

## MAPOVÁNÍ GENŮ, KTERÉ MODIFIKUJÍ VNÍMAVOST K INFEKCI *Leishmania major*

Paraziti rodu *Leishmania* způsobují komplex onemocnění, která se společně nazývají leishmanióza. Příznaky leishmaniózy se liší od subklinických projevů nemoci po velmi výrazně se projevující systemické onemocnění, které může v některých případech končit i smrtí. Míra rozvoje onemocnění je kontrolována mnoha geny, ale způsob regulace zůstává neznámý. Mnohé z příznaků, pozorovaných u lidských onemocnění, mohou být studovány na myším modelu.

Pro studium genů, které modifikují vnímavost k infekci *L. major*, byl vyvinut speciální model, složený z 20 myších rekombinantních kongenních kmenů (RCS). Námi použité RCS byly získány křížením kmenů BALB/cHeA (vnímavý k infekci) a STS/A (odolný vůči infekci). Každý z 20 kmenů série CcS/Dem obsahuje 12,5% genomu pocházejícího z rodičovského kmene STS. Zbytek genomu pochází od rodičovského kmene BALB/c. Každý kmen ze série CcS/Dem obsahuje jinou část genomu STS.

Ve své práci jsem používala F<sub>2</sub> hybridy mezi kmeny BALB/c a CcS-9. Tyto myši byly infikovány *L. major*, osm týdnů po infekci byly zabity a byly hodnoceny fenotypové parametry infekce: velikost kožních lézí, hepatomegalie, splenomegalie, množství parazitů ve slezině a lymfatických uzlinách a hladina IFN $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-12, IL-13 a IgE v krevním séru. Všechny F<sub>2</sub> hybridy jsem genotypizovala pomocí osmnácti mikrosatelitních markerů.

Provedla jsem vazebnou analýzu mezi genetickými markery a jednotlivými fenotypovými parametry. Pro tento účel jsem použila analýzu rozptylu (ANOVA). Nalezla jsem pět lokusů, které u kmene CcS-9 kontrolují jeden nebo více fenotypových parametrů. Potvrdila jsem polohu a našla nové funkce lokusů *Lmr15* a *Lmr18*, které kontrolují odpověď vůči infekci *L. major* u kmenů CcS-16 a CcS-20. Dále jsem zmapovala tři nové lokusy: *Lmr24*, *Lmr25* a *Lmr26*. Následující výzkum se zaměří na hledání kandidátních genů, které se nacházejí v těchto lokusech. Přesné určení genů, které kontrolují odpověď k infekci *L. major*, nám dovolí lépe porozumět mechanismům a genetické diverzitě, která podmiňuje průběh nemoci.

*Leishmania major* – imunitní odpověď – genetická kontrola – myší model - lokusy kontrolující kvantitativní znaky (QTL) – vazebná analýza