angus. Foram estimadas herdabilidade para o ganho de peso pós-desmama sobre o gradiente de resiliência que variaram de 0,198 até 0,393, com valores menores observados nos ambientes intermediários. Na validação cruzada da análise de seleção genômica o ssBLUP obteve-se melhores resultados do que o BLUP. Realizou-se um estudo de GWAS e análise funcional identificando as rotas metabólicas significativas: “resposta celular ao Interferon alfa, resposta a vírus”, “processo catabólico do rRNA”, “ligação de colágeno envolvida na adesão de matriz celular”, “regulação da atividade de endopeptídeos do tipo cisteína envolvidos no processo apoptótico”. A seleção para resiliência ao carrapato é uma característica que poderá ser implementada em programas de melhoramento genético; entretanto por ser uma característica latente, devem ser realizados estudos sobre resistência e tolerância afim de otimizar a aplicação da resiliência. Os resultados obtidos neste trabalho enriquecem a discussão sobre mecanismos de defesas naturais de controle ao *R. microplus* ao *A. marginale*.

Palavras-chave: parasitismo, anaplasmoze, carrapato do boi, taurinos, mecanismos de defesa, tristeza parasitária bovina, genômica, normas de reação

GENOME ANALYSIS OF RESISTANCE AND RESILIENCE OF ANGUS BEEF TO *Anaplasma marginale* AND *Rhipicephalus microplus*

ABSTRACT - Among the main ectoparasites that affect cattle in Brazil, the cattle tick is considered the most important from the economic point of view in Brazil since it is the only biological transmitter of *Babesia bovis* and *Babesia bigemina* and the main transmitter of *Anaplasma marginale*, which are the main hemoparasites that cause the complex of diseases called Cattle Tick Fever (CTF). The objective of this work was to study the defense mechanisms of resistance of taurine Angus cattle to *Anaplasma marginale* and *Rhipicephalus microplus* using a bi-characteristic repeatability animal model and of resilience to *R. microplus* using Reaction Norm Models, together with genome-wide association study (GWAS). In Chapter 2 the resistance of taurine Angus cattle to *A. marginale* and *R. microplus* was studied. Low heritabilities of 0.0854 and 0.1929 were estimated for *A. marginale* and *R. microplus*, respectively. Repeatability estimates ranged from low to moderate, 0.1602 and 0.2514, for *A. marginale* and *R. microplus*, respectively. The genetic correlation between resistance to both parasites was low and not significant (0.1711). A GWAS study and functional analysis of candidate genes were performed, identifying the genes GJA1, PTPRZ1, LAX1, CRACR2A, and IGF1 for *A. marginale* infection; and the candidate genes CD74, SLIT2, CSF1R, DNM1L, PPARGC1B and GAB2 for *R. microplus* infestation. Selections for resistance to these parasites are traits that could be implemented in breeding programs with long-term responses due to their heritabilities. In Chapter 3, a study on genetic resilience to *R. microplus* in Angus cattle was carried out. Heritabilities were estimated for post-weaning weight gain over the resilience gradient that ranged from 0.198 to 0.393, with lower values observed in the intermediate environments. In cross-validation of the genomic selection, analysis ssBLUP obtained better results than BLUP. A GWAS study and functional analysis were performed to identify the significant metabolic pathways: "cellular response to Interferon alpha, response to viruses", "catabolic process of rRNA", "collagen binding involved in cell-matrix adhesion", "regulation of cysteine-like endopeptidase activity involved in the apoptotic process". The selection for tick resilience is a trait that can be implemented in breeding programs; however, because it is a latent trait, studies on resistance and tolerance should be carried out to optimize the application of resilience. The results obtained in this study enrich the discussion on mechanisms of natural defenses to control *R. microplus* and *A. marginale*.

Key-words: parasitism, anaplasmosis, cattle tick, taurine, defense mechanisms, bovine parasitic disease, genomics, reaction norms

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

1 INTRODUÇÃO

O Brasil é um dos principais países em produção, consumo e exportação de carne bovina no mundo (USDA FAS, 2020). Características de maciez e marmoreio na carne são considerados índices de qualidade e palatabilidade que podem ocasionar melhor aceitação do produto pelo consumidor (Tizioto et al., 2013, Leal-Gutiérrez e Mateescu, 2019), principalmente no mercado internacional. Para atender estas exigências, o cruzamento de raças taurinas e zebuínas é uma estratégia que tem sido implementada no mercado nacional pelos criadores (Rodrigues et al., 2017).

Animais *Bos indicus* são mais resistentes a ectoparasitas do que taurinos (Riek, 1962; Bianchin et al., 2007). Animais resultantes do cruzamento de taurinos e zebuínos, com maior proporção taurina, possuem menor resistência a ectoparasitas (Singh e Ghosh, 2003; Silva et al., 2007).

Os principais ectoparasitas que acometem os bovinos no Brasil são: *Rhipicephalus microplus* (carrapato do boi), *Haematobia irritans* (mosca-dos-chifres), *Dermatobia hominis* (mosca-berneira) e *Cochliomyia hominivorax* (mosca da bicheira) (Grisi et al., 2014). Dentre os principais ectoparasitas citados, o carrapato do boi é considerado o mais importante do ponto de vista econômico no Brasil devido ao fato de ser o único transmissor biológico da babesiose bovina e o principal transmissor da *Rickettsia Anaplasma marginale* (Love, 1972, Lincoln et al., 1987, Stiller et al., 1989; Palmer et al., 2001). A *Babesia bovis*, *Babesia bigemina* e *Anaplasma marginale* são os principais hemoparasitas causadores do complexo de doenças denominado de Tristeza Parasitária Bovina (TPB) (Vidotto e Marana, 2001, Trindade et al., 2011).

O controle dos carrapatos geralmente é feito por aplicações de carrapaticidas (Dantas-Torres et al., 2012). A utilização de raças de bovinos com mecanismos imunológicos mais eficientes contra os ectoparasitas é uma importante alternativa de controle. Além de propiciar redução das perdas econômicas, tal alternativa também está associada à melhora do bem-estar animal e diminuição da contaminação ambiental causada pelo uso de carrapaticidas.

A resistência natural dos hospedeiros aos parasitas é o mecanismo de controle mais conhecido e estudado. Animais resistentes mantêm a baixa carga parasitária, interferindo nas taxas de infestação/infecção ou na reprodução do patógeno (Veríssimo, 2013). Outro mecanismo utilizado pelos animais nesse sentido é a capacidade de prevenir e reparar os danos infligidos pelos patógenos aos hospedeiros, sendo esse mecanismo conhecido como tolerância (Doeschl-Wilson e Kyriazakis, 2012).

A resiliência (previamente definida como “resistência aos efeitos da infecção/infestação”) é a habilidade do animal de manter seu desempenho apesar da exposição a cargas patogênicas e do possível dano do patógeno ao sistema imunológico do hospedeiro (Bisset et al., 1996, Rashidi, 2016). Animais resilientes podem apresentar uma redução mínima em seus desempenhos durante um surto. A compreensão dos mecanismos de defesa dos bovinos aos carrapatos possibilita a adoção de estratégias que auxiliem no controle de doenças transmitidas por patógenos e para o melhoramento genético de populações de animais como uma forma alternativa de controle estratégico de parasitas e bem-estar animal.

O presente estudo tem como objetivo verificar a possibilidade de se selecionar animais com maior capacidade de controlar infestações por carrapato *R. microplus* e/ou infecções por *A. marginale* bem como identificar genes envolvidos no processo. Para isso serão estimados parâmetros genéticos e realizados estudos de associação genômica ampla (GWAS) para identificação e prospecção de genes relacionados às características de resistência e resiliência de bovinos da raça Angus ao *A. marginale* e ao *R. microplus*.

5 CONCLUSÃO

As estimativas de herdabilidades para o ganho de peso pós-desmama sobre o gradiente da resiliência indicam que a resiliência é uma característica que pode ser incluída em programas de melhoramento genético animal com obtenção de progresso genético. Entretanto, devem ser realizados estudos sobre resistência e tolerância afim de otimizar a aplicação da resiliência.

As regiões cromossômicas identificadas como regiões associadas as características que possuem porcentagem de maior variabilidade genética aditiva, os genes candidatos e as vias metabólicas identificados contribuíram para a compreensão dos mecanismos biológicos da resiliência dos bovinos ao *R. microplus* e podem ser informações promissoras para futuros estudos de associação.

Para trabalhos futuros sugere-se que os genes candidatos discutidos aqui e as discussões levantadas como as considerações na adoção da característica estudada como um critério de seleção em programas de melhoramento genético sejam alvos de estudos relacionados ao parasita, podendo assim corroborar ou não com os achados e discussão neste estudo.

6 REFERÊNCIAS

Aguilar-Delfin I, Wettstein PJ, Persing DH (2003) Resistance to acute babesiosis is associated with interleukin-12- and gamma interferon-mediated responses and requires macrophages and natural killer cells. **Infection and Immunity** 71:2002-2008.

Akaike H (1974) A new look at the statistical model identification. **IEEE Transactions on Automatic Control** 19:716-723.

Ali S, Mann-Nüttel R, Schulze A, Richter L, Alferink J, Scheu S (2019) Sources of Type I Interferons in infectious immunity: plasmacytoid dendritic cells not always in the driver's seat. **Frontiers in Immunology** 10:778.

Araujo Neto FR, Santos JCG, Arce CDS, Aspilcueta-Borquis RR, Santos DJA, Guimarães KC, Nascimento AV, Oliveira HN, Tonhati H (2021) Genomic study of the resilience of buffalo cows to a negative energy balance. **Journal of Applied Genetics** 63:379-388.

Araujo Neto FR, Lôbo RB, Mota MDS, Oliveira HN (2011) Genetic parameter estimates and response to selection for weight and testicular traits in Nelore cattle. **Genetics and molecular research**, 10:3127-3140.

Araujo Neto, F.R.; Pegolo, N.T.; Aspilcueta-Borquis, R.R.; Pessoa, M.C.; Bonifácio A; Lobo, R.B.; Oliveira, H.N. (2018). Study of the effect of genotype–environment interaction on age at first calving and production traits in Nelore cattle using multi-trait reaction norms and Bayesian inference. **Animal Science Journal**, 89:939-945.

Berndt MC, Metharom P, Andrews RK (2014) Primary haemostasis: newer insights. **Haemophilia** 20:15-22.

Bisset SA, Morris CA, Squire DR, Hickey SM (1996) Genetics of resilience to nematode parasites in young Romney sheep - use of weight gain under challenge to assess individual anthelmintic treatment requirements. **New Zealand Journal of Agricultural Research** 39:313-323.

Blisnick AA, Foulon T, Bonnet SI (2017) Serine Protease Inhibitors in Ticks: An Overview of Their Role in Tick Biology and Tick-Borne Pathogen Transmission. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology** 7:199.

Cavani L, Braz CU, Giglioti R, Okino CH, Gulas-Gomes CC, Caetano AR, Oliveira MCS, Cardoso FF, de Oliveira HN (2020a) Genomic Study of *Babesia bovis* Infection Level and Its Association With Tick Count in Hereford and Braford Cattle. **Frontiers in Immunology** 11:1905.

Calo, L. L., R. E. McDowell, L. D. VanVleck, and P. D. Miller. 1973. Genetic aspects of beef production among Holstein-Friesians pedigree selected for milk production. **Journal of Animal Science** 37:676–682.

Cesarani A, Hidalgo J, Garcia A, Degano L, Vicario D, Masuda Y, Misztal I, Lourenco D (2020) Beef trait genetic parameters based on old and recent data and its implications for genomic predictions in Italian Simmental cattle. **Journal of Animal Science** 98:1-8.

Cesarani A, Biffani S, Garcia A, Lourenco D, Bertolini G, Neglia G, Misztal I, Macciotta NPP (2021) Genomic investigation of milk production in Italian buffalo. **Italian Journal of Animal Science** 20:539-547.

Cheng Y, Wu H, Li D (1999) An inhibitor selective for collagen-stimulated platelet aggregation from the salivary glands of hard tick *Haemaphysalis longicornis* and its mechanism of action. **Science China Life Sciences** 42:457–464.

Chmelař J, Kotál J, Langhansová H, Kotsyfakis M (2017) Protease Inhibitors in Tick Saliva: The Role of Serpins and Cystatins in Tick-host-Pathogen Interaction. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology** 7:216.

Cole KE, Strick CA, Paradis TJ, Ogborne KT, Loetscher M, Gladue RP, Lin W, Boyd JG, Moser B, Wood DE, Sahagan BG, Neote K (1998) Interferon-inducible T cell alpha chemoattractant (I-TAC): a novel non-ELR CXC chemokine with potent activity on activated T cells through selective high affinity binding to CXCR3. **Journal of Experimental Medicine** 187:2009-21.

Daffis S, Samuel MA, Suthar MS, Keller BC, Gale M Jr & Diamond MS (2008) Interferon regulatory factor IRF-7 induces the antiviral alpha interferon response and protects against lethal West Nile virus infection. **Journal of Virology** 82:8465–8475.

Dantas-Torres F; Chomel BB; Otranto D (2012) Ticks and tick-borne diseases: a One Health perspective. **Trends in Parasitology** 28:437-446.

Djokic V, Primus S, Akoolo L, Chakraborti M, Parveen N (2018) Age-related differential stimulation of Immune response by *Babesia microti* and *Borrelia burgdorferi* during acute phase of infection affects disease severity. **Frontiers in Immunology** 9:2891.

Doeschl-Wilson AB, Villanueva B, Kyriazakis I (2012) The first step toward genetic selection for host tolerance to infectious pathogens: obtaining the tolerance phenotype through group estimates. **Frontiers in Genetics** 3:1-10.

Ellen ED, Rodenburg TB, Albers GAA, Bolhuis JE, Camerlink I, Duijvesteijn N, Knol EF, Muir WM, Peeters K, Reimert I, Sell-Kubiak E, van Arendonk JAM, Vvisscher J, Bijma P. 2014. The prospects of selection for social genetic effects to improve welfare and productivity in livestock. **Frontiers in Genetics**, 5:377.

Ferreira BR, Silva JS (1999) Successive tick infestations selectively promote a T-helper 2 cytokine profile in mice. **Immunology** 96:434-439.

Fonseca P, Suarez-Vega A, Marras G, Cánovas A (2020) **GALLO: Genomic Annotation in Livestock for Positional Candidate Loci**. R package version 1.1 <https://github.com/pablobio/GALLO>

Goff WL, Johnson WC, Cluff CW (2006) *Babesia bovis* immunity: in Vitro and in Vivo evidence for IL-10 regulation of IFN- γ and iNOS. **Annals of the New York Academy of Sciences**, 849:161-180.

Hajnická V, Kocakova P, Slovak M, Labuda M, Fuchsberger N, Nuttall PA (2000) Inhibition of the antiviral action of interferon by tick salivary gland extract. **Parasite Immunology** 22:201-206.

Hakimi H, Masahito A, Takahiro I, Shinichiro K (2021) Isolation of viable *Babesia bovis* merozoites to study parasite invasion. **Scientific Reports** 11:16959.

He X, Xia L, Tumas KC, Wu J, Su XZ (2020) Type I Interferons and Malaria: a double-edge sword against a complex parasitic disease. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology** 10:594621.

Hong Y, Bai M, Qi X, Li C, Liang M, Li D, Cardona CJ, Xing Z (2019) Suppression of the IFN- α and - β Induction through Sequestering IRF7 into Viral Inclusion Bodies by Nonstructural Protein NSs in Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Bunyavirus Infection. **The Journal of Immunology** 202: 841-856.

Karczewski J, Waxman L, Endris RG, Connolly TM (1995) An inhibitor from the argasid tick *Ornithodoros moubata* of cell adhesion to collagen. **Biochemical and Biophysical Research Communications** 208:532–541.

Kause A, Ødegård J (2012) The genetic analysis of tolerance to infections: a review. **Frontiers in Genetics** 3:262.

Kessler RH (2001) Considerações sobre a transmissão da *Anaplamose marginale*. **Pesquisa Veterinária Brasileira** 21:177-179.

Kitsou C, Fikrig E, Pal U (2021) Tick host immunity: vector immunomodulation and acquired tick resistance. **Trends in Immunology** 42:P554-574.

Knap PW, Doeschl-Wilson A (2020) Why breed disease-resilient livestock, and how? **Genetic Selection Evolution** 52:60.

Kocan KM, de la Fuente J, Guglielmone AA, Meléndez RD (2003) Antigens and alternatives for control of *Anaplasma marginale* infection in cattle. **Clinical Microbiology** 16:698-712.

Kotsyfakis M, Karim S, Andersen JF, Mather TN, Ribeiro JMC (2007) Selective Cysteine Protease Inhibition Contributes to Blood-feeding Success of the Tick *Ixodes scapularis**. **Journal of Biological Chemistry** 282:29256-29263.

Lieskovská J, Kopecký J (2012) Tick saliva suppresses IFN signaling in dendritic cells upon *Borrelia afzelii* infection. **Parasite Immunology** 34:32-39.

Lieskovská J, Páleníková J, Širmarová J, Elsterová J, Kotsyfakis M, Campos Chagas A, Calvo E, Růžek D, Kopecký J (2015) Tick salivary cystatin sialostatin L2 suppress IFN responses in mouse dendritic cells. **Parasite Immunology** 34:70-78.

Mejri N, Franscini N, Rutti B, Brossard M (2011) Th2 polarization of the immune response of BALB/c mice to *Ixodes ricinus* instars, importance of several antigens in activation of specific Th2 subpopulations. **Parasite Immunol.** 23:61–69.

Merino O, Almazán C, Canales M, Villar M, Moreno-Cid JÁ, Galindo RC, de la Fuente J (2011) Targeting the tick protective antigen subolesin reduces vector infestations and pathogen infection by *Anaplasma marginale* and *Babesia bigemina*. **Vaccine** 29:8575-8579.

Miller JL, Sack BK, Baldwin M, Vaughan AM, Kappe SHI (2014) Interferon-mediated innate immune responses against malaria parasite liver stages. **Cell Reports** 7:436-447.

Misztal I, Tsuruda S, Lourenço D, Aguilar L, Legarra A, Vitezica Z (2018) **Manual for BLUPF90 family of programs**, Athens: University of Georgia, p. 142.

Mohan K, Ding Z, Hanly J, Issekutz TB (2002) IFN-gamma-inducible T cell alpha chemoattractant is a potent stimulator of normal human blood T lymphocyte transendothelial migration: differential regulation by IFN-gamma and TNF-alpha. **Journal of Immunology** 168:6420-8.

Montoya M, Schiavoni G, Mattei F, Gresser I, Belardelli F, Borrow P, Tough DF (2002) Type I interferons produced by dendritic cells promote their phenotypic and functional activation. **Blood** 99:3263-71.

Moré DD, Cardoso FF, Madadu MA, Malagó-JR W, Gúlias-Gomes CC, Sollero, BP, Ibelli AMG, Coutinho LL, Regitano LCA (2019) Network analysis uncovers putative genes affecting resistance to tick infestation in Braford cattle skin. **BMC Genomics** 20:998.

Mulder HA (2016) Genomic selection improves response to selection in resilience by exploiting genotype by environment interactions. **Frontiers in Genetics** 7:178.

Mulder HA, Rashidi H (2017) Selection on resilience improves disease resistance and tolerance to infections. **Journal of Animal Science** 95:3346-3358.

Murira A, Lamarre A (2016) Type-I interferon responses: from friend to foe in the battle against chronic viral infection. **Frontiers in Immunology** 7:609.

Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ (2009) Skin immune sentinels in health and diseases. **Nature Reviews Immunology** 9:679-91.

Ng CT, Mendoza JL, Garcia KC, Oldstone MB (2016) Alpha and Beta Type I Interferon signaling: passage for diverse biologic outcomes. **Cell** 164:349-352.

Ng CT, Sullivan BM, Teijaro JR, Lee AM, Welch M, Rice S, Sheehan KCF, Schreiber RD, Oldstone MBA (2015) Blockade of interferon beta, but not interferon alpha, signaling controls persistent viral infection. **Cell Host Microbe** 17:653-661.

Pégolo NT, Oliveira HN, Albuquerque LG, Bezerra LAF, Lôbo RB (2009) Genotype by environment interaction for 450-day weight of Nelore cattle analyzed by reaction norm models. **Genetics and Molecular Biology** 32:281–287.

Platanias LC (2005) Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signaling. **Nature Reviews Immunology** 5:375-386.

R CORE TEAM (2019). **R: A language and environment for statistical computing**. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

Råberg L, Sim D, Read AF (2007) Disentangling genetic variation for resistance and tolerance to infectious diseases in animals. **Science** 318:812.

Ramachandra RN, Wikel SK (1992) Modulation of host-immune responses by ticks (*Acari: Ixodidae*): effect of salivary gland extracts on host macrophages and lymphocyte cytokine production. **Journal of Medical Entomology** 29:818–826.

Rashidi H (2016) Breeding against infectious diseases in animals. 2016. 182 f. **Tese (Doutorado em Ciência Animal)** - Wageningen University, Países Baixos.

Rashidi H, Mulder HA, Mathur P, van Arendonk JAM, Knol EF (2014) Variation among sows in response to porcine reproductive and respiratory syndrome. **Journal of Animal Science** 92:95-105.

Ribeiro JMC, Mans BJ (2020) TickSialoFam (TSFam): A Database That Helps to Classify Tick Salivary Proteins, a Review on Tick Salivary Protein Function and Evolution, With Considerations on the Tick Sialome Switching Phenomenon. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology** 10:374.

Schawarz A, Valdés JJ, Kotsyfakis M (2012) The role of cystatins in tick physiology and blood feeding. **Ticks Tick Borne Dis.** 3:117-127.

Selinger M, Tykalová H, Štěrbá J, Věchtová P, Vavrušková Z, Lieskovská J, Kohl A, Schnettler E, Grubhoffer L (2019) Tick-borne encephalitis virus inhibits rRNA synthesis and host protein production in human cells of neural origin. **PLOS Neglected Tropical Diseases** 13:e0007745.

Sheehan KC, Lazear HM, Diamond MS, Schreiber RD (2015) Selective blockade of interferon-alpha and -beta reveal their non-redundant functions in a mouse model of west Nile Virus Infection. **PloS One** 10:e0128636.

Shi J, Shen S, Wu H, Zhang Y, Deng F (2021) Metagenomic Profiling of Viruses Associated with *Rhipicephalus microplus* Ticks in Yunnan Province, China. **Virologica Sinica** 36:623-635.

Silva TM, Areco WVC, Faccin TC, Mel SMP, Figuera RA, Kommers GD (2018) Caracterização histoquímica no diagnóstico da babesiose bovina por *Babesia bovis*. **Pesquisa Veterinária Brasileira** 38:649-658.

Šimo L, Kazimirova M, Richardson J, Bonnet SI (2017) The essential role of tick salivary glands and saliva in tick feeding and pathogen transmission. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology** 7:281.

Smith MM, Melrose J (2015) Proteoglycans in normal and healing skin. **Advances in Wound Care** 4:152-73.

Smith RL, Goddard A, Boddapati A, Brooks S, Shcoeman JP, Lack J, Leisewitz A, Ackerman H (2021) Experimental *Babesia rossi* infection induces hemolytic, metabolic, and viral response pathways in canine host. **BMC Genomics** 22:619.

Souza WMd, Fumagalli MJ, Torres Carrasco AdO, Romeiro MF, Modha S, Seki MC, Gheller JM, Daffre S, Numes MRT, Murcia PR, Acrani GO, Figueiredo LTM (2018) Viral diversity of *Rhipicephalus microplus* parasitizing cattle in southern Brazil. **Scientific Reports** 8:16315.

Stetson DB, Medzhitov R (2006) Type I Interferons in host defense. **Immunity** 25:P373-381.

Tian Y, Chen W, Mo G, Chen R, Fang M, Yedid G Yan X (2016) An immunosuppressant peptide from the hard tick *Amblyomma variegatum*. **Toxins** 8:133.

Trindade HI, Almeida KS, Freitas FLC (2011) Tristeza parasitária bovina – revisão de literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária** 16:1-21.

Vidotto O, Marana ERM (2001) Diagnosis in bovine Anaplasmosis. **Ciência Rural** 31:361-368.

Wade MJ, Bijma P, Ellen ED, Muir W (2010) Group selection and social evolution in domesticated animals. **Evolutionary Applications** 3:453-65.

Waxman L, Connolly TM (1993). Isolation of an inhibitor selective for collagen-stimulated platelet aggregation from the soft tick *Ornithodoros moubata*. **J. Biol. Chem.** 268:5445–5449.

Wharton RH, Utech KBW (1970) The relation between engorgement and dropping of *Boophilus microplus* (canestrini) (ixodidae) to the assessment of tick numbers on cattle. **Journal of the Australian Entomological Society** 9:171-182.

Wu J, Wang Y, Liu H, Yang H, Ma D, Li J, Li D, Lai R, Yu H (2010) Two immunoregulatory peptides with antioxidant activity from tick salivary glands. **Journal of Biological Chemistry** 285:16606–16613.