

Genetika vnímavosti a odolnosti k nemocem u lidí a zvířat



Petr Hořin

Ústav genetiky FVL VFU Brno, Ceitec Vetuni
Ústav lékařské genetiky a genomiky LF MUNI
Ústav experimentální biologie PFF MUNI

1

Nemoc

Reakce organismu na patogenní noxu

- ✓ Ovlivněná charakterem noxy, prostředím a aktuálním stavem organismu a jeho genetickým založením
- ✓ Jako taková je od své podstaty variabilní



2

Nemoci a geny

- ✓ Dědičná onemocnění
- ✓ Genetická odolnost/vnímovost k onemocněním

3

Nemoci a geny

- ✓ Mutace a polymorfismus
- ✓ Mutace jako příčina dědičných nemocí
- ✓ Genetický polymorfismus jako příčina variability v odolnosti a vnímavosti k nemocem

4

Odolnost vs. vnímavost (resistance vs. susceptibilita) k onemocněním

- ✓ Geny ovlivňující zdravotní stav v interakci s prostředím
- ✓ Jejich polymorfismy nejsou příčinou onemocnění, ale ovlivňují reakci na (environmentální) patogenní faktory
- ✓ Evoluční kontext a význam
- ✓ V praxi většinou relativní pojem

5

Dědičnost vnímavosti k nemocem

- ✓ Mendelistická: jednotlivé mutace se silným účinkem na fenotyp
- ✓ Komplexní: interakce polymorfních variant (**SNP**) mnoha genů

6

Single nucleotide polymorphisms (SNPs)

- ✓ Nukleotidová sekvence

cgcgggcctcttgggcatcctggctcctctaaccacctggac

cgcgggcctcttgggtcatcctggctcctctaaccacctggac

- ✓ Alely

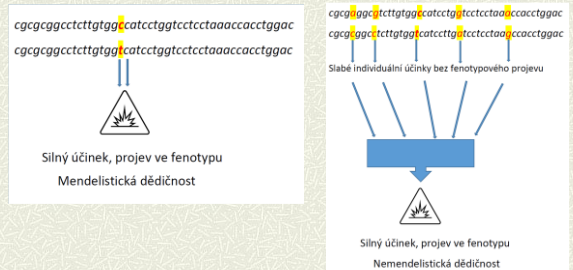
C, T

- ✓ Genotypy

CC, CT, TT

7

Mendelistická vs. nemendelistická dědičnost, jednoduché vs. komplexní znaky



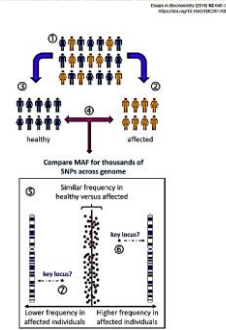
8

Dědičnost vnímavosti k nemocem

- ✓ Individuální (*mendelisticky dědičné*) mutace se silným účinkem mohou mít stejný efekt jako kumulovaný efekt většího počtu SNPs (*nemendelistická dědičnost*)
- ✓ Malé (ne vždy stejně velké) aditivní účinky jednotlivých polymorfismů, nejčastěji SNPs, skládají komplexní fenotypy
- ✓ Vliv vnějšího prostředí na multifaktoriálně založené znaky
- ✓ Genomické analýzy umožňují identifikaci SNPs a genů majoritně přispívajících ke studovanému fenotypu – **genetické markery**

9

Hledání kauzálních genů a polymorfismů: GWAS



10

Genové dráhy a mechanismus nemoci (patogeneze)

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

Family	Gene
Cholesterol and lipoprotein-related	A2M, ABCA1, APOA1, APOA4, APOC1, APOC2, APOC3, APOE, CD36, CETP, HMGCR, LDLR, LIPA, LRP1, LRP6, LPA, LPL, OLR1, SREBF1
Cytokines	CCL2, CCR2, IL1B, IL1RN, IL6, IL18, TGFB1, TNF
Oxidative stress	ALDH2, GSTM1, GSTT1, HFE, MPO, NOS3, PON1, PON2
Nuclear receptor and related	CYP19A1, ESR1, PPARA
Proteases	ACE, CST3, MMP1, MMP3, SERPINE1
Miscellaneous	BCHE, CBS, CD14, CRP, GNB3, HLA-A2, HTR6, ICAM1, MEF2A, MTHFR, PTGS2, TLR4

Genes associated with both atherosclerosis/hypercholesterolaemia and Alzheimer's

11

HOLISTICKÝ PŘÍSTUP

Možnost řešení komplexních problémů

PATOGENEZE NEMOCÍ

12

Možnosti genomiky



13

Odolnost/vnímatost: klasifikace podle patogenní noxy

- ✓ k faktorům abiotickým (teplota, stress, výživa, jedy...)
 - ✓ k faktorům biotickým (infekce)
- #
- ✓ obecná (nespecifická)
 - ✓ specifická (závisí na mechanismu)

14

Variabilita v odolnosti/vnímatosti k onemocněním

- ✓ Druhov
- ✓ Rasová – etnická, plemenná
- ✓ Individuální

15

Rasová variabilita v odolnosti/vnímatosti (R/S) k onemocněním

- ✓ Lidé: genetika vs. prostředí (malárie, Covid19....)
- ✓ Domácí zvířata: mnoho plemen, mnoho různých prostředí

16

Meziplémenné rozdíly u hospodářských zvířat

SECTION E: ANIMAL GENETIC RESOURCES AND RESISTANCE TO DISEASE 101

1. Introduction	101
2. Disease resistant or tolerant breeds	103
2.1 Trypanosomiasis	104
2.2 Ticks and tick-borne diseases	104
2.3 Internal parasites	104
2.4 Foot rot	106
2.5 Bovine leukosis	107
2.6 Diseases of poultry	107
3. Opportunities for within-breed selection for disease resistance	108
4. Conclusions	110
References	110

THE STATE OF THE WORLD'S ANIMAL GENETIC RESOURCES FOR FOOD AND AGRICULTURE

Chenier P&G, 2007. The State of the World's Animal Genetic Resources for Food and Agriculture, edited by M. S. Thrusfield & S. J. V. Smith. Rome

<http://www.fao.org/docrep/010/a1250e/a1250e00.htm>

17

Meziplémenné rozdíly v R/S jako výsledek alelické variability

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

Tolerant Sahiwal
Mφ: low expression of SIRPB, DQA, TGFB2
In vivo: low pro-inflammatory cytokine response
Outcome: Protection

Gene variants

Susceptible Holstein
Mφ: high expression of SIRPB, DQA, TGFB2
In vivo: high pro-inflammatory cytokine response
Outcome: Pathology

Glass et al. Vet Immunol Immunopathol 2012

18

Modelový příklad: genetika vnímavosti k infekcím

Sources of variation

- Host genetics
- Life history
 - Diet/lifestyle/comorbidities
 - Immunological memory
 - Socioeconomic status
 - Host microbiome
- Current environment
 - Social support
 - Nutrition
 - Stress

Pathogen strain → **Exposure (dose)**

Variable outcomes

- Mortality (death)
- Morbidity (illness)
- Asymptomatic or subclinical

Figure 1

Sources of variable infection outcomes. Host genetics, which is fixed at conception, life history and current environment generate differing susceptibilities in exposed individuals. Beyond host susceptibility, pathogen genetics (virulence) as well as dose also contributes to a wide range of clinical outcomes from most infectious diseases.

19

Vnímavost k infekci jako komplexní znak: fenotypy

Variation in susceptibility

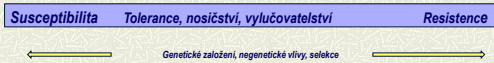
- DISEASE SEVERITY**
 - Mortality
 - Reproductive effects
- IMMUNE EFFECTIVENESS**
 - Incubation period
 - Duration of infection
 - Likelihood of re-infection
 - Vaccine development
- EPIDEMIOLOGICAL SCOPE**
 - Geographic range
 - Lifetime risk of infection
 - Historical record
- Pathogen classification**
- Transmission mode**

Baker, Antonovics 2012

20

Význam definice fenotypu

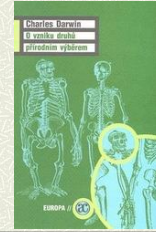
- ✓ **Resistance:** schopnost omezit replikaci patogena v hostitelském organismu
- ✓ **Tolerance:** schopnost udržet homeostázu za přítomnosti patogena v organismu
- ✓ **Shedding:** vylučování patogena do prostředí



21

Individuální variabilita v R/S a její biologický princip

Proč dosud nebyly vnímavé genotypy a fenotypy eliminovány přírodní selekcí?



22

Infekční onemocnění

PATOGEN

HOSTITEL

Prostředí

VARIABILITA

VARIABILITA

NEMOC

Manifestace onemocnění v populaci

23

R/S k infekcím: evoluční kontext a význam

- ✓ Darwinovský boj dvou organismů o přežití
- ✓ Variabilita v reakci na patogenní agens
- ✓ Patogeny jako hybná síla evoluce
- ✓ Variabilita v odolnosti/vnímavosti jako výsledek interakce hostitele a patogena

24

Individuální variabilita v R/S a její biologický princip

Proč dosud nebyly vnímavé genotypy a fenotypy eliminovány přírodní selekcí?

- ✓ Změny v patogenů v čase
- ✓ Relativní hodnota R/S fenotypu/genotypu v kontextu dalších znaků ovlivňujících fitness
- ✓ Korelace mezi znaky R/S

25

Patogeny jako hybná síla evoluce

- ✓ *Darwinovský boj dvou organismů o přežití*
- ✓ *Různá možná východiska: konkurence vs. koevoluce: symptomatologie určena převážně patogenem nebo převážně hostitelem*
- ✓ *Infekční onemocnění v evolučním kontextu*

26

Umění přežít: patogen

- ✓ *Mutace - evoluční nástroj patogenů*
- ✓ *Rozdíly v generačním intervalu*
- ✓ *Rozdíly v dlouhodobých a krátkodobých účincích mutací*
- ✓ *Potenciál genetické variability využitý k úniku imunitním mechanismům, indukci imunosuprese nebo k aktivní modulaci imunitních reakcí hostitele*

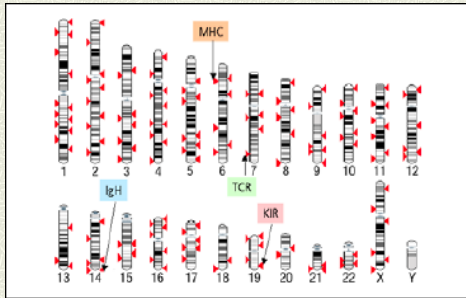
27

Umění přežít: hostitel

- ✓ *Neimunitní obranné mechanismy (a jejich geny): bariéry, receptory, metabolismus, morfologie, etologie atd.*
- ✓ *Imunitní obranné mechanismy (a jejich geny): přirozená imunita, specifická (adaptivní) imunita*
- ✓ *Specifické rysy imunitního systému: lymfocyt jako konkurenceschopný „organismus“*

28

Geny obranyschopnosti hostitele: imunogenom



29

Imunogenom: definice

- ✓ Geny účastníci se obrany organismu, geny imunitní odpovědi, IR geny
- ✓ Asi 1000 (5%) protein kódujících genů, neznámý počet genů kódujících RNA
- ✓ Geny stejného biologického významu, ale mnoha různých funkcí

30

Lymfocyt jako konkurenceschopný „organismus“

- ✓ Generační interval srovnatelný s infekčními patogeny
- ✓ Schopnost genetické proměnlivosti srovnatelné s infekčními patogeny („somatické hypermutace“)
- ✓ Konkurenceschopnost darwinovského typu: anticipace (přestavby DNA, kombinatorický princip sestavení receptorů pro antigen) a darwinovská selekce (afinitní maturace)

31

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“

Riffkin et al., 1996

32

Praktické (biomedicínské) aspekty interakce hostitele a patogena

- ✓ Nemoc jako obranná reakce
- ✓ Individuální variabilita v užití a intenzitě různých obranných mechanismů
- ✓ Často jedinečná kombinace hostitele a patogena
- ✓ Individuální rozdíly v použití různých imunologických mechanismů v reakci na téhož patogena
- ✓ Individuální variabilita v manifestaci onemocnění (různé klinické fenotypy)

33

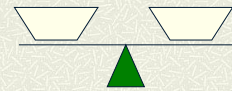
Nejednoznačný význam variability v imunitní odpovědi: silná nebo slabá?



Skylla and Charybda
odolnosti/vnímavosti k nemocem

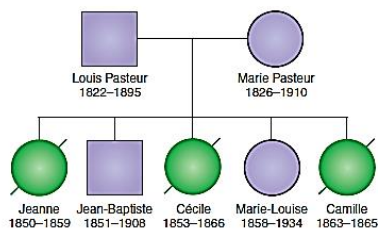
Protivní imunita
Resistance k infekci

Autoimunita, alergie
Zánět



34

Dědičnost vnímavosti a odolnosti k nemocem



From Quintana-Murci et al. Nat Immunol 2007

35

Mendelistická dědičnost: příklady

Nízkočetné mutace s velkým účinkem

Infectious agent	Clinical phenotype	Immunological phenotype	Gene
<i>Neisseria</i>	Invasive disease	MAC deficiency	C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G, C9
<i>Mycobacteria</i>	Invasive disease MSMD Disseminated tuberculosis	Properdin deficiency IL-12/23-IFN- γ deficiency	IFI202 IFNGR1, IFNGR2, STAT1, NEMO, IL12B, IL12RB1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Invasive disease	IRAK-4 deficiency	IRAK4
Epstein-Barr virus	X-linked lymphoproliferative disease	SAP deficiency	SH2D1A
Human papillomavirus	Epidemiodyplasia verruciformis	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

36

Příklady genů významných ve vnímavosti k infekcím u lidí

- ✓ Noroviry, rotaviry (*FUT2*)
- ✓ AIDS (*CCR5*)
- ✓ Malárie (*Duffy*)
- ✓ COVID 19 (*ABO*, *IFN typ 1*)
- ✓ Chřipka (*MxA*, ortologní geny u člověka, myši, prasat, slepic a koní)

37

Příklady genů významných ve vnímavosti k infekcím

- ✓ *NRAMP1*
- ✓ *OAS1*

38

NRAMP1

Natural Resistance Associated Macrophage Protein

- ✓ kandidátní gen lokusu *Bcg/Lsh/Ity* u myši
- ✓ polymorfismus nukleotidové sekvence - alely resistance a susceptibility
- ✓ produkt: membránový protein, vyjádřen v makrofázích
- ✓ funkce: transport divalentních kationtů
- ✓ ortology u jiných druhů

39

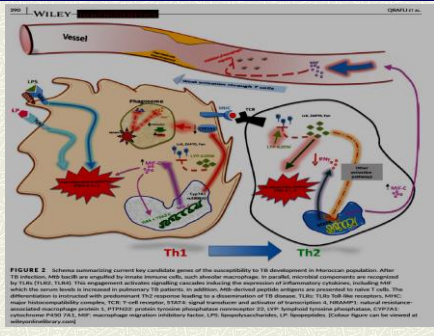
NRAMP1 a TBC v Africe

TABLE 3. COMBINED ANALYSIS OF *NRAMP1* INT4 AND 3'UTR VARIANTS.*

INT4/ 3'UTR GENOTYPE	PATIENTS WITH TUBER- CULOSIS	CONTROLS	ODDS RATIO (95% CI)	CHI- SQUARE TEST	P VALUE
	no. of subjects				
<i>GG/++</i>	191	251	1.0		
<i>GC/++</i>	45	33	1.79 (1.07–3.00)	5.04	0.02
<i>GG/+dd</i>	118	84	1.85 (1.30–2.62)	12.24	<0.001
<i>GC/+dd</i>	31	10	4.07 (1.86–9.12)	14.58	<0.001

40

Pozor: úloha NRAMP1 v komplexní dědičnosti vnímavosti k TB



41

OAS1

- ✓ Kóduje 2' - 5' - oligoadenylát syntázu, aktivovanou dsRNA
- ✓ Po navázání dsRNA generuje druhého posla 2'-5' oligoadenylát (2-5A), který aktivuje ribonukleázu L (RNaseL), což blokuje replikaci viru
- ✓ Mutace v exonu 4 generuje STOP kodon způsobující vnímavost k infekci u myši
- ✓ Polymorfismy v *OAS1* a *RNAseL* asociovány s vnímavostí k flavivirům i u jiných druhů (WNV u koní)

42

Vývoj člověka, imunogenom, selekce



<http://science.bg.com/wp-content/uploads/2016/04/021.jpg>



- ✓ Migrace a sympatrie hominoidních populací, odlišné infekce
- ✓ Nižší diversita genomu i většiny IR genů u Neandrtálců
- ✓ Vyšší diversita MHC
- ✓ Archaické neandrtálské haplotypy TLR6-TLR1-TLR10
- ✓ Chromozomy 3 a 12: riziko vs. protekce ke Covid-19 (*OAS1*)

43

Komplexní dědičnost: genomika 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, 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-DR-DR, NKG2, TNFSF15, RFX2, CCDC122 and C13orf31</i>)	Acquired and innate immunity, and unknown mechanisms
Tuberculosis ⁶	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	18q11.2 (<i>QTAG, CTAGE1, RBBP8, CABLES1</i>)	Unknown
Meningococcal disease ⁷	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>CFH, CFHR3, CFHR1</i>	Innate immunity

De Bakker, Telenti 2010

44

Komplexní dědičnost: genomika a infekce u lidí

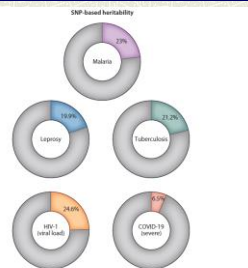


Figure 1. Heritability estimates based on genome-wide SNP for five different infectious diseases. Estimates are for malaria (02), leprosy (04), tuberculosis (07), HIV-1 (09), and severe COVID-19 (11). Abbreviations: COVID-19 coronavirus disease 2019; HIV-1 human immunodeficiency virus 1; SNP, single nucleotide polymorphism.

Lead Author: Dr. David Reich
The Institute for Genome Sciences and Policy
Johns Hopkins University
Baltimore, MD

45

Využití genetické resistance ve šlechtění domácích zvířat

- ✓ Nepoužitelnost jiných metod
- ✓ Existence dostatečné variability
- ✓ Nezávislost na rezistenci k jiným onemocněním a na užitkových vlastnostech
- ✓ Ekonomická efektivnost

46

Nejvýznamnější příklady využití genetické resistance ve šlechtění

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

47

Příklady využití genomiky u ovci: lentivirus OPPV

GENESEEEK Sheep Health Testing Subscribers Form

Genetic Testing for *TMEM154* Mutations Associated with Lentivirus Susceptibility in Sheep

Michael P. Heaton^{1,2*}, Theodore S. Kallirheides^{1,2,3,4}, Dustin T. Petrik¹, Barry Singson⁵, James W. Kijas⁶, Michael L. Clewett⁷, Carol G. Chitto-McKown⁸, Gregory P. Harhay⁹, Krag A. Lymnaster¹⁰, the International Sheep Genomics Consortium[†]

Abstract
In sheep, viral persistent lentiviruses cause an insidious, progressive, lymphoproliferative disease that affects millions of animals worldwide, known as ovine progressive pneumonia virus (OPPV) in the U.S. and Visna/Maedi virus (VMV) elsewhere. These viruses reduce an animal's health, productivity, and lifespan. Genetic variation in the ovine transmembrane protein 154 gene (*TMEM154*) has been previously associated with OPPV infection in U.S. sheep. Sheep with the ancestral *TMEM154* haplotype encoding glutamine 85 at position 85, and other forms of an 85A variant, were highly susceptible compared to sheep homozygous for the K156 missense mutation. Our current overall aim was to characterize *TMEM154* in sheep from around the world to develop an efficient genetic test for reduced susceptibility. The average frequency of *TMEM154* K156 among 24 breeds was 0.51 and indicated that highly-susceptible alleles were present in most breeds around the world. Analysis of whole-genome sequences from an international panel of 75 sheep, grouped into 200 previously ungenotyped polymorphisms in a 6 kb region containing *TMEM154* and confirmed that the most susceptible haplotypes were distributed worldwide. Novel missense mutations were discovered in the signal peptide (A170) and the extracellular domain (E192, F187 and I207) of *TMEM154*. A multi-allelic near-identical-by-descent mutation site of high gene diversity (MAGD) rFLP assay was developed to detect these and six previously reported missense and two deletion mutations in *TMEM154*. In a blinded study, the call rate for the eight most common coding polymorphisms was 99.9% for 498 sheep tested and 96.0% of the animals were assigned called *TMEM154* haplotypes (i.e., diploypes). The widespread distribution of highly-susceptible *TMEM154* alleles suggests that genetic testing and selection may improve the health and productivity of infected flocks.

48

Příklady využití genomiky u koní: virus koňské arteritidy

Development of a TaqMan[®] Allelic Discrimination qPCR Assay for Rapid Detection of Equine CXCL16 Allelic Variants Associated With the Establishment of Long-Term Equine Arteritis Virus Carrier State in Stallions

Corne J. Theunissen¹, Wesley Gerrits¹, Jeroen B. Bakker¹, Arthur Stam¹, Frankenberg, Jans Brink¹, Jeroen C. Geenen¹, Frank B. Brouwer¹, Rebecca P. Ross¹, and Van Klingeren¹

Equine arteritis virus (EAV) is the causative agent for equine arteritis virus (EAV) arteritis, a respiratory disease of equids. Following natural infection, up to 70% of the infected stallions can become persistent "carrier" stallions. Carrier stallions transmit the virus to their semen. Thus, the EAV-infected stallions play a central role in maintaining and spreading EAV in the breeding population. Previous studies identified equine CXCL16-C motif chemokine ligand 16 (CXCL16) as a central host cell factor determining EAV infection susceptibility. The equine CXCL16^{WT} and CXCL16^{ΔE1} alleles were found to be the main predictors associated with the susceptibility or resistance to EAV infection. In this study, we investigated the establishment of long-term carrier stallions by genotyping stallions based on CXCL16^{WT} and CXCL16^{ΔE1} alleles. The highest risk genotypes for EAV infection were found to be the CXCL16^{WT}/CXCL16^{WT} and CXCL16^{WT}/CXCL16^{ΔE1} genotypes. Genotyping for CXCL16^{WT} and CXCL16^{ΔE1} alleles is recommended for the identification of long-term carrier stallions. This study demonstrates the importance of CXCL16^{WT} and CXCL16^{ΔE1} alleles in the establishment of long-term carrier stallions. Genotyping for CXCL16^{WT} and CXCL16^{ΔE1} alleles is recommended for the identification of long-term carrier stallions. This study demonstrates the importance of CXCL16^{WT} and CXCL16^{ΔE1} alleles in the establishment of long-term carrier stallions.

conclusion, the new TaqMan[®] allelic discrimination genotyping qPCR assay can be used to screen presubstrial colts for the presence of the CXCL16 genotype. It is highly recommended that colts that carry the susceptible genotype (CXCL16^{WT} or CXCL16^{WT}) are vaccinated against EAV after 6 months of age to prevent the establishment of LTP1 carriers following possible natural infection with EAV.

Nový test umožňuje identifikovat homozygoty pro alelu spojenou s dlouhodobým nosičstvím viru koňské arteritidy a vakcinovat je po 6. měsíci věku, aby se zabránilo přirozené infekci a jejímu dlouhodobému přetrvávání.

Příklady využití genetické rezistence ve šlechtění: další infekce

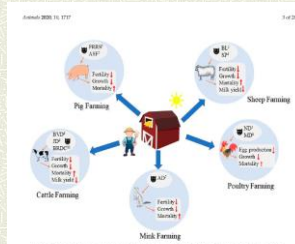
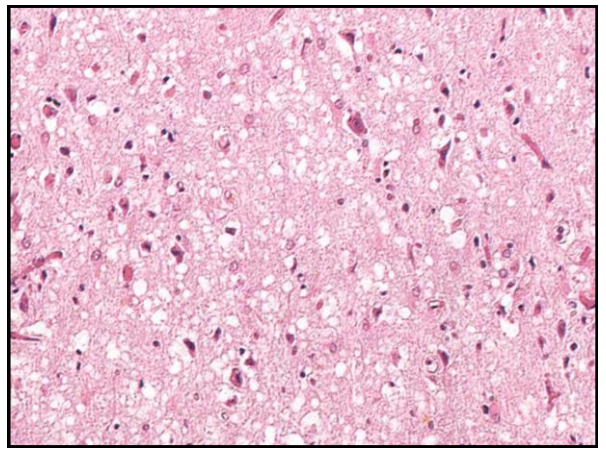


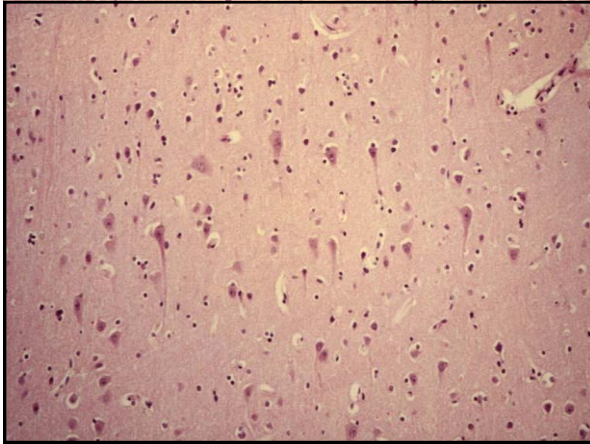
Figure 1. Economic consequences of common diseases in farm animals including pig, sheep, poultry, milk, and cattle. The upward pointing arrows refer to increase, and the downward pointing arrows refer to decrease. PRND = Prion protein and respiratory syndrome; MSF = Marek's disease; B7 = Bluetongue; SP = Sheep pox; NSF = Non-infectious abortion; ASF = African Swine Fever; VDP = Viral diarrhoea; EP = Johne's disease; BRACTM = Bovine respiratory disease complex.

Priony, scrapie

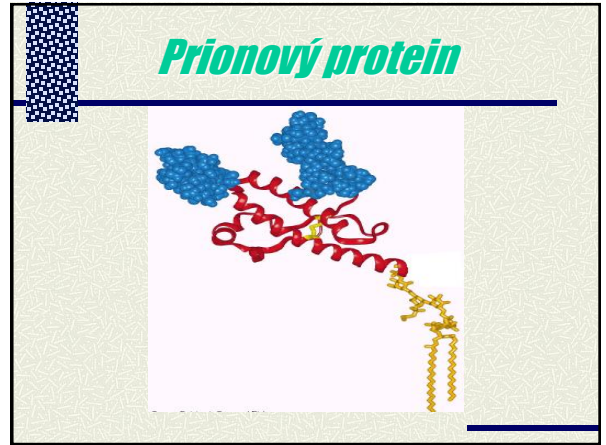
Problém nikoli ekonomický, ale obava o veřejné zdraví

Genetická podstata ozdravovacího programu

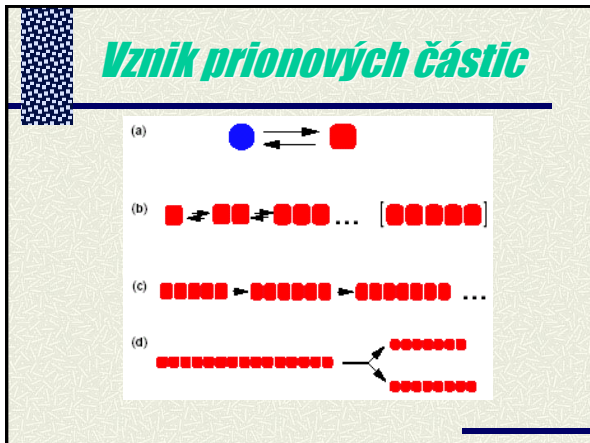




53



54



55

Ozdravovací program

Založen na existenci
genetické rezistence
ke vzniku onemocnění

56

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

57

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 / AHQ ARH / 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.

58

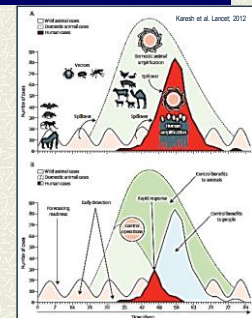
Význam resistance ve šlechtění

- ✓ Zpětnovazebná regulace vlivu šlechtění na užitkové vlastnosti
- ✓ Indikace biologických mezí genetického pokroku
- ✓ Alternativa k jiným postupům, například farmakoterapii u infekčních onemocnění

59

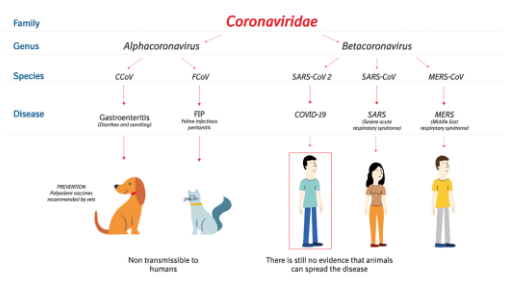
Infekce, zvířata a lidé: genetika vnímavosti

- ✓ Více než 60% lidských infekčních onemocnění je způsobeno patogeny společnými pro divoce žijící nebo domestikované druhy zvířat (Kareesh et al. 2012)
- ✓ Předpoklad podobných mechanismů odolnosti a vnímavosti



60

Lidé a zvířata: společný problém - koronaviry



Boehringer Ingelheim | <https://www.boehringer-ingenheim.com/covid-19-aktuelle/2020-05-19-psychika/covid-19-disease-2020/>

61

Fenotypy u Covid-19

- ✓ **Resistance:** schopnost omezit replikaci patogena v hostitelském organismu
- ✓ **Tolerance:** schopnost udržet homeostázu za přítomnosti patogena v organismu
- ✓ **Shedding:** vylučování patogena do prostředí

Susceptibilita Tolerance, nosičství, vylučovatelství Resistance

Genetické zátžení, nongenetické vlivy, selekce

62

The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity

Imo G. Ouyang et al. | Sara H. Hameed et al. | Stephen N. Crooke | Gregory A. Poland | Richard B. Kennedy

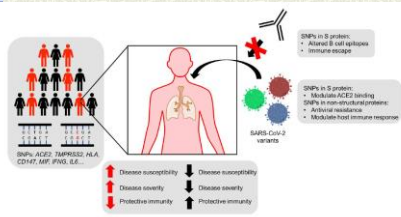


FIGURE 1 The impact of host genetic and viral variation on SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity. Individuals in the population harbor single nucleotide polymorphisms (SNPs) across a variety of genes (eg, ACE2, TMPRSS2, HLA, CD141, MIF, IFNL3, 6/4) that have been implicated in the pathogenesis and immunology of SARS-CoV-2 and other pathogenic coronaviruses. These and other genetic variants may modulate disease susceptibility, increase or decrease disease severity, alter the variety of symptoms developed, and affect the magnitude and/or quality of the immune responses against SARS-CoV-2. In addition to host genetic variation, genetic variants of SARS-CoV-2 and other pathogenic coronaviruses can exhibit differences in biological activity. Single amino acid mutations in the spike glycoprotein can modulate ACE2 binding or alter B cell epitopes to promote immune evasion or render monoclonal antibodies ineffective, while mutations in non-structural accessory proteins can promote the development of resistance to antivirals, alter T cell epitopes, diverge cell-mediated immunity, and modulate host cellular interactions with viral particles.

63

Covid 19 a genetika hostitele

Author	Year	Journal	Key Findings
Wang et al.	2020	Nature	Identified genetic variants associated with COVID-19 susceptibility and severity.
Wang et al.	2020	Nature	Identified genetic variants associated with COVID-19 susceptibility and severity.
Wang et al.	2020	Nature	Identified genetic variants associated with COVID-19 susceptibility and severity.
Wang et al.	2020	Nature	Identified genetic variants associated with COVID-19 susceptibility and severity.

The association of COVID-19 severity and susceptibility and genetic risk factors: A systematic review of the literature

Angela Iliak^{1,2}, Mehdi Mehrali³, Mousa M AlRasheed^{4,5}, Cristian Senecowici⁶, Mehdi Ibrahimi⁷, Erkan Pinar⁸, Sami Marban⁹

Author	Year	Journal	Key Findings
Wang et al.	2020	Nature	Identified genetic variants associated with COVID-19 susceptibility and severity.
Wang et al.	2020	Nature	Identified genetic variants associated with COVID-19 susceptibility and severity.
Wang et al.	2020	Nature	Identified genetic variants associated with COVID-19 susceptibility and severity.
Wang et al.	2020	Nature	Identified genetic variants associated with COVID-19 susceptibility and severity.

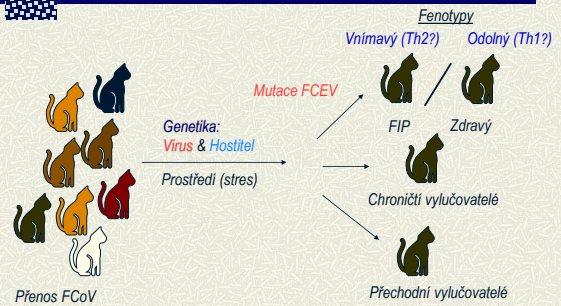
64

SARS-CoV-2 vs. FCoV

Genetická informace	SARS-CoV-2	FCoV
Genóm	dsRNA	dsDNA
Struktura
...

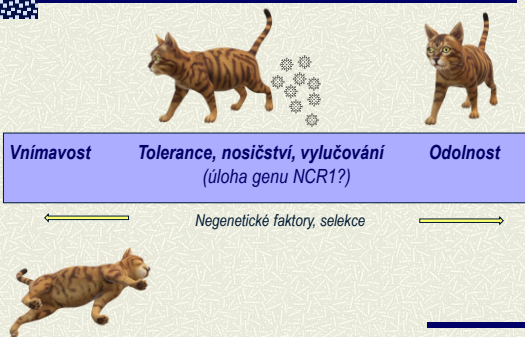
65

Kočí model Genetika vnímavosti k FCoV



66

Význam nositelů šířících infekci



67

Metody kontroly zdravotního stavu zvířat

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

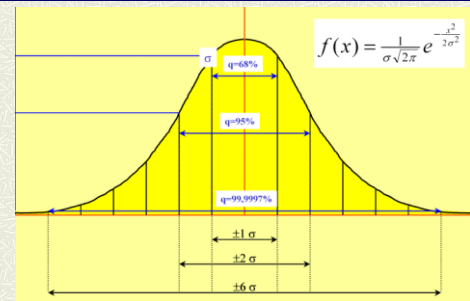
68

Genetika získané resistance: vakcinace a genetika

- ✓ *Individuální variabilita imunitní odpovědi po vakcinaci*
- ✓ *Využití genetických principů při produkci nových vakcín, farmakogenomika*

69

Postvakcinační imunitní odpověď: Gaussovská distribuce



70

Genetika vakcína u lidí

Table 3. Heritability estimates of vaccination responses in twin studies

Vaccine	Parameter	DZ ²	MZ ²	Population	Age	Study	Heritability, %	95% CI	References	
Measles	antibody	55	45	USA ^b	2-18 years	cross-sectional	89	≥ 52 ^a	18	
		55	45	USA ^b	2-18 years	cross-sectional	39	≥ 2 ^a	18	
	antibody	55	45	USA ^b	2-18 years	cross-sectional	46	≥ 5 ^a	18	
		95	96	Germany	18-65 years	prospective	36	-2-73	15	
	HbAg	95	96	Germany	18-65 years	prospective	61	41-81	15	
		159	48	Gambia	5 months	prospective	77	63-85	12 ^a	
	Polio	antibody	159	48	Gambia	5 months	prospective	60	43-73	12
		antibody	159	48	Gambia	5 months	prospective	44	16-70	12
	Tetanus	IL-13	159	48	Gambia	5 months	prospective	64	50-75	12
	Diphtheria	antibody	159	48	Gambia	5 months	prospective	49	17-77	12
Hib	antibody	147	43	Gambia	5 months	prospective	51	32-66	14	
Pertussis	Pertactin	IFN-γ	159	48	Gambia	5 months	prospective	53	35-67	12
		FHA	159	48	Gambia	5 months	prospective	65	50-76	12
		Toxin	159	48	Gambia	5 months	prospective	57	40-71	12
BCG	PPD	IFN-γ	159	48	Gambia	5 months	prospective	41	10-71	12
		KMTB	159	48	Gambia	5 months	prospective	39	3-71	12
	PPD	IL-13	159	48	Gambia	5 months	prospective	46	5-75	12
		IL-13	159	48	Gambia	5 months	prospective	50	29-67	12

71

Genetika vakcinace u lidí

Table 1. Host mechanisms involved in vaccine-induced immune responses

Function	Genes (examples)
Attachment, entry, replication (live vaccines)	CD150/SLAM
Antigen recognition	Toll-like receptors
Antigen uptake by and activation of innate immune system	HLA class III genes (complement proteins C3 and C4), costimulatory molecules (CD80, CD86), CD21, CD35, killer Ig-like receptors
Antigen processing and presentation	HLA class I/II genes, TAP, CD21, CD35
B/T lymphocyte function	CD40, CD40 ligand, B/T cell receptors, G proteins
Immune regulation	Cytokines, monokines, C-C chemokines (and receptors)
Effector and accessory cell function	Fc receptors

SLAM = Signaling lymphocyte activation molecule, identified as measles virus receptor.

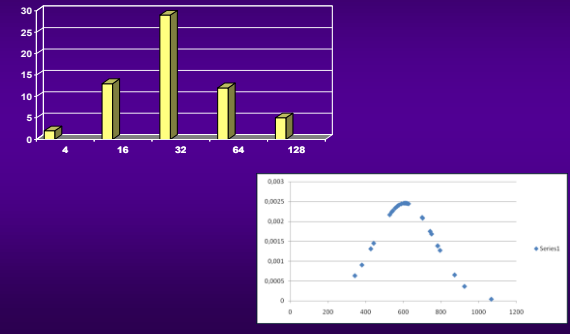
72

Příčiny selhání účinku vakcinace proti chřipce u koní

- ✓ Druh vakcíny, její kvalita a použití
- ✓ Změny (mutace) viru
- ✓ Nereaktivita hostitele (negenetická nebo genetická)

73

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



74

Genetika R/S u lidí: současná představa o budoucnosti medicíny

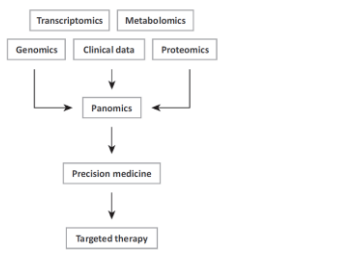


Figure 1. Proposed Model of Precision Medicine Approaches. Data from omic subfields are integrated (panomics) to guide patient care in a manner that accounts for the genetic variation of each patient.

2 Trends in Molecular Medicine, Month Year, Vol. no., No. yy

Highlights

Genome sequencing costs are rapidly decreasing, while the corresponding new insight into the genetic architecture of complex diseases may be affordable for patients.

Automated high-throughput DNA sequencing and parallel sequencing platforms are currently creating terabytes of information, referred to as "big data."

Big datasets characterized by the three V's: a large volume of data, a high velocity of data production occurring in real time, and the variety of data that can encompass multiple omic subfields.

The analysis of big data has the potential to identify novel biomarkers of disease and targets for therapy. The analysis of big-scale datasets may enable the discovery of diagnostic or prognostic markers that are not readily apparent.

The complexity and vastness of data analysis may ultimately require the development of computational platforms to aid in the discovery of biologic pathways underlying health and disease.

Panomics for Precision Medicine

Chen et al., *Trends in Molecular Medicine*, 2014

75

Aplikace u lidí: přesní medicína

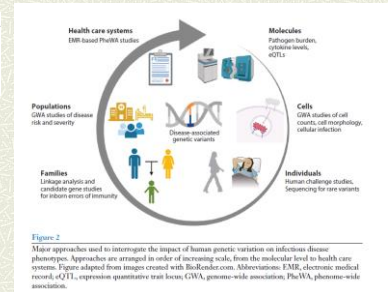


Figure 2. Major approaches used to interrogate the impact of human genetic variation on infectious disease phenotypes. Approaches are arranged in order of increasing scale, from the molecular level in health care systems. Figures adapted from images created with BioRadIcons. Abbreviations: EMR, electronic medical record; eQTL, expression quantitative trait locus; GWAS, genome-wide association; PhWA, phenotype-wide association.

76

Aplikace u zvířat

- ✓ Využití ve šlechtění
- ✓ Studium patogeneze nemocí
- ✓ „One health“: zoonózy
- ✓ Zvířecí modely lidských nemocí
- ✓ Uchování genetické diversity
- ✓ Studium evoluce organismů



77

Zobecnění

- ✓ Biologie evoluce
- ✓ Biologie nemocí
- ✓ Uchování biodiversity
- ✓ Šlechtění domácích zvířat



78

Dotazy i v tomto stavu?



79