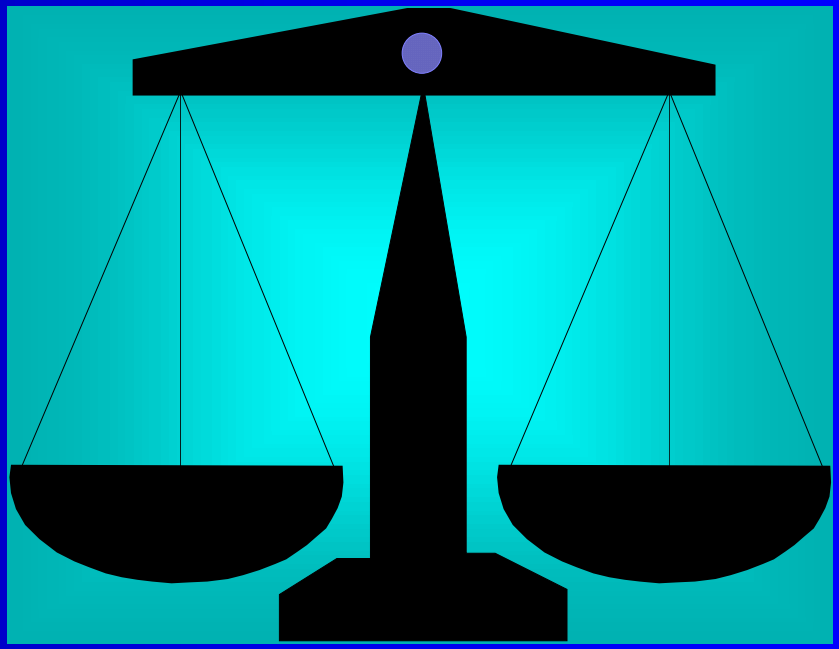
GENETIKA RESISTENCE K ONEMOCNĚNÍM

Metody kontroly zdravotního stavu zvířat



- Medikamentózní léčba
- Vakcinace
- Eradikace
- Hygiena prostředí, DDD
- Šlechtění na resistenci

RESISTENCE

- *Druhová*
- *Plemenná*
- *Individuální:*

- obecná
- specifická

PODSTATA RESISTENCE

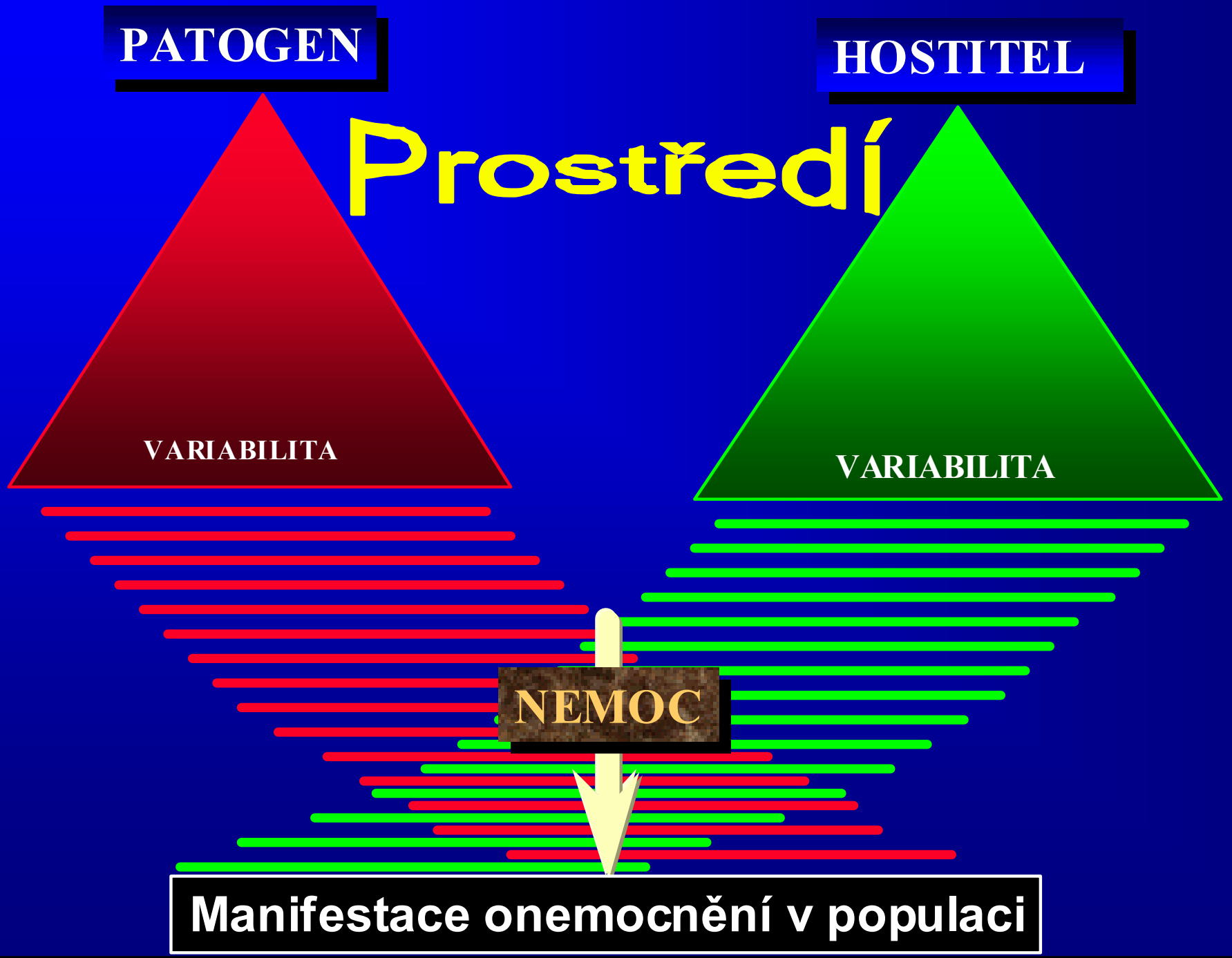
Variabilita v reakci na patogenní agens:

Interakce hostitele a patogena

OBRANNÉ MECHANISMY HOSTITELE

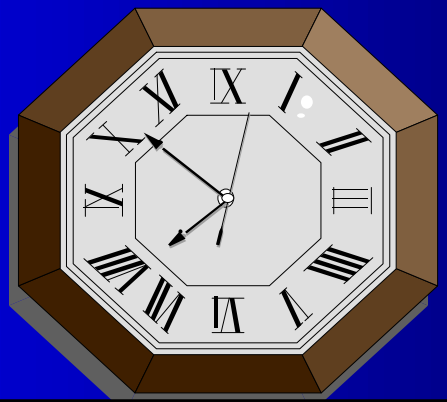
- **Neimunitní:** *bariéry, receptory, metabolismus, morfologie, etologie atd.*
- **Imunitní:** **přirozená imunita, specifická imunita**

Infekční onemocnění



MUTACE - EVOLUČNÍ NÁSTROJ PATOGENŮ

- Rozdíly v generačním intervalu
- Rozdíly v dlouhodobých a krátkodobých účincích mutací



UMĚNÍ PŘEŽÍT: PATOGEN

Základ: potenciál genetické variability využité k:

- **úniku imunitním mechanismům**
- **indukci imunosuprese**
- **aktivní modulaci imunitních reakcí hostitele**

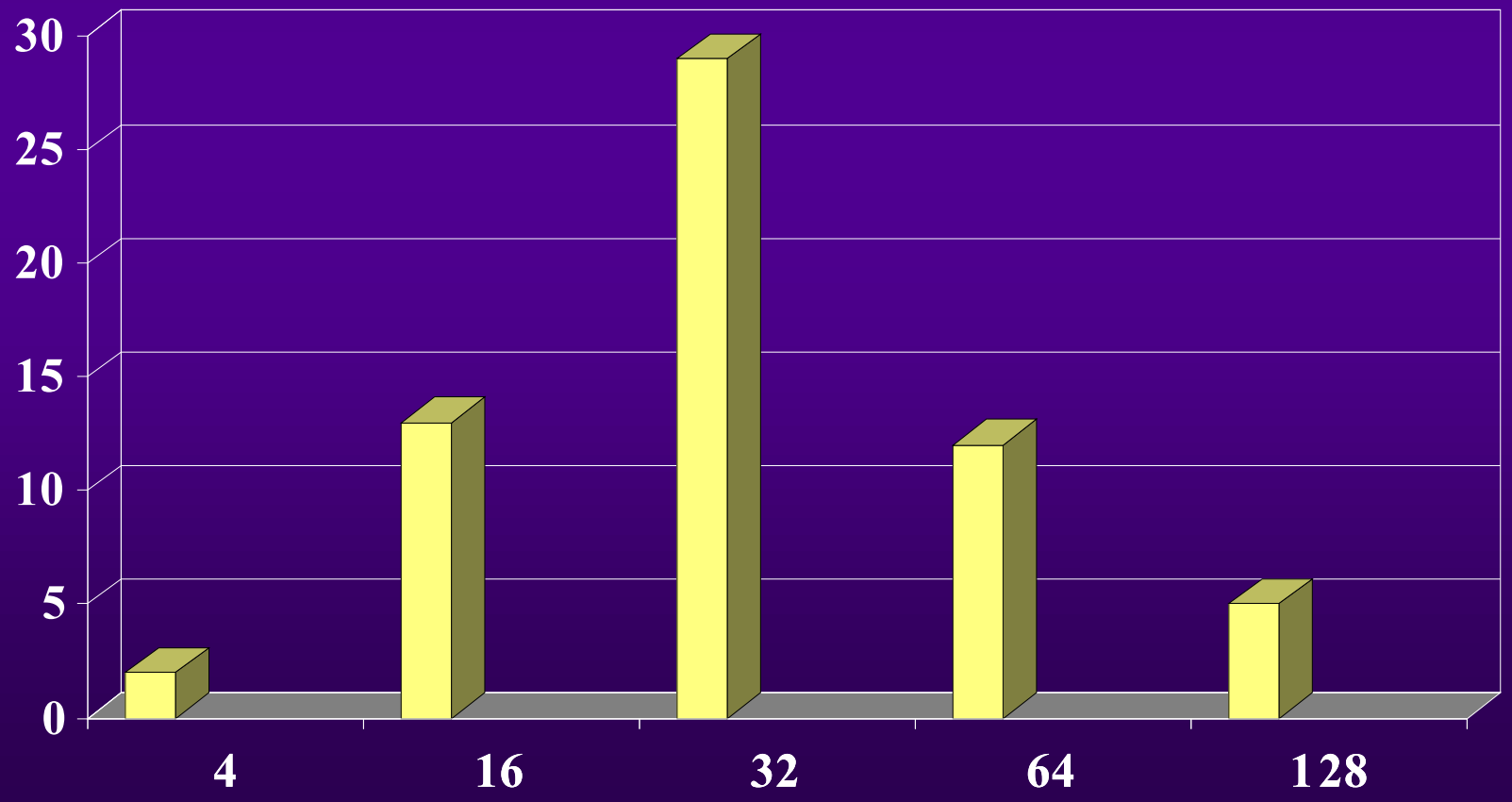
IMUNITA = FYZIOLOGICKÁ FUNKCE

====>

V populaci existuje přirozená variabilita imunitních funkcí (Gaussova křivka)

ovlivněná geneticky i prostředím

POSTVAKCINAČNÍ TITRY ANTI-EHV-1 NEUTRALIZAČNÍCH PROTILÁTEK (N=61)



Příčiny selhání účinku vakcinace proti chřipce

- **Druh vakcíny a její kvalita**
- **Změna viru**
- ***Nereaktivita hostitele***

IMUNITA = KOMPLEX REAKCÍ

====>

Genetické založení imunitní reaktivity je komplexní - mnohagenové

DVA TYPY GENŮ IMUNITNÍ ODPOVĚDI

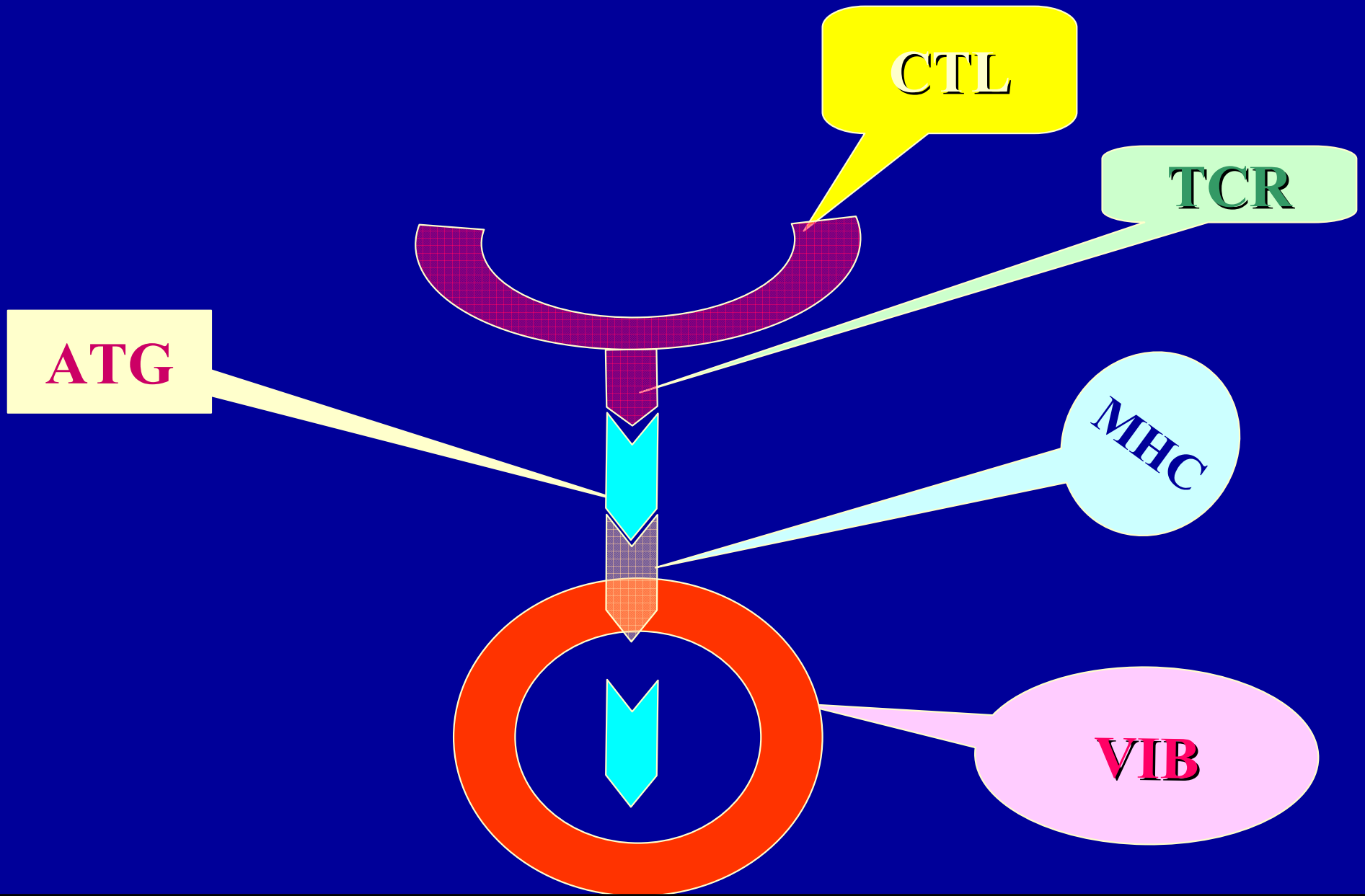
- **Zajišťující konkurenceschopnost s variabilitou patogenů:** ***MHC, TCR, Ig***
- **Ostatní: např.** ***NRAMP***

DVA TYPY GENŮ IMUNITNÍ ODPOVĚDI

Typ I:

Geny zajišťující konkurenceschopnost s variabilitou patogenů: *MHC, TCR, Ig*

PREZENTACE ANTIGENU



HLAVNÍ HISTOKOMPATIBILITNÍ KOMPLEX - MHC

Molekuly zajišťující prezentaci antigenu imunitnímu systému

IR GENY TYPU I

HLAVNÍ HISTOKOMPATIBILITNÍ KOMPLEX

- Polymorfismus
- Heterozygotnost
- Selekce

IR GENY TYPU I

VARIABILITA IMUNOGLOBULINŮ

- Idiotypová
- Alotypová
- Izotypová

VARIABILITA IG

IDIOTYPOVÁ

- Přestavby DNA pro H a L
- Kombinace H a L
- Alelická exkluze
- Somatické mutace, genová konverze

IR GENY TYPU II

- NRAMP1
- CD (14, 18)
- Cytokiny (TNF, IL, IFN)

NRAMP

Natural Resistance Associated Macrophage Protein

- kandidátní gen lokusu Bcg u myši
- polymorfismus nukleotidové sekvence - alely resistence a susceptibility
- produkt: membránový protein, vyjádřen v makrofázích
- funkce: transport divalentních kationtů?
- homologní sekvence u jiných druhů

IR GENY TYPU II

Příklad mutace: LAD

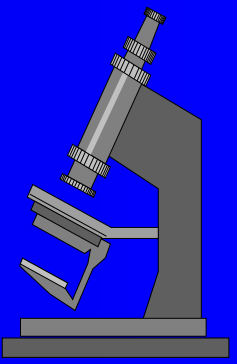
- člověk, skot, pes
- primární imunodeficience
- CD11/18

HLAVNÍ HISTOKOMPATIBILITNÍ KOMPLEX (MHC)

- ***Polymorfismus a heterozygotnost***
- ***Vazebná nerovnováha***
- ***Asociace s chorobami***

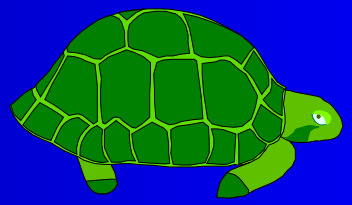
UMĚNÍ PŘEŽÍT: HOSTITEL

- Lymfocyt jako konkurenceschopný „organismus“



- Předvídavost imunitního systému

- Polymorfismus MHC



DVA TYPY INFEKČNÍCH NEMOCÍ

- Klinika a patologie určeny převážně **patogenem**
- Klinika a patologie určeny převážně **reakcí hostitele**

INDIKACE K VYUŽITÍ RESISTENCE VE ŠLECHTĚNÍ

- *nepoužitelnost jiných metod*
- *existence dostatečné variability*
- *nezávislost na resistenci k jiným onemocněním a na užitkových vlastnostech*
- *ekonomická efektivnost*

VÝZNAM RESISTENCE VE ŠLECHTĚNÍ

- Zpětnovazebná regulace efektivnosti procesu šlechtění na užitkové vlastnosti
- Indikace biologických mezí genetického pokroku

PŘÍKLADY VYUŽITÍ GENETICKÉ RESISTENCE VE ŠLECHTĚNÍ

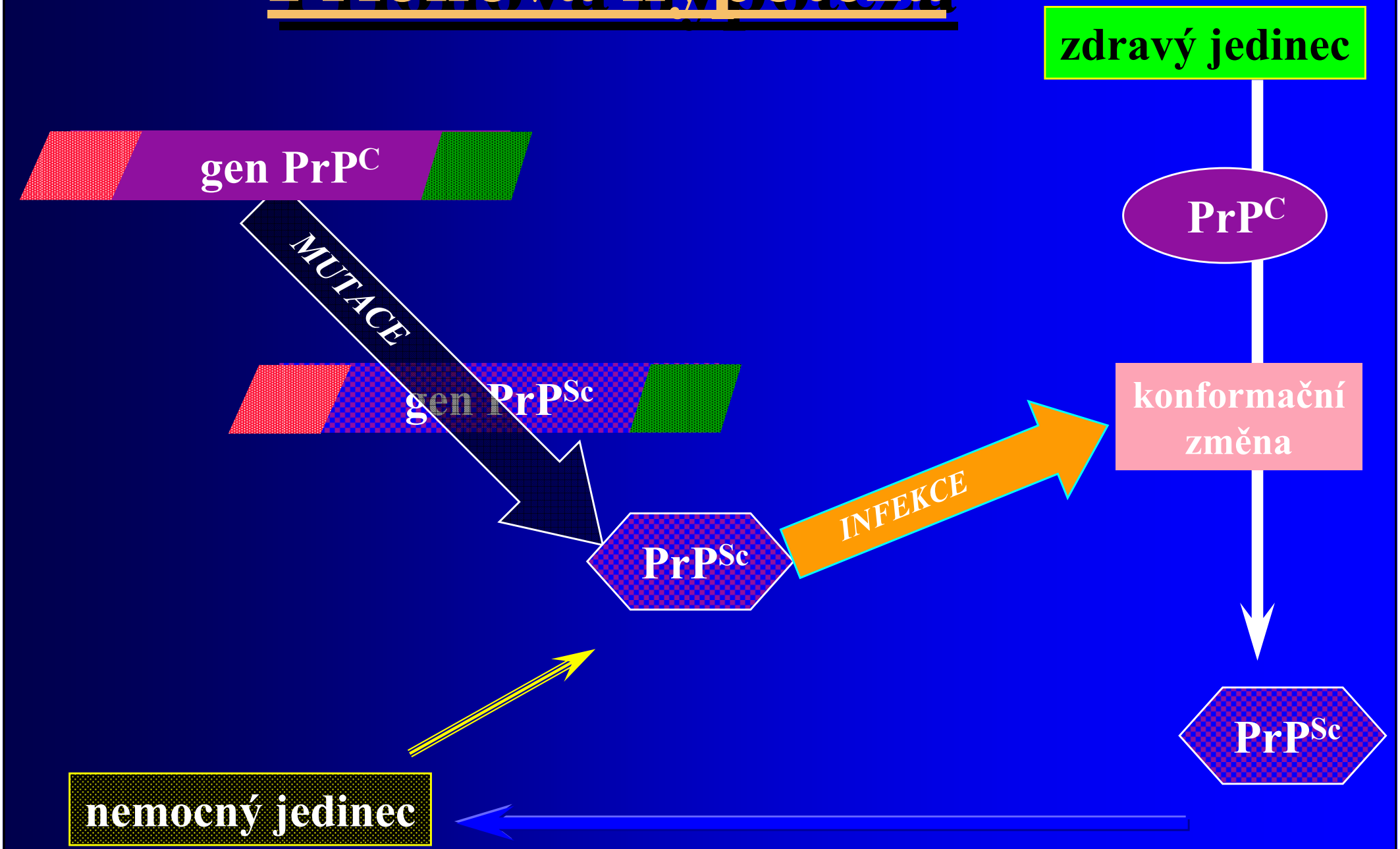
- Skot: mastitidy
- Prase: PSS
- Kur: Markova choroba
- Ovce: scrapie, paraziti GIT

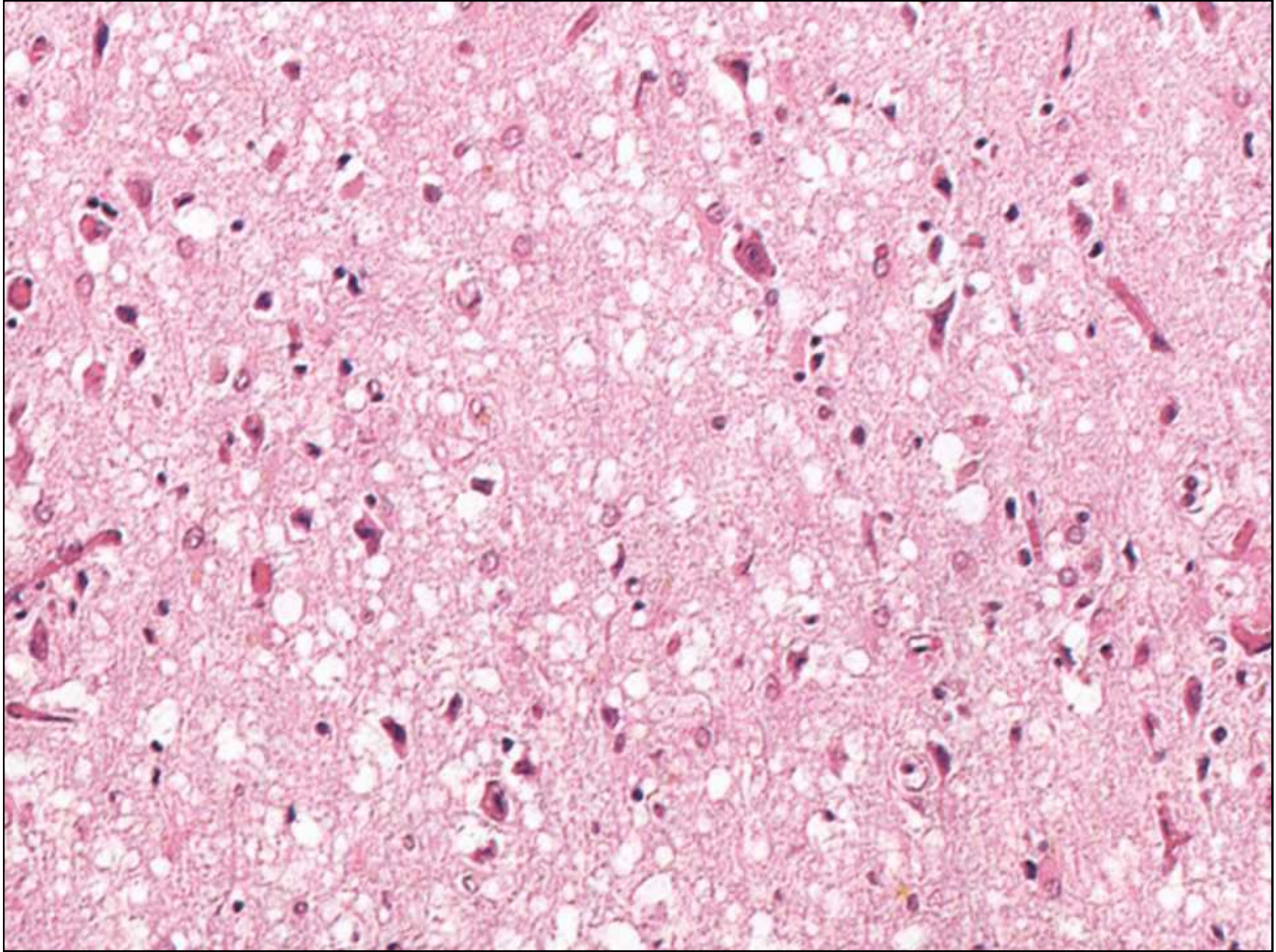
PRIONY, SCRAPIE

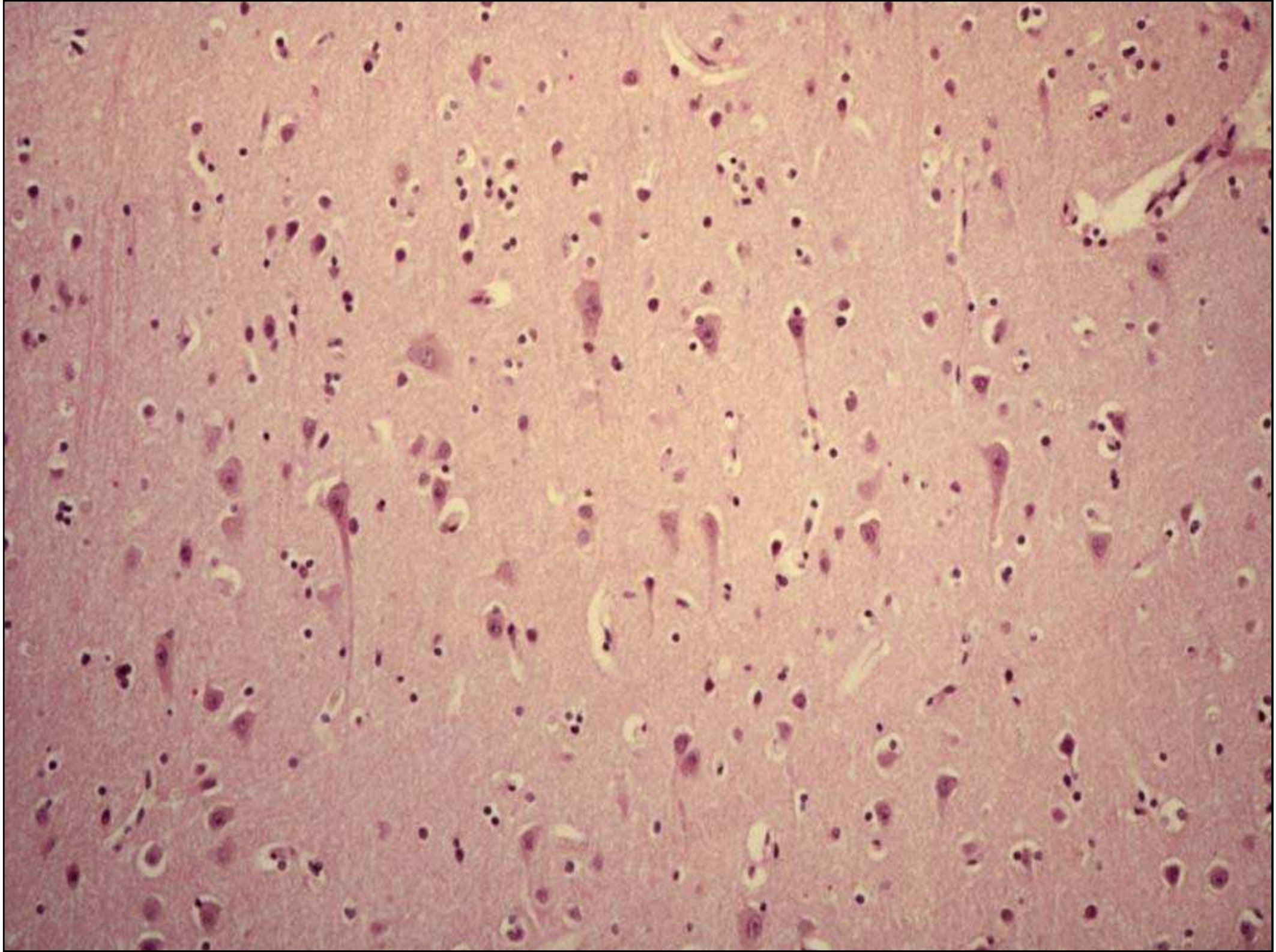
A

GENETICKÁ PODSTATA OZDRAVOVACÍHO PROGRAMU

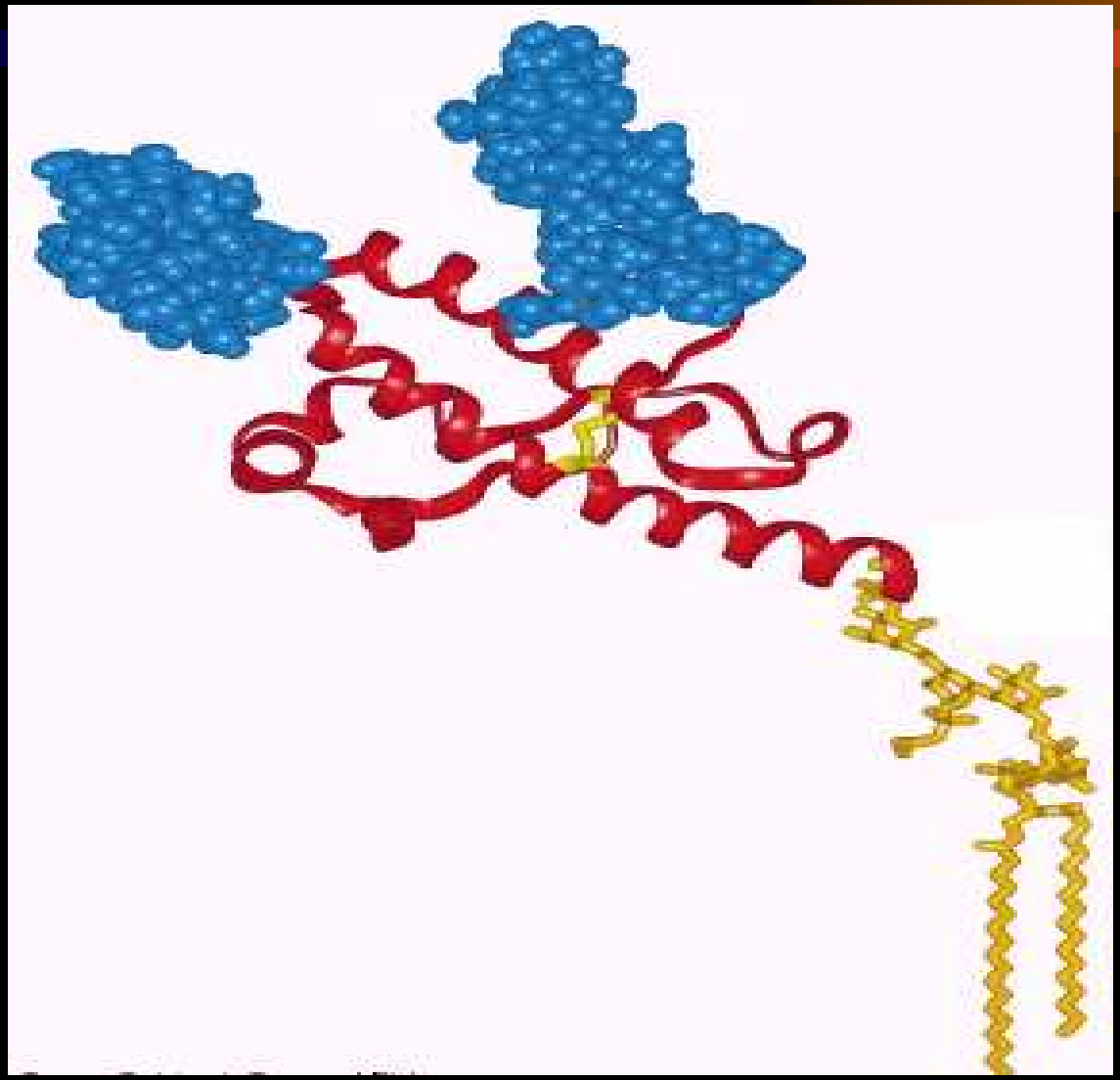
Prionová hypotéza



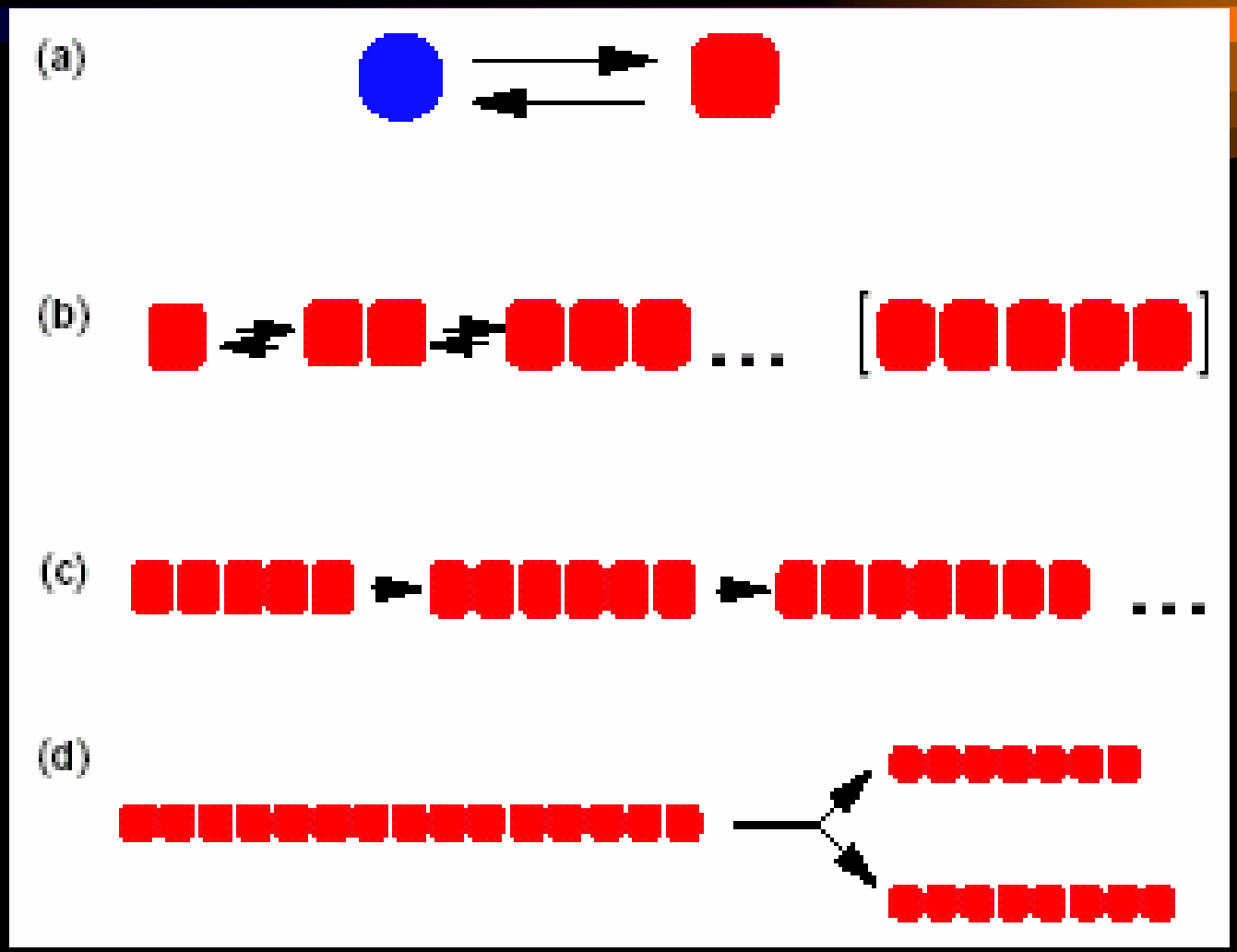




Prionový protein



Vznik prionových častic



PRIONY

Prionový protein

→ PrP^{C}: 33kD, 210 AA, 40% α–helix - SEN

→ PrP^{Pat}: 45% β–list - RES

GENETIKA PRIONOVÝCH ONEMOCNĚNÍ

BIOLOGICKÁ ÚLOHA PrP^C (?)

→ Cu^2 homeostáza,

→ Antioxidační procesy

Apoptóza, synaptická homeostáza

PRIONY

Prionové geny

→Prnp: *PrP^{C}*,

PrP^{Pat}

→Prnd: *Dpl*

PRIONY

Prionové geny: Prnd

→25% shoda Dpl s Prnp

→Dpl je exprimován ve varlatech

→Efekt na neurony

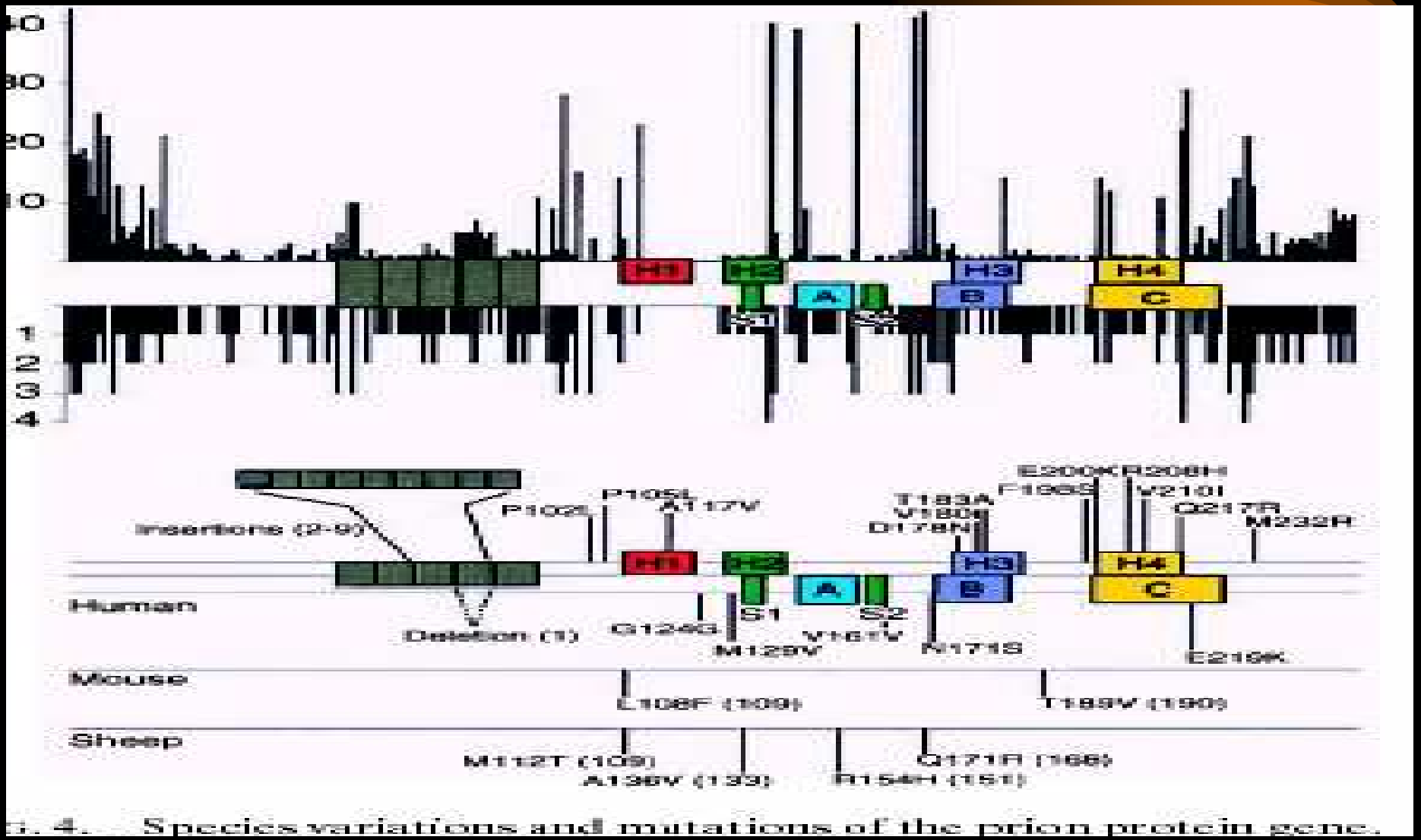
OZDRAVOVACÍ PROGRAM

Založen na existenci

GENETICKÉ RESISTENCE KE VZNIKU ONEMOCNĚNÍ

Mezidruhová variabilita a mutace prionového genu

(Prusiner, 1998)



. 4. Species variations and mutations of the prion protein gene.

GENETIKA PRIONOVÝCH ONEMOCNĚNÍ

PrP polymorfismus v poloze 129 u lidí:

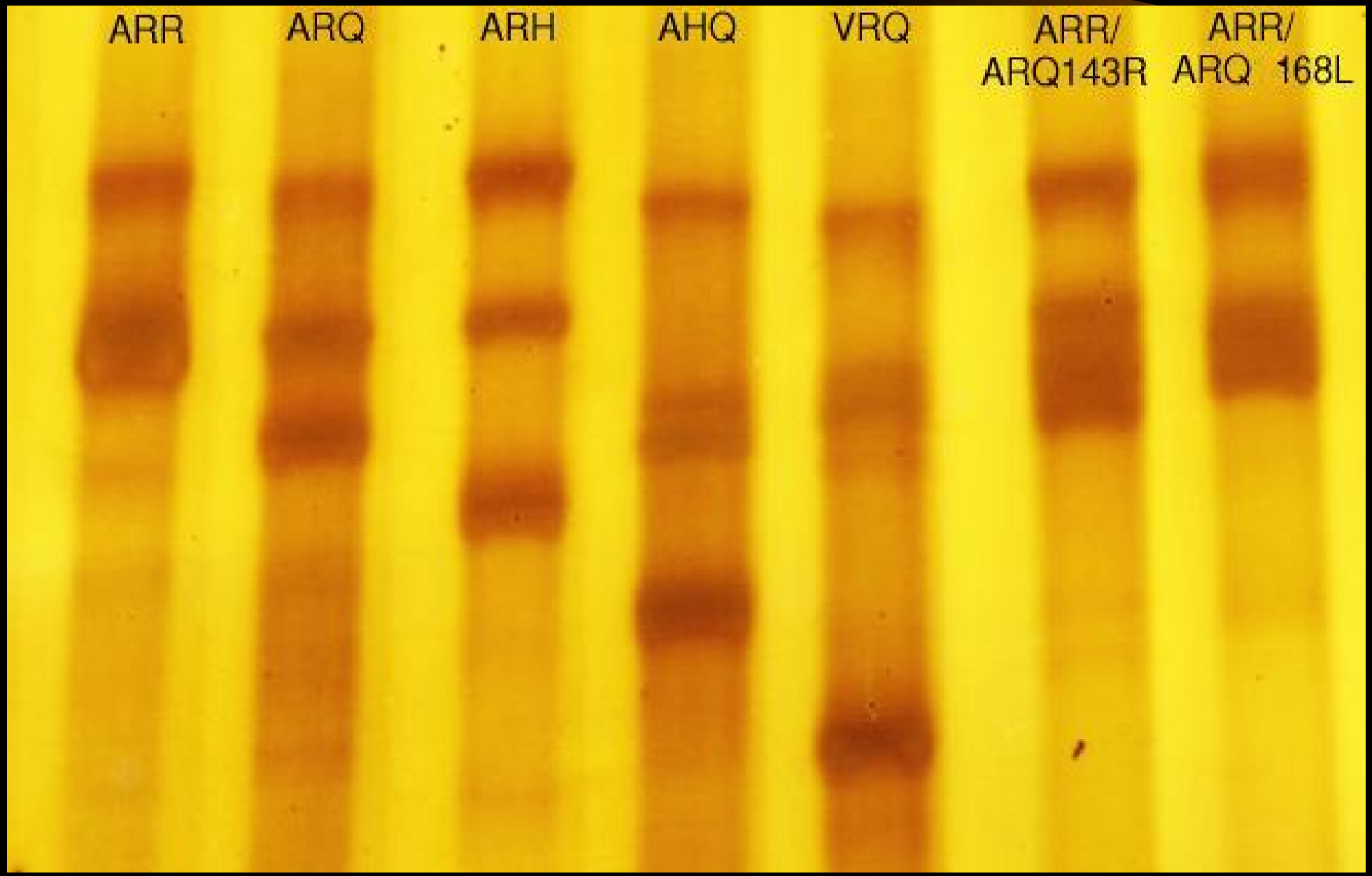
MM vs. MV a VV

PrP genotypy u ovcí

136	154	171
A	R	R
A	H	Q
A	R	H
A	R	Q
V	R	Q

A = alanin; H = histidin; Q = glutamin; R = arginin; and V = valin

Významné genotypy

ARR / ARR	Sheep that are genetically most resistant to scrapie.
ARR / AHQ ARR / ARH ARR / ARQ	Sheep that are genetically resistant to scrapie, but will need careful selection when used for further breeding.
ARQ / ARH ARQ / AHQ AHQ / AHQ ARH / ARH AHQ / ARH ARQ / ARQ*	Sheep that genetically have little resistance to scrapie but may be sold or used for breeding without restriction until the end of 2004. After this period, any ram on a scheme farm may continue to be used for breeding for a further 3 years (except *), or until the end of its life (whichever the sooner).
ARR / VRQ	Sheep that are genetically susceptible to scrapie but may exceptionally be used for further (controlled) breeding in the context of an approved breeding programme.
AHQ / VRQ ARH / VRQ ARQ / VRQ VRQ / VRQ	Sheep that are highly susceptible to scrapie and must be humanely slaughtered or castrated.

SSCP patterns