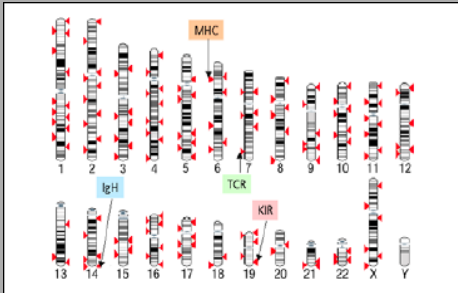


Imunogenom



Imunogenom

- ✓ Imunitní funkce jako komplexní znak(y)
- ✓ Imunitní funkce jako základ obrany proti infekčním nemocem
- ✓ Imunogenom jako funkční celek v evolučním kontextu

Imunogenom

- ✓ Imunitní funkce jako komplexní znak(y)
- ✓ Imunitní funkce jako základ obrany proti infekčním nemocem
- ✓ Imunogenom jako funkční celek v evolučním kontextu

New drug targeting

„Molecular biology is teaching us that many, if not all diseases have a genetic basis. To understand the pathways and the genetic programs that cause disease or that dispose an individual for disease must be central to drug research“.

Jürgen Drews: Strategic trends in the drug industry, Drug Discovery Today 8, 2003: 411-420.

Imunogenom

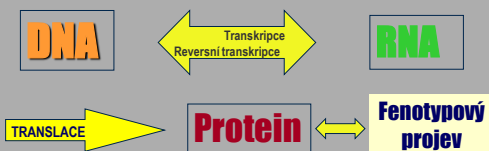
Molekulární disekce imunity a patogeneze infekčních onemocnění

Identifikace molekulárního markeru

- ✓ Cílená analýza (*kandidátní geny*)
- ✓ Celogenomová analýza (GWAS)

Molekulární disekce komplexních znaků

OD FENOTYPU KE GENOTYPU



OD GENOTYPU K FENOTYPU

Molekulární disekce komplexních znaků

- ✓ Fenotypizace
- ✓ Genome wide association study (GWAS)
- ✓ Analýza genové exprese: *RNA, proteiny*
- ✓ Analýza drah (*pathway analysis*)

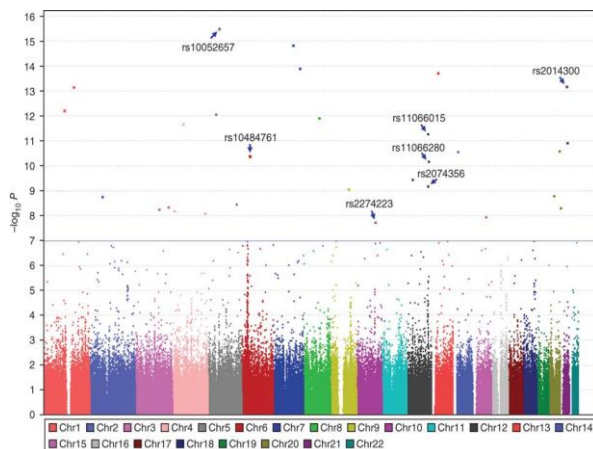
Molekulární disekce komplexních znaků

- ✓ Fenotypizace
- ✓ Genome wide association study (GWAS)
- ✓ Analýza genové exprese: *RNA, proteiny*
- ✓ Analýza drah (*pathway analysis*)

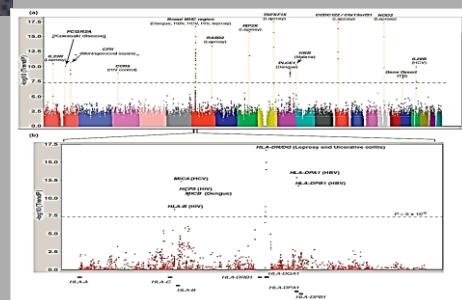
GWAS

- ✓ Princip: **hledání rozdílů v polymorfních místech genomů (markerech)**
- ✓ Markery: **SNP**
- ✓ Postup: **srovnání skupin extrémních fenotypů**
- ✓ Výsledky: **kandidátní chromosomální oblasti**
- ✓ Další postup: **mapování oblastí, kandidátní geny**

→ Biologická validace: analýza funkce identifikovaných genů

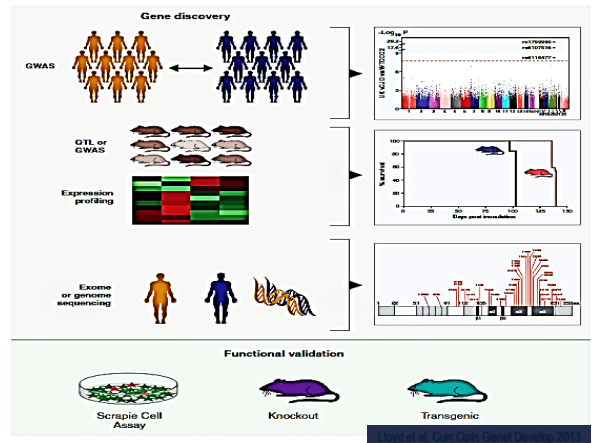


GWAS and infections in humans



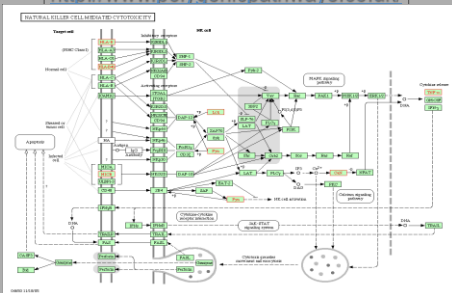
Molekulární disekce komplexních znaků

- ✓ Fenotypizace
- ✓ Genome wide association study (GWAS)
- ✓ Analýza genové exprese: RNA, proteiny
- ✓ Analýza drah (pathway analysis)

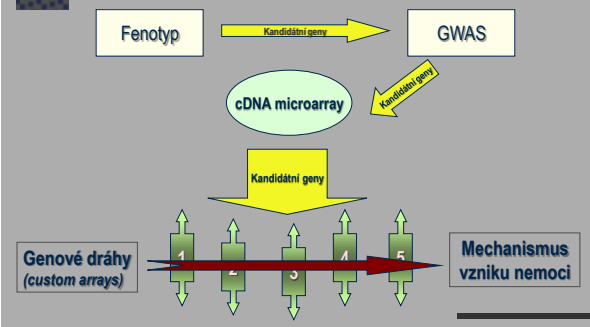


Genové dráhy (regulační, signální metabolické etc.)

<http://www.polygenicpathways.co.uk/>



Molekulární disekce komplexních znaků



Molekulární disekce imunity

- ✓ Identifikace genů a drah
- ✓ Mechanismy nemocí
- ✓ Farmakogenetika, farmakogenomika
- ✓ Genetika vakcinace, vakcinomika

Molekulární disekce imunity

- ✓ Identifikace genů a drah
- ✓ Mechanismy nemocí
- ✓ Farmakogenomika
- ✓ Genetika vakcinace, vakcinomika

Mechanismy nemocí

- ✓ Infekce
- ✓ Alergie
- ✓ Autoimunita
- ✓ Komplexní imunopatologie

Genetika infekčních nemocí u lidí

(Quintana-Murci et al. Nature Immunology 8, 2007: 1165-1171)

- ✓ Klinická: definice genů a alel zodpovědných za individuální vnímavost k infekci: *PIDs*
- ✓ Epidemiologická: definice genů a alel zodpovědných za vnímavost populace k infekci: *asociace, GWAS*
- ✓ Evoluční: studium genů selektovaných předchozími infekcemi: *evoluce/speciace, diverzita populací*



(Nejen) biologický princip

*Adaptors survive,
survivors adapt*

MUTACE - EVOLUČNÍ NÁSTROJ PATOGENŮ

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



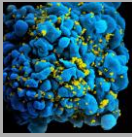
UMĚNÍ PŘEŽÍT: PATOGEN

Potenciál genetické variability využitý k:

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

UMĚNÍ PŘEŽÍT: HOSTITEL

- ✓ Lymfocyt jako konkurenceschopný „organismus“, schopný genetické proměnlivosti v průběhu života
- ✓ Prométheovo prokletí imunitního systému na úrovni organismu a buněk



https://i.imgur.com/kyfidoxy16012norg5LE597bx2_HIV_infected_T_cell_6813384833.jpg



OBRANNÉ MECHANISMY HOSTITELE

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

Biologický princip

Nemoc, selekce, adaptace, evoluce:
Genetická variabilita reakce na patogeny je výsledkem evolučních interakcí mezi hostitelem a patogenem

Infekční nemoc jako výsledek interakce hostitele a patogena

- ✓ Nemoc jako obranná reakce
- ✓ Často jedinečná kombinace hostitele a patogena
- ✓ Individuální rozdíly v použití různých imunologických mechanismů v reakci na téhož patogena
- ✓ Symptomatologie určena převážně patogenem nebo převážně hostitelem

Nemoc

Reakce organismu na patogenní noxu

Ovlivněná charakterem noxy, prostředím a aktuálním stavem organismu a jeho genetickým založením



Infekční nemoc jako výsledek interakce hostitele a patogena

„The infection must be seen in the context of the countermeasures produced by the parasite, and judged as a dynamic interaction of host and parasite rather than the clearance of an inert antigen by the host immune response“

Rifkin et al., 1996

Faktory ovlivňující riziko vzniku a průběh onemocnění

- ✓ Aktuální stav – výživa, stress atd.
- ✓ Medikamentózní léčba
- ✓ Vakcinace
- ✓ Hygiena prostředí, DDD
- ✓ Geneticky podmíněná vnímavost/odolnost



Genetic resistance and tolerance

as defined by Doeschl/Wilson & Kyriazakis (2012)

***Resistance:** schopnost omezit replikaci patogena v hostitelském organismu

vs.

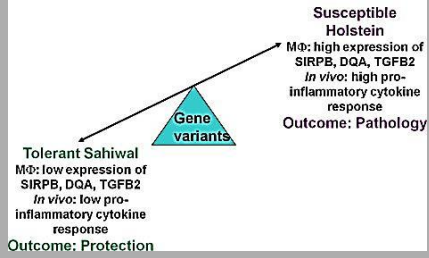
Tolerance: schopnost udržet homeostázu za přítomnosti patogena v organismu

Susceptibilita Tolerance, nosičství Resistance

← Negenetické vlivy, přírodní a umělá selekce →

Genetika resistance/tolerance

Small changes in disease resistance/tolerance genes: result in large differences in disease outcome



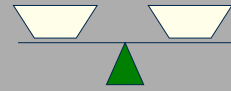
Class et al. Vet Immunol Immunopathol. 2012

Skylla and Charybda odolnosti/vnímovosti k nemocem

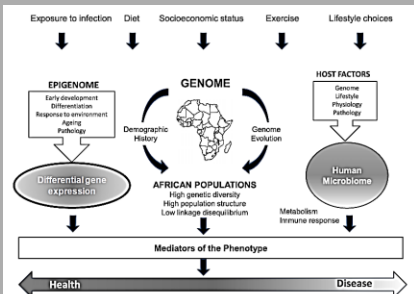


Věčné dilema:
Silná nebo slabá imunitní odpověď?

Protektivní imunita Autoimunita, alergie
Resistance k infekci Zánět

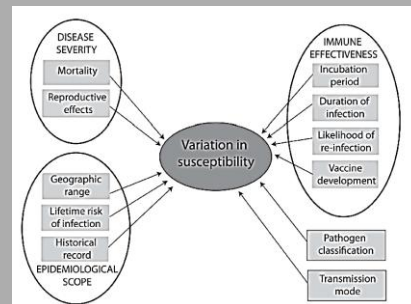


Genetika vnímavosti k infekcím



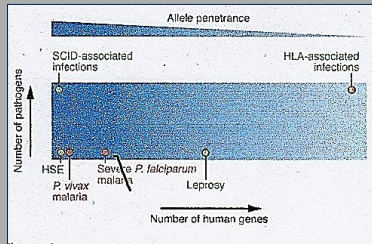
Ramsey FEBS Lett 2012

Vnímovost k infekci jako komplexní znak



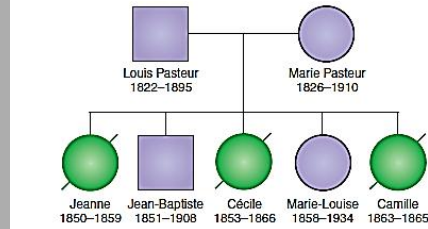
Baker, Antonovics 2012

Imunogenom a infekce



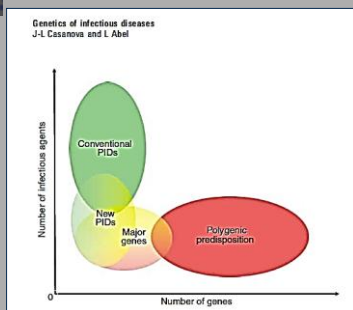
Alcais et al. J Clin Investg 2009

Dědičnost vnímavosti k infekci



Quintana-Murci et al. 2007

Typy dědičnosti vnímavosti k infekcím



Casanova, Abel EMBO J 2007

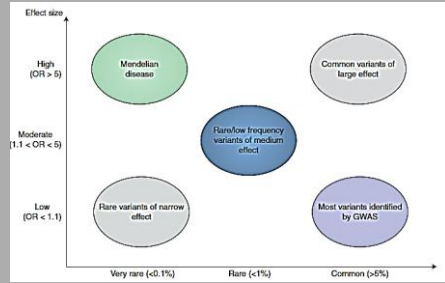
Mendelistická dědičnost

Nízkočetné varianty s velkým účinkem

Mendelian disorders of immunity to infection associated with predisposition or resistance to specific infections			
Infectious agent	Clinical phenotype	Immunological phenotype	Gene
<i>Neisseria</i>	Invasive disease	MAC deficiency	C5, C6, C7, C8A, C8B, C9, C9
<i>Mycobacteria</i>	Invasive disease MSMD	Properdin deficiency IL-12/23-IFN- γ deficiency	PPC IFNGR1, IFNGR2, STAT1, NEMO, IL12B, IL12RB1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Invasive disease	IRAK4 deficiency	IRAK4
Epstein-Barr virus	X-linked lymphoproliferative disease	SAP deficiency	SH2D1A
Human papillomavirus	Epidemiology: verrucliformis	EVER1 or EVER2 deficiency	EVER1, EVER2
<i>Plasmodium vivax</i>	Natural resistance	Lack of receptor for pathogen	DARC
Human immunodeficiency virus-1	Natural resistance	Lack of receptor for pathogen	CCR5
Norovirus	Natural resistance	Lack of receptor for pathogen	FUT2

Picard et al Curr Opin Immunol 2008

Power of GWAS



Jeremy Manry and Luis Quintana-Murci
Cold Spring Harb Perspect Med 2013; doi: 10.1101/cshperspect.a012450

Komplexní dědičnost: GWAS a infekce u lidí

Table 1 Genetic loci identified by genome-wide association studies for host susceptibility to infectious diseases

Disease	Pathogen	Gene or locus	Biological mechanism
AIDS ¹	Human immunodeficiency virus-1	Major histocompatibility complex, class I (<i>HLA-B-HLA-C</i> , <i>CCR5</i>)	Acquired immunity, deletion of viral co-receptor
Hepatitis B ²	Hepatitis B virus (HBV)	Major histocompatibility complex, class II (<i>HLA-DP</i>)	Acquired immunity
Hepatitis C ^{3,4}	Hepatitis C virus (HCV)	<i>IL28B</i>	Innate immunity
Leprosy ⁵	<i>Mycobacterium leprae</i>	Major histocompatibility complex, class II (<i>HLA-DQ-DQ</i>), <i>NOX2</i> , <i>TNFSF15</i> , <i>RIPK2</i> , <i>CCDC122</i> and <i>C13orf31</i>	Acquired and innate immunity, and unknown mechanisms
Tuberculosis ⁶	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	18q11.2 (<i>GATA6</i> , <i>CTAGE1</i> , <i>RBBP9</i> , <i>CABLE1</i>)	Unknown
Meningococcal disease ⁷	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>CFH</i> , <i>CFHR3</i> , <i>CFHR1</i>	Innate immunity

De Bakker, Telenti 2010

Příklady kandidátních genů: *chřipka a Mx*

Figure 2. Review Update
An updated systematic review of the role of host genetics in susceptibility to influenza
Haller et al. *Microbes Infect* 2007

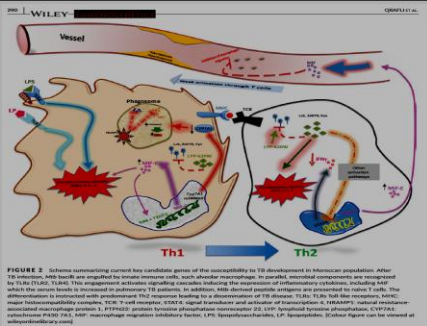
- ✓ Interferon-induced members of the dynamin superfamily of large GTPases
- ✓ Key mediators of innate antiviral resistance induced in cells by type I (a/b) and type III (I) interferons
- ✓ They inhibit a wide range of viruses by blocking an early stage of the replication cycle
- ✓ Present in most vertebrate species

(Haller et al. *Microbes Infect* 2007)

Příklady kandidátních genů: *flaviviry a OAS1*

- ✓ Coding for 2' - 5' - oligoadenylate synthase, activated by dsRNA
- ✓ Identified in mice as flavivirus resistance gene
- ✓ Exon 4 mutation leading to a STOP codon causes susceptibility to infection
- ✓ In the horse, SNPs within the gene associated with anti-WNV antibody production (Rios et al., 2009)

Cave:

Příklady kandidátních genů: *NRAMP1* a *TB*

Příklady: FCoV/FIP

- ✓ Coronaviry jako model proměnlivých patogenů
- ✓ Coronavirové infekce lidí a zvířat: SARS, MERS
- ✓ Kočičí model komplexní etiopatologie

Ke všem příkladům: viz Modelové nemoci

Imunogenom

- ✓ Imunitní funkce jako komplexní znak(y)
- ✓ Imunitní funkce jako základ obrany proti infekčním nemocem
- ✓ Imunogenom jako funkční celek v evolučním kontextu