

GENETIKA RESISTENCE K ONEMOCNĚNÍM

RESISTENCE

- *Druhová*
- *Plemenná*
- *Individuální:*
 - obecná
 - specifická

PODSTATA RESISTENCE

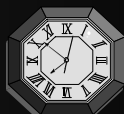
*Variabilita v reakci na
patogenní agens:*

*Interakce hostitele a
patogena*



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

OBRANNÉ MECHANISMY HOSTITELE

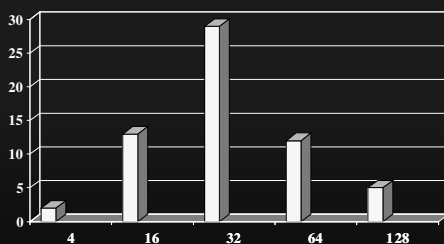
- **Neimunitní:** *bariéry, receptory, metabolismus, morfologie, etologie atd.*
- **Imunitní:** přirozená imunita, specifická imunita

IMUNITA = FYZIOLOGICKÁ FUNKCE

====>

V populaci existuje přirozená
variabilita imunitních funkcí
(Gaussova křivka)
ovlivněná genetiky 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

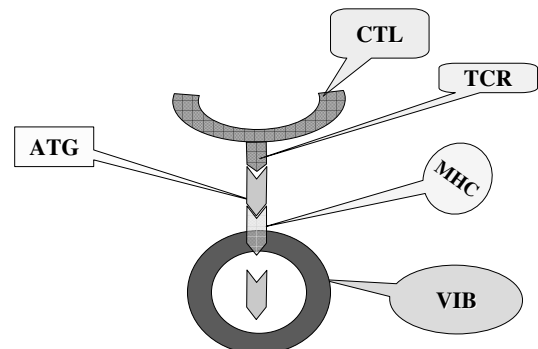
- Zajišťující konkurenceschopnost s variabilitou patogenů: *MHC, TCR, Ig*
- Ostatní: např. *NRAMP*

DVA TYPY GENŮ IMUNITNÍ ODPOVĚDI

Typ I:

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

PREZENTACE ANTIGENU



HLAVNÍ HISTOKOMPATIBILNÍ KOMPLEX - MHC

Molekuly zajišťující prezentaci antigenu imunitnímu systému

IR GENY TYPU I

HLAVNÍ HISTOKOMPATIBILNÍ KOMPLEX

- **Polymorfismus**
- **Heterozygotnost**
- **Selekce**

IR GENY TYPU I

VARIABILITA IMUNOGLOBULINŮ

- **Idiotypová**
- **Alotypová**
- **Izotypová**

VARIABILITA IG

IDIOTÝPOVÁ

- **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 resistance 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“ 
- Předvídatost 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

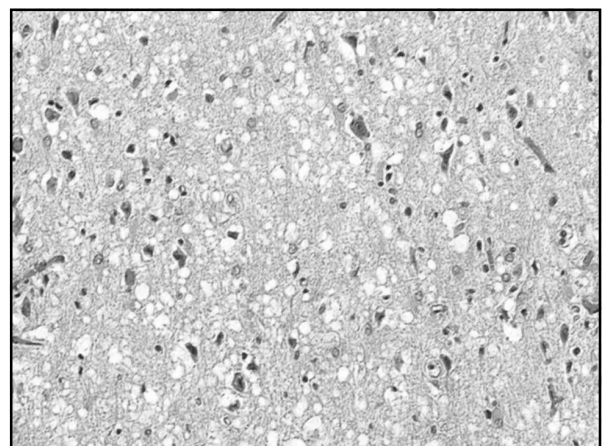
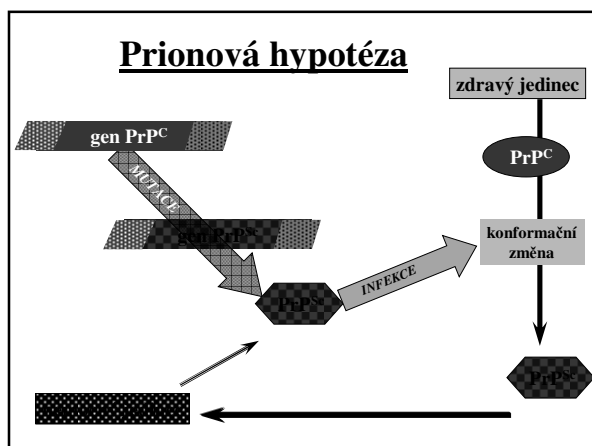
PŘÍKLADY VYUŽITÍ GENETICKÉ RESISTENCE VE ŠLECHTĚNÍ

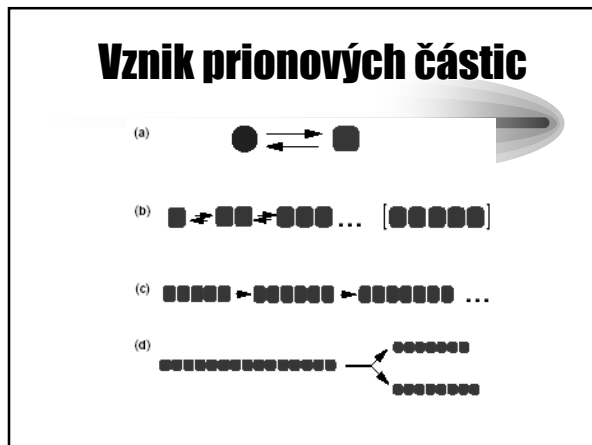
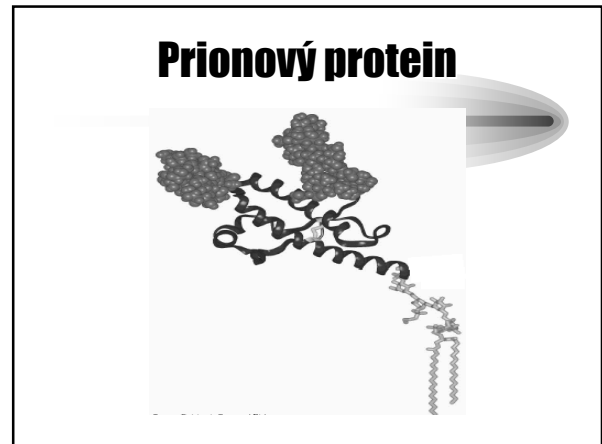
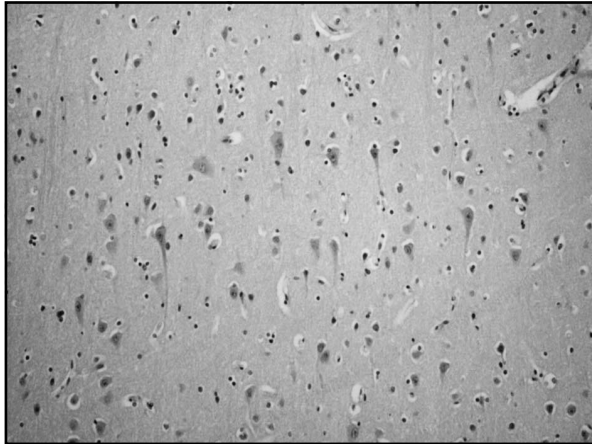
- Skot: mastitidy
- Prase: PSS
- Kur: Markova choroba
- Ovce: scrapie, paraziti GIT

PRIONY, SCRAPIE

A

GENETICKÁ PODSTATA OZDRAVOVACÍHO PROGRAMU





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 (?)

→ Cu² 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

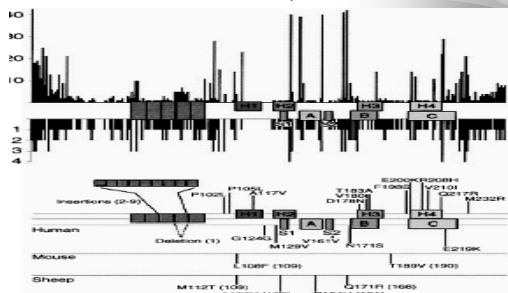
OZDRAVOVACÍ PROGRAM

Založen na existenci

GENETICKÉ RESISTENCE KE VZNIKU ONEMOCNĚNÍ

Mezidruhová variabilita a mutace prionového genu

(Prusiner, 1998)



5. 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

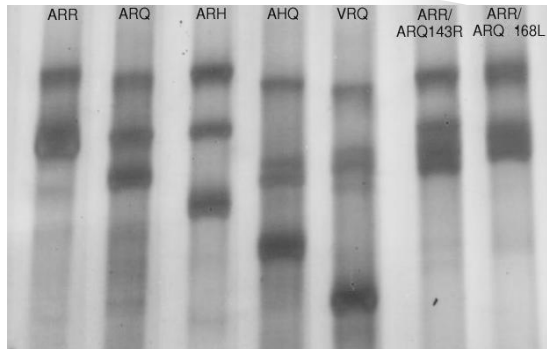
136	154	171
A	R	R
A	H	Q
A	R	H
A	R	Q
V	R	Q

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 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



Metody kontroly zdravotního stavu zvířat

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

