

# ניתוח אפידמיולוגי של התפרצות מחלת הפה והטלפיים באמצעות ריצוף גנומי מלא של בידודי נגיף

גרטה איונוב<sup>1</sup>, בוריס גלמן<sup>2</sup>, יורם לוזון<sup>3</sup>, אייל קלמנט<sup>1</sup>, שרון קרניאלי<sup>2</sup>

1. בית הספר לרפואה וטרינרית, האוניברסיטה העברית

2. החטיבה לזואולוגיה, המכון הזוטרינרי ע"ש קימרון

3. המחלקה למתמטיקה, אוניברסיטת בר אילן



# מחלת הפה והטלפיים

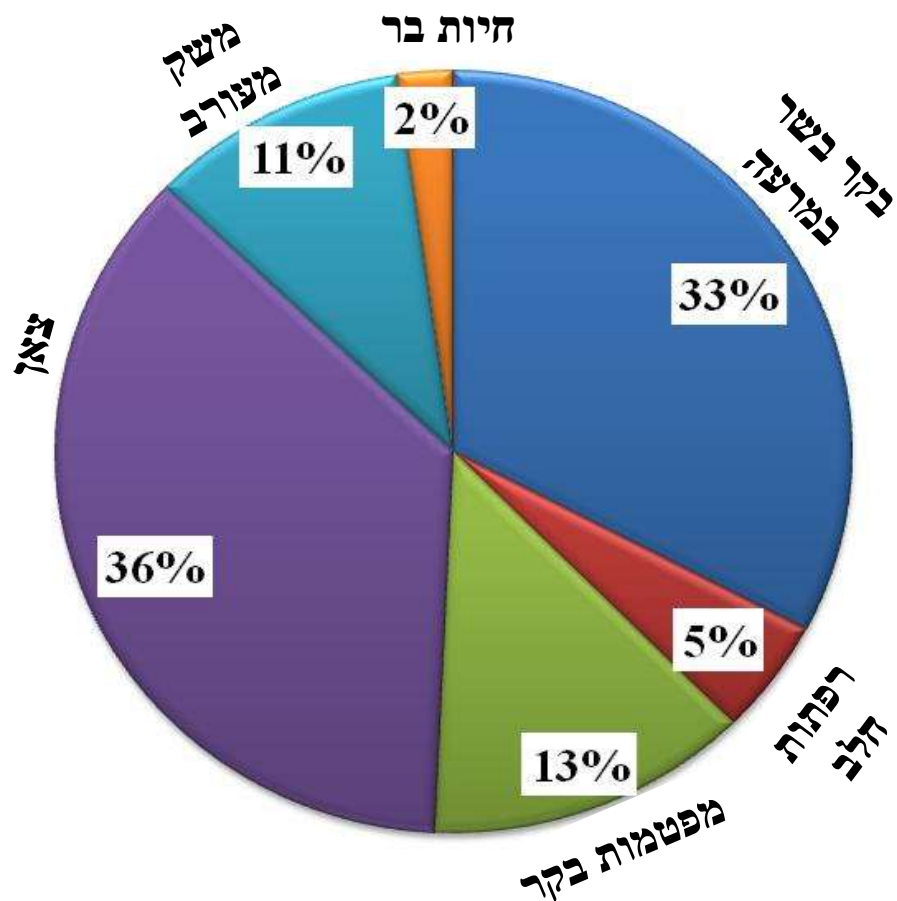


- מחלה נגיפית מדבקת ביותר
- פוגעת במעלי גירה ומפריסי פרסה
- גורם המחלה הוא *Aphthovirus* המשתייך למשפחת ה-

*Picornaviridae*

- +ssRNA אורך גנום ~8.3kb.
- סרולוגית מבדילים בין 7 סרוטיפים

# פה וטלפיים בישראל



אסיה דון- עבודת גמר בהנחיית פרופ' אייל קלמנט- נתוני השו"ט

- הנפגעים העיקריים הם בקר לבשר וצאן במרעה אך גם בקר במפטמות, בקר לחלב וחיות בר.
- החיסון הוא חובה.
- למרות החיסון, מתפרצת המחלה כמעט מדי שנה
- לא ברור איך המחלה עוברת בין המשקים ומי מדביק את מי.

# איך המחלה עוברת בין המשקים? מי מדביק את מי?



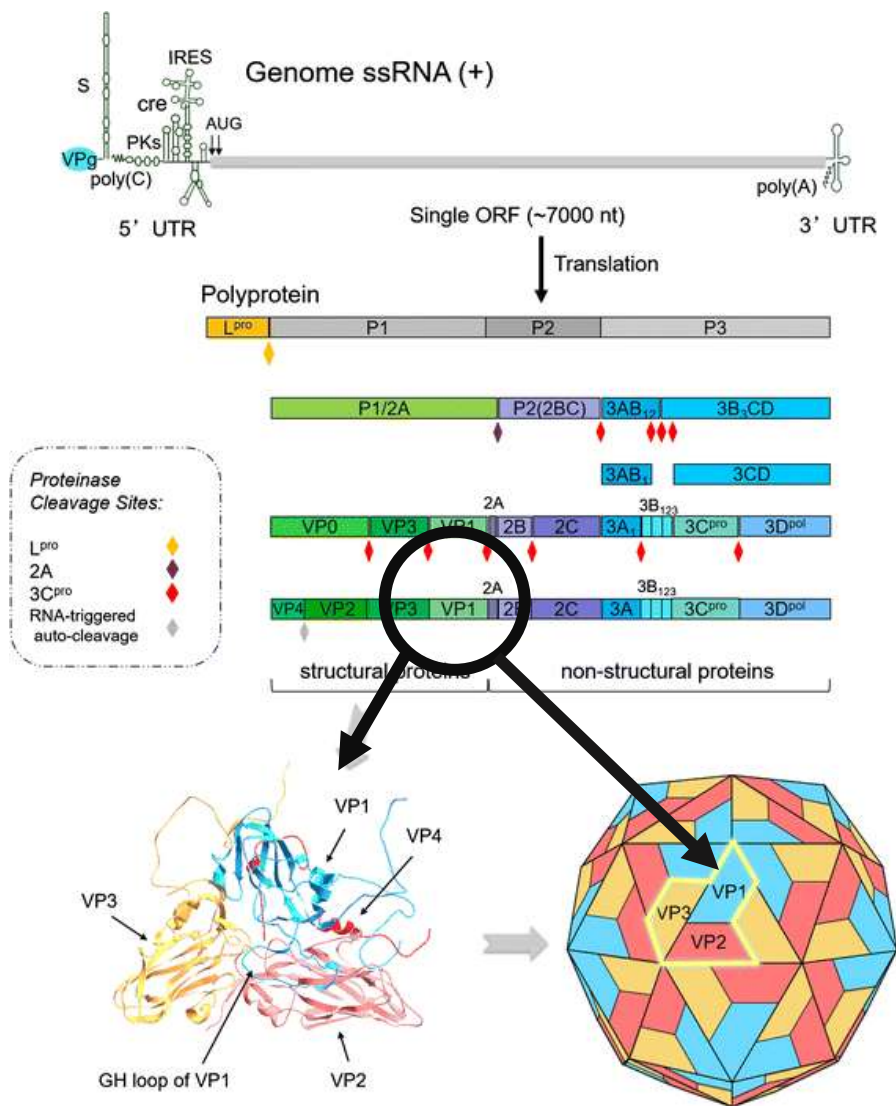
## אפידמיולוגיה מולקולרית

- שימוש במידע גנטי באמצעות שינויים ברצף הגנטי ניתן ללמוד על הדינמיקה של המחלה

## אפידמיולוגיה קלאסית

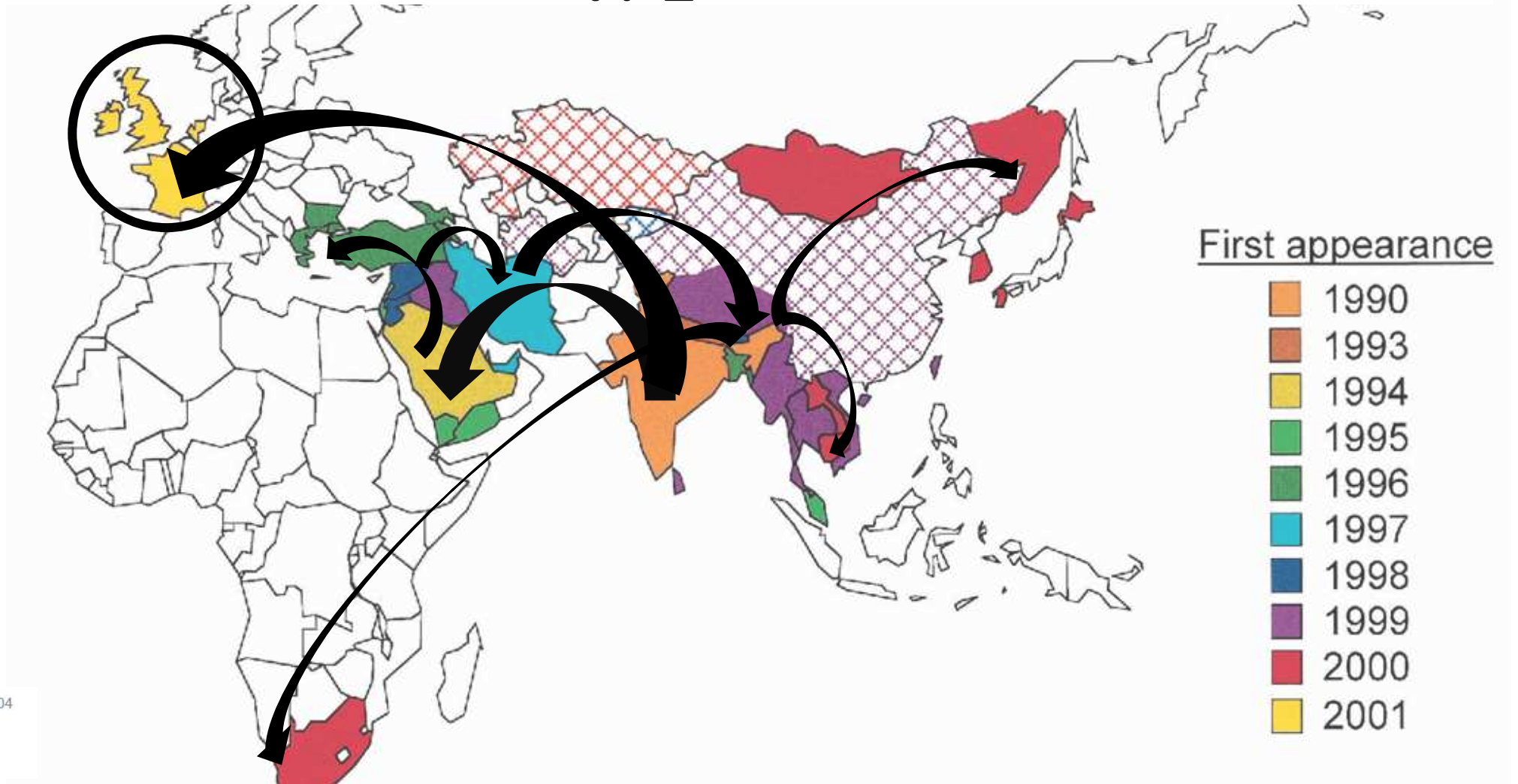
- מתבססת על דיווחים של מקרים קליניים
- סרולוגיה
- תנועת בעלי חיים

# שימוש ב- VP1 לניטור וזיהוי של המחלה



- VP1 הינו חלבון מבני של הנגיף המעורב בקישור לתאי המאכסן
- VP1 מהווה אנטיגן מרכזי המזהה ע"י המערכת החיסונית.
- הרצף המקודד ל- VP1 מראה שונות גבוהה
- משמש לאבחון בין סרוטיפים וגם זנים שונים בתוך הסרוטיפ.
- רצף זה מהווה אחוז קטן (כ-8%) מהגנום המלא
- יכול לתת תמונה רחבה של דינמיקה גלובלית ואזורית
- לא נותן רזולוציה טובה כאשר מסתכלים על התפרצות אחת.

# דוגמא לניתוח התפשטות של פה וטלפיים עולמית באמצעות VP1



2.( Knowles et al.,2005).

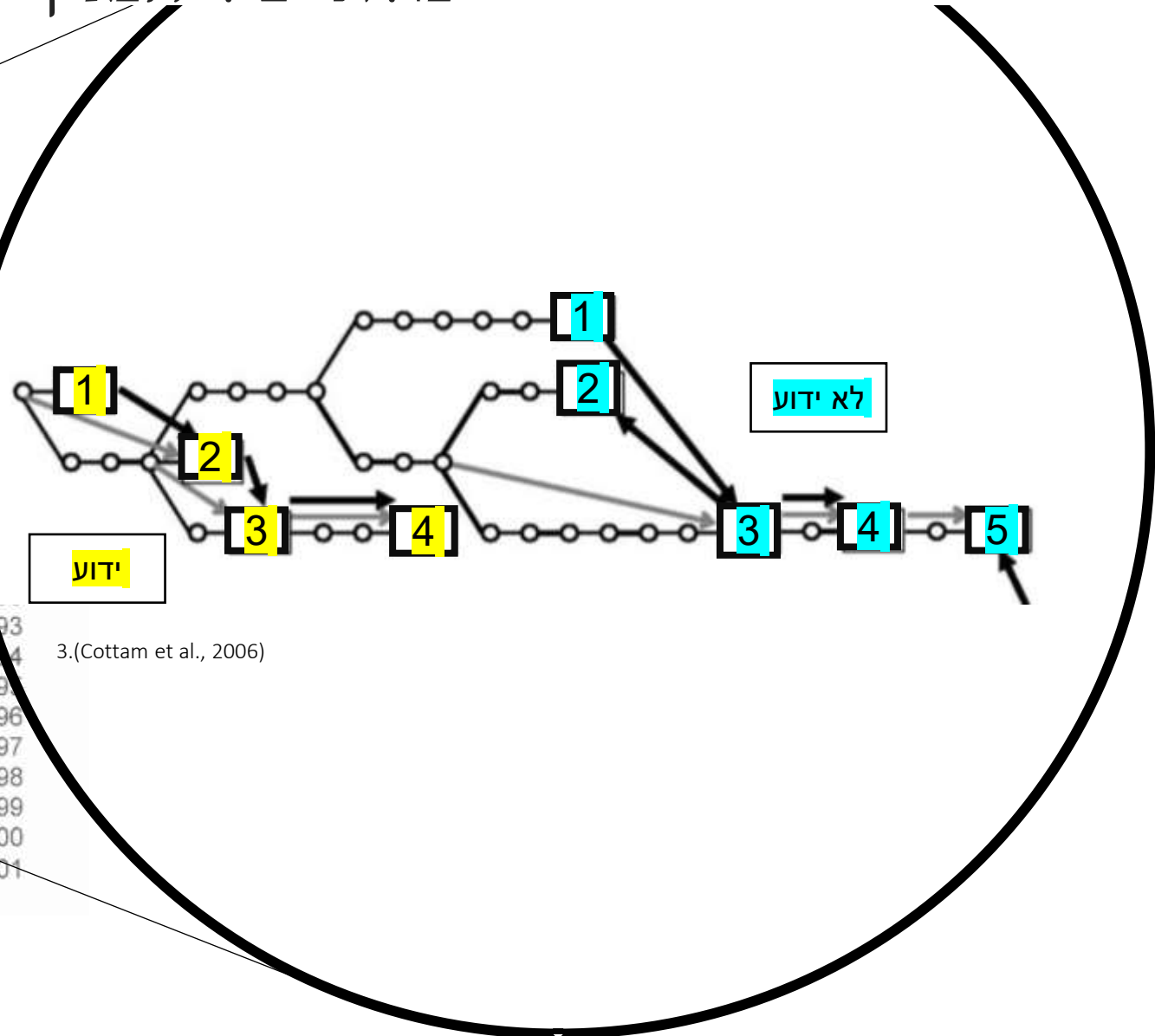
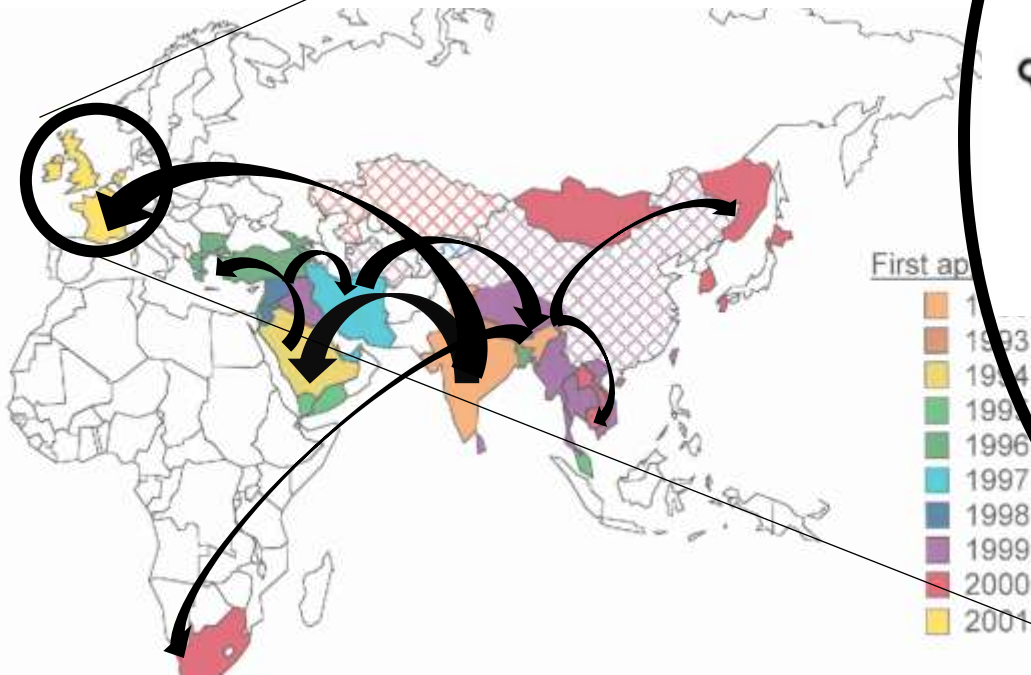
Published in Clinical microbiology reviews 2004

**Foot-and-mouth disease.**

Marvin J. Grubman, Barry Baxt

FIG. 4. The spread of the PanAsian strain of FMDV type O from its first appearance in India in 1990 until its appearance in the United Kingdom in 2001. Solid colors, PanAsian strain present; cross-hatched colors, type O present and PanAsian strain suspected. The data and map were compiled by Nick Knowles and can be found at [www.iah.bbsrc.ac.uk/virus/picornaviridae/aphthovirus](http://www.iah.bbsrc.ac.uk/virus/picornaviridae/aphthovirus). on October 26, 2017 by guest [Less](#)

# דוגמא לניתוח התפרצות באנגליה בשנת 2001 באמצעות גנום מלא של הנגיף



3.(Cottam et al., 2006)

# מטרות המחקר

- להעריך גורמי סיכון להעברת המחלה בין המשקים
- לקבוע סקטורים בעלי סיכון גבוה להדבקה בפה וטלפיים
- להעריך את הקשר בין הדבקה למרחק גיאוגרפי

**באמצעות ניתוח פילוגנטי של הגנום המלא**



# מבנה המחקר

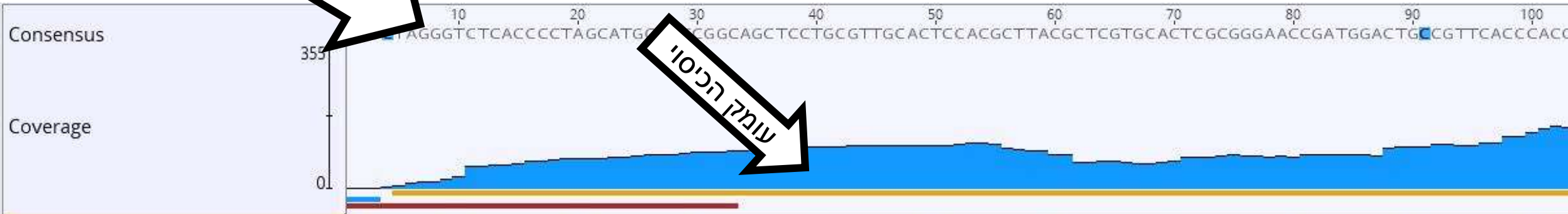
1. בחירת התפרצות שארעה בשנים קודמות שיש לה את המאפיינים הבאים:
  - זמן- ההתפרצות נמשכה מספר חודשים.
  - מקום- מספר רב של משקים היה מעורב.
  - בעלי חיים- היו מעורבים מספר מינים של בעלי חיים.
2. גידול הנגיפים שבודדו מההתפרצות וקביעת הרצף הגנומי המלא שלהם.
3. ניתוח הרצפים הגנומיים ובניית עצים פילוגנטיים.

# שיטות

- בחרנו בהתפרצות פה וטלפיים שארעה בשנת 2007
- בידודי נגיף של התפרצות זו שמורים בהקפאה במעבדה לאבחון פה וטלפיים במכון הווטרינרי.
- מתוכם גודלו 80 בידודי נגיף על שורות תאים.
- רוצפו 69 בידודי נגיף בשיטת NGS Illumina Hi Seq

# מיפוי הגנום הנגיפי על רצף יחוס

קונסנזוס



עומק הכיסוי



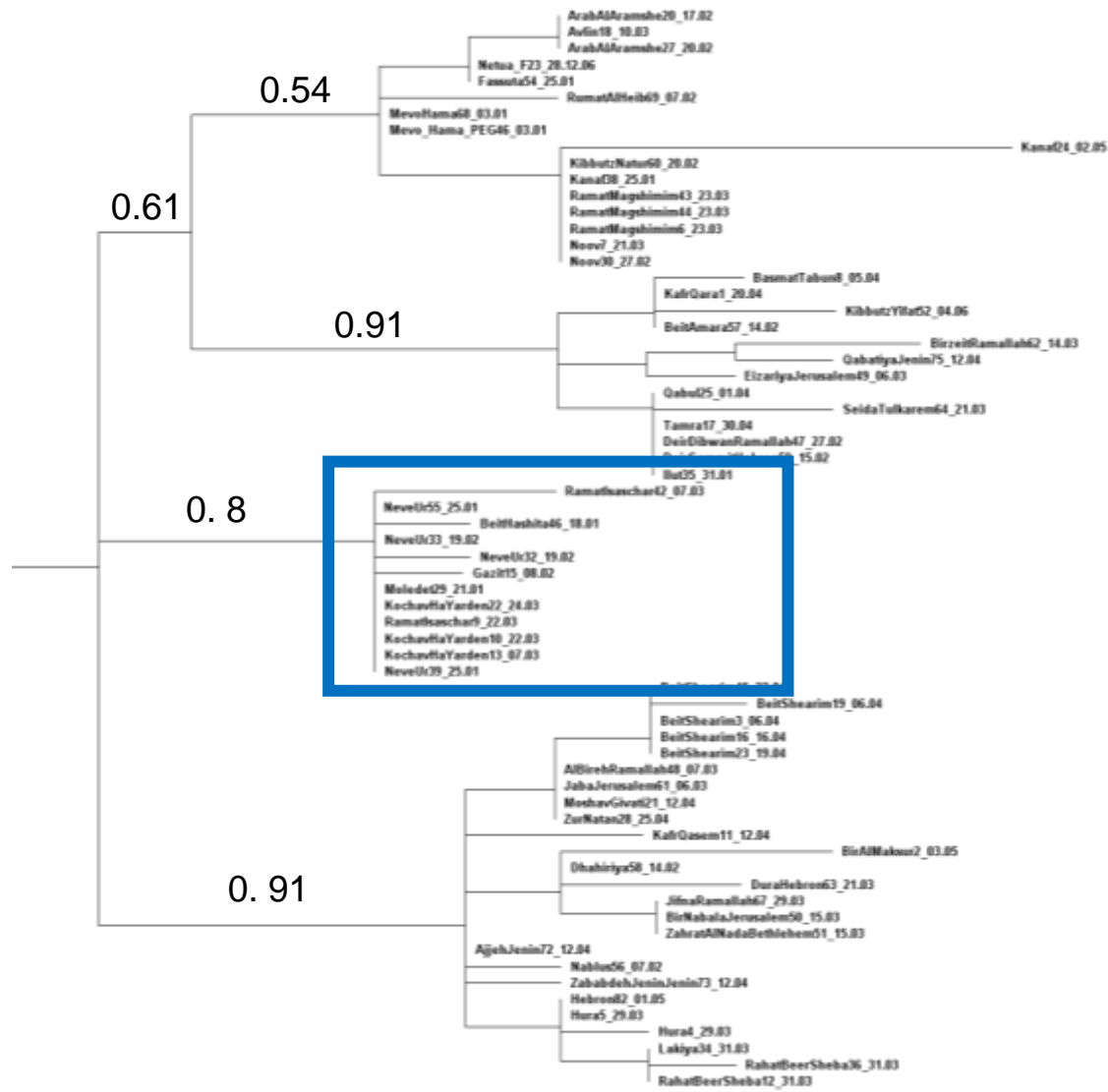
רצף הייחוס

מקטעי הרצף הגולמיים

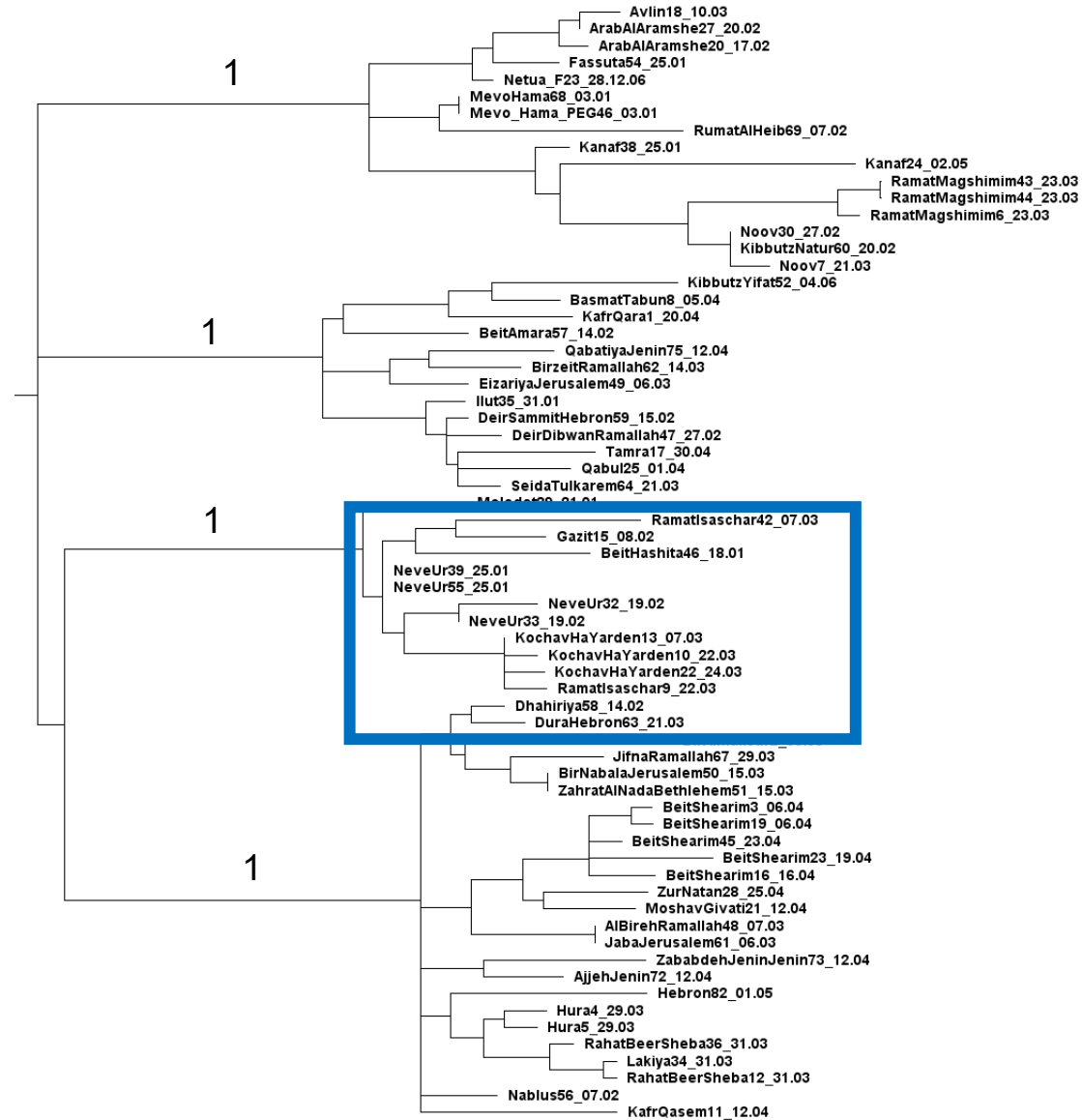
רצפים ראשוניים

# ניתוח פילוגנטי התפרצות 2007: VP1 מול גנום מלא

עץ פילוגנטי על סמך הרצף המקודד ל-VP1



עץ פילוגנטי על סמך גנום מלא

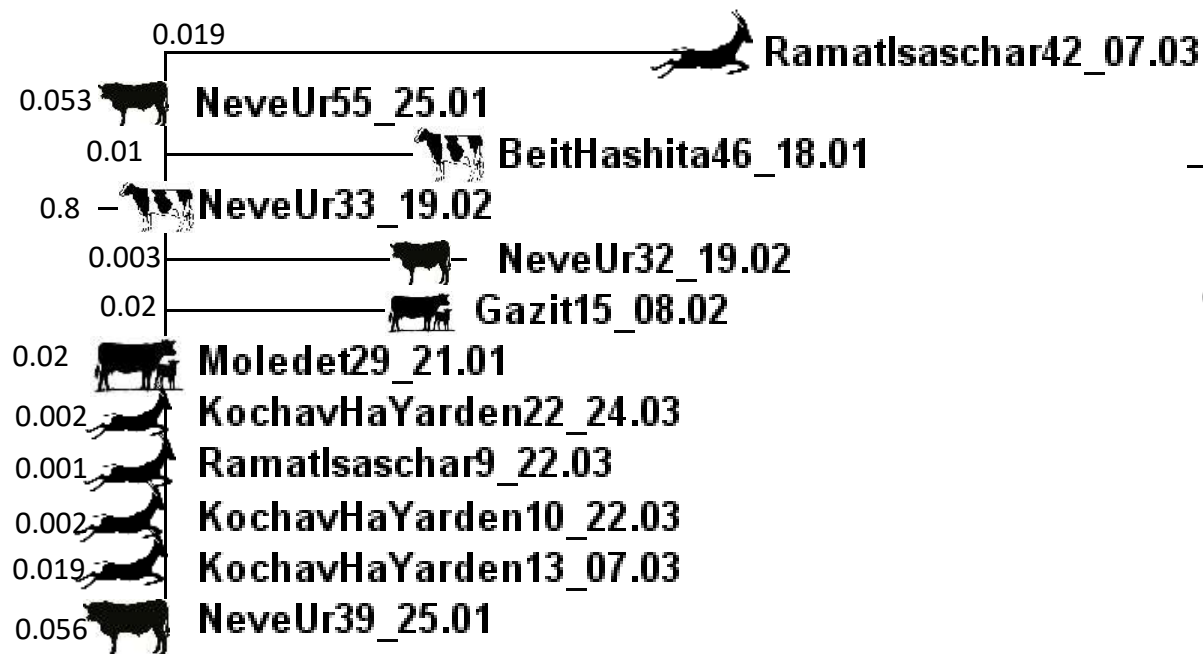


# מקרא

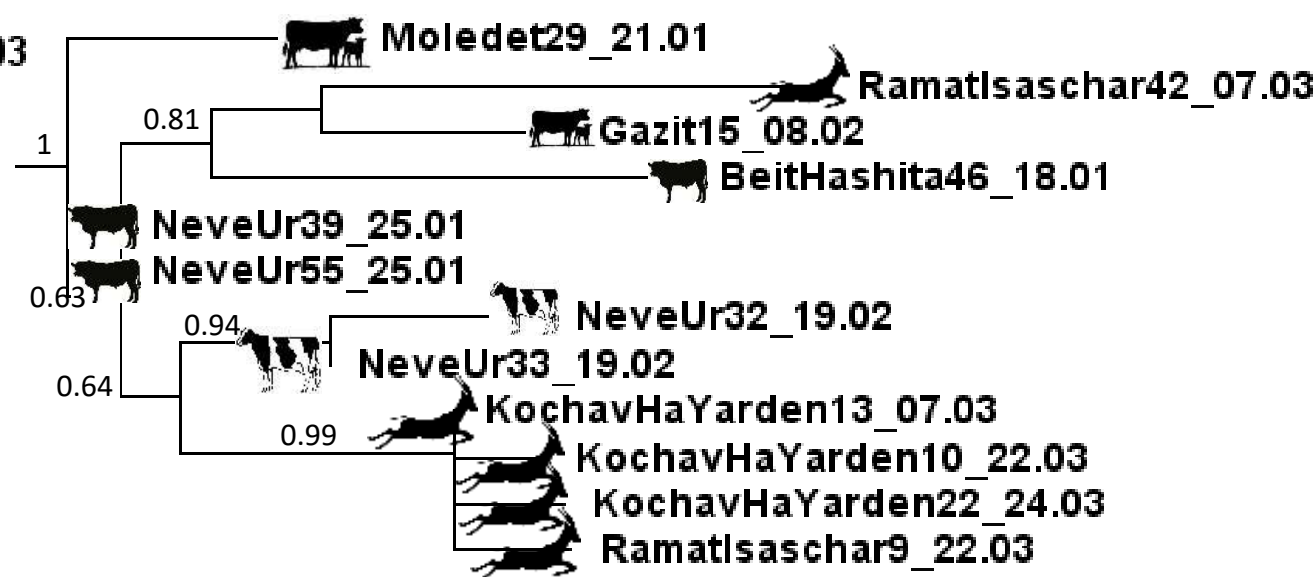
	פרת חלב
	עגל פיטום
	בקר לבשר
	צאן
	צבאים

# ניתוח פילוגנטי התפרצות VP1:2007 מול גנום מלא

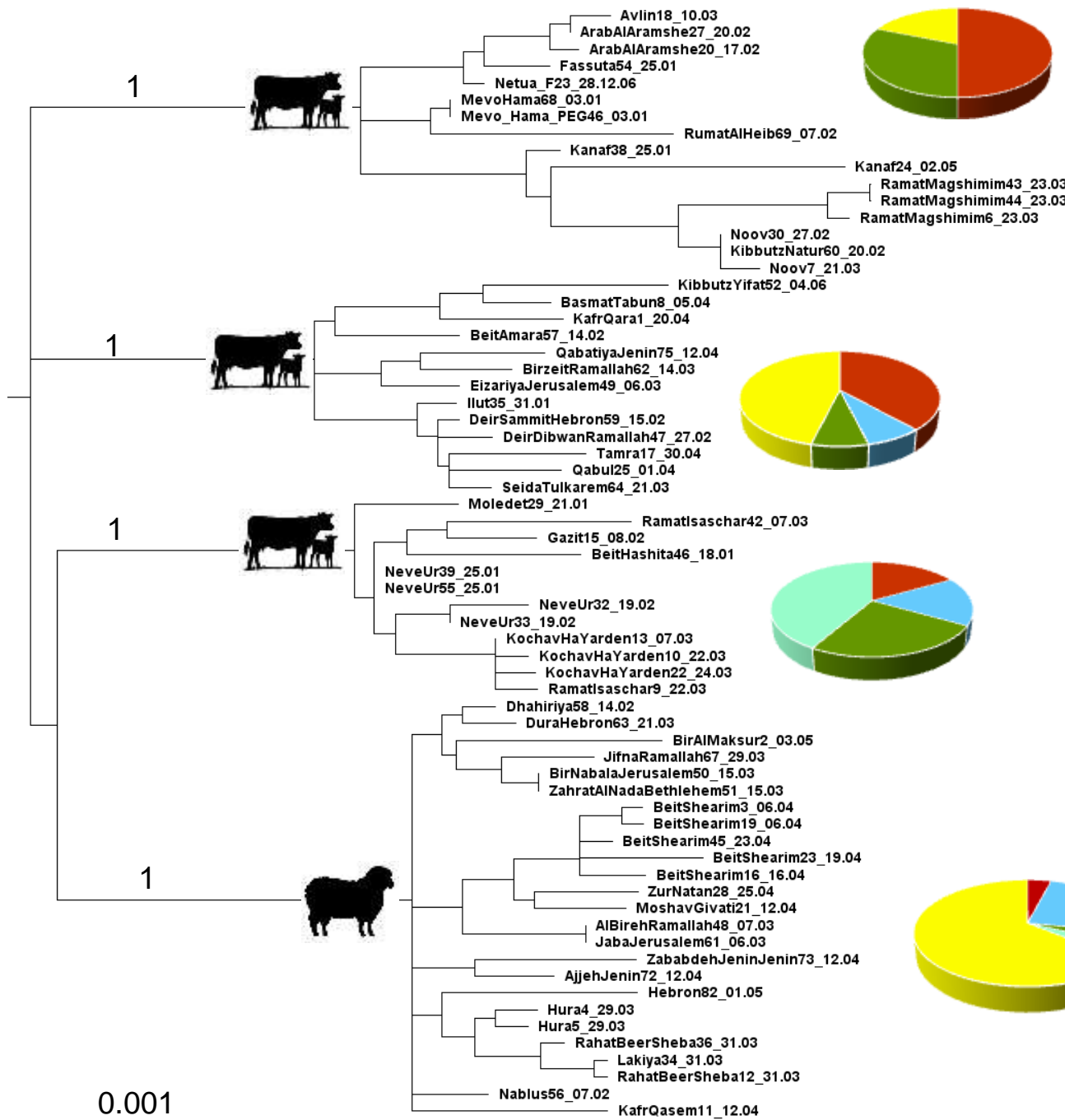
## VP1



## גנום מלא



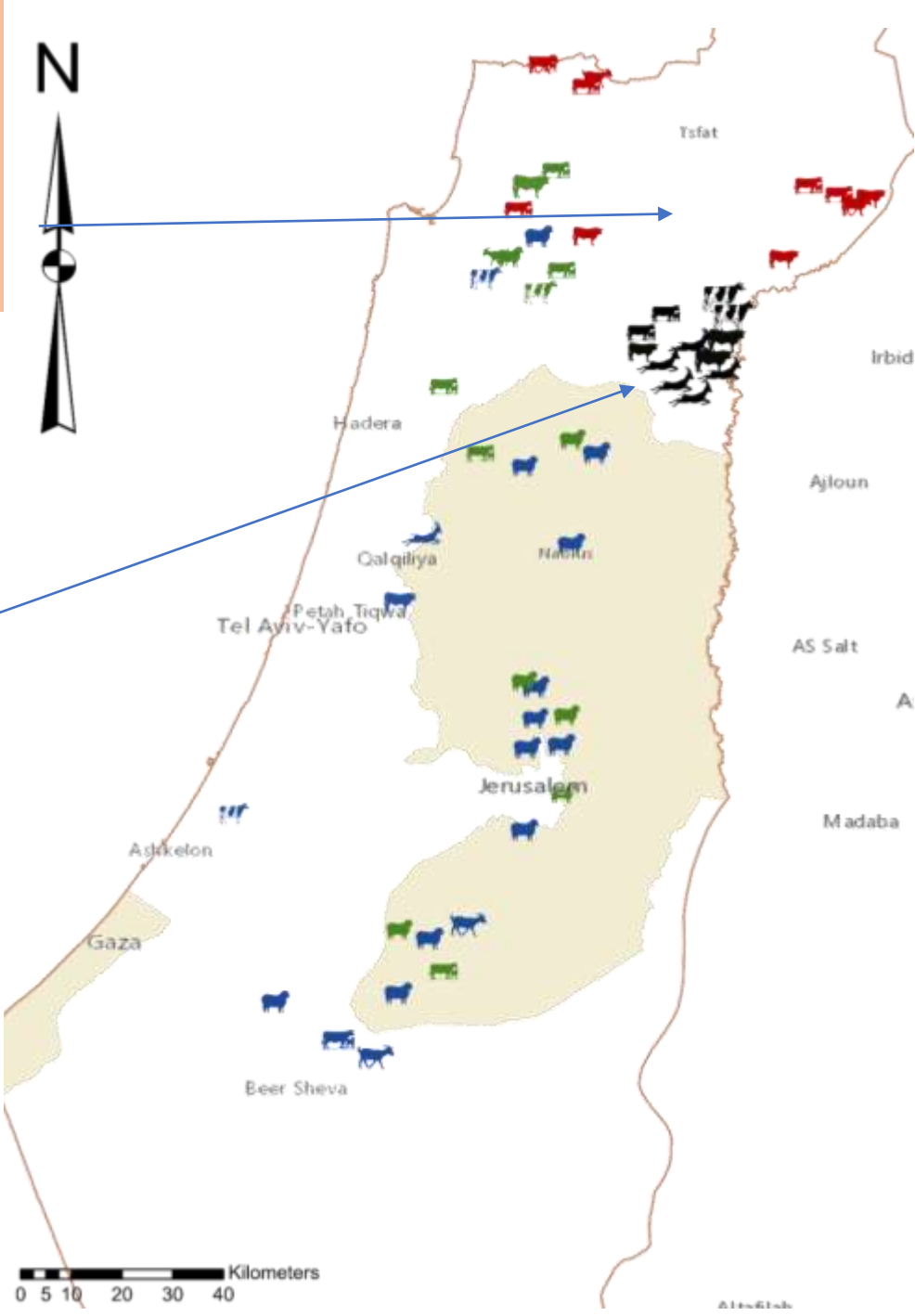
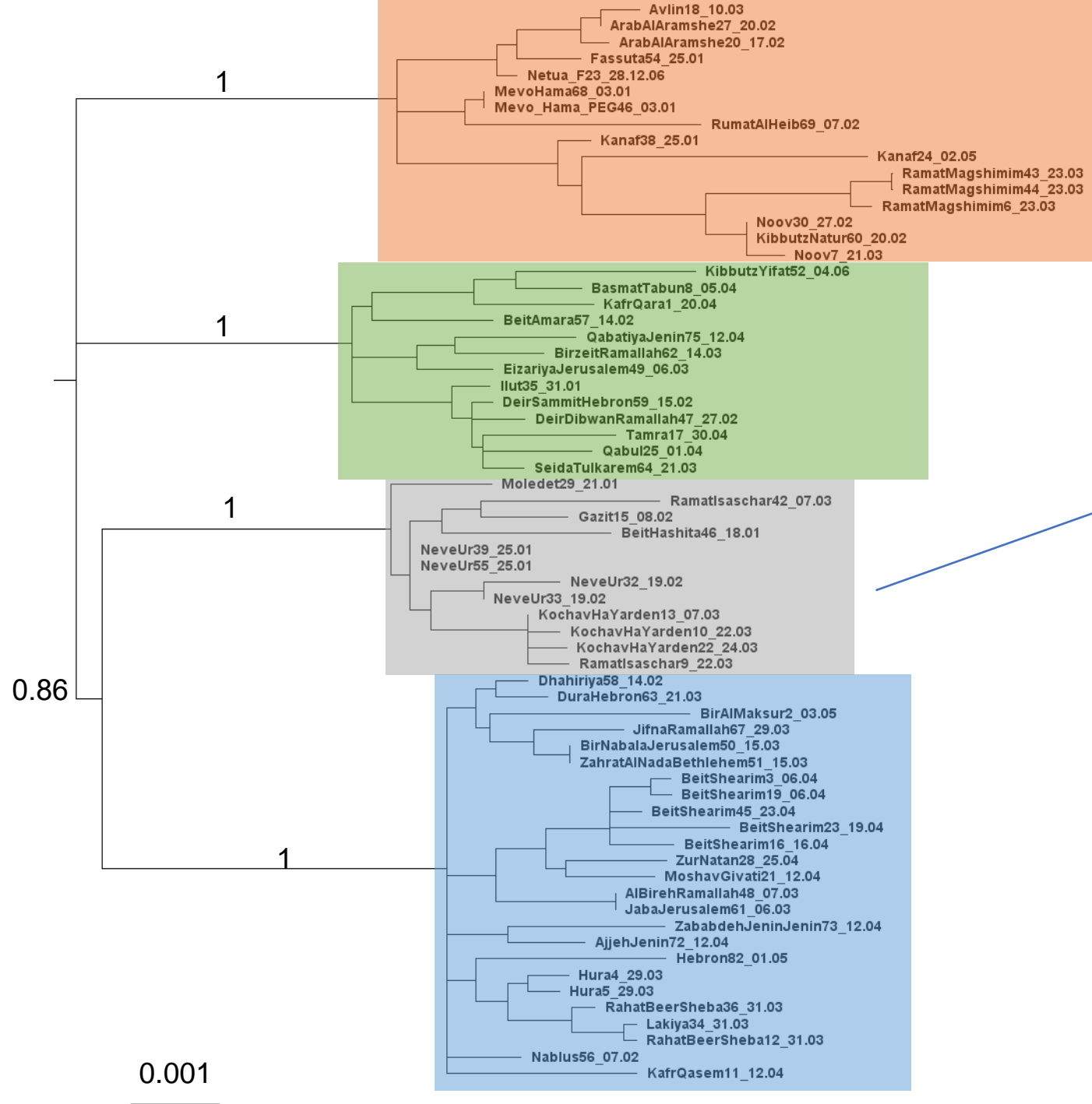
# עץ פילוגנטי על סמך גנום מלא



מקרא

		בקר לבשר במרעה
		עגלי פיטום
		צאן
		בקר לחלב ברפת
		צבאים

0.001



# מסקנות

- הנגיפים שקרובים גנטית, קרובים גם גאוגרפית (ישנם יוצאי דופן)
- ישנה חלוקה ברורה לארבעה מקבצים.
- ככל הנראה סקטור הבקר לבשר במרעה הוא הסקטור שנחשף לראשונה ולאחריו סקטור המפטמות
- נראה שלצבאים אין תפקיד בהעברת המחלה מכיוון שהם נמצאים בקצוות של העץ הפילוגנטי.



# תוכניות להמשך

- אנליזה מורחבת יותר שמתייחסת למתאם בין רצף, מקום וזמן.
- קביעת קצב הצטברות המוטציות במהלך ההתפרצות.
- יצירת מטריצת סיכונים וסיכויי הדבקה בין משקים ובעלי חיים.

# תודות

- דר' בוריס גלמן וצוות המעבדה לאבחון פה וטלפיים
- דר' יורם לוזון
- דר' שרון קרניאלי
- פרופ' אייל קלמנט
- לשכות השירותים הווטרינריים בשדה
- רשות הטבע והגנים
- המחקר ממומן ע"י משרד החקלאות ופיתוח הכפר

# רשימת ספרות

1. Gao, Y., Sun, S. Q., & Guo, H. C. (2016). Biological function of Foot-and-mouth disease virus non-structural proteins and non-coding elements. *Virology Journal*. BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12985-016-0561-z>
2. Knowles, Nick J, Samuel, A. R., Davies, P. R., Midgley, R. J., & Valarcher, J.-F. (2005). Pandemic strain of foot-and-mouth disease virus serotype O. *Emerging Infectious Diseases*, 11(12), 1887–1893. <https://doi.org/10.3201/eid1112.050908>
3. Cottam, E. M., Haydon, D. T., Paton, D. J., Gloster, J., Wilesmith, J. W., Ferris, N. P., ... King, D. P. (2006). Molecular epidemiology of the foot-and-mouth disease virus outbreak in the United Kingdom in 2001. *Journal of Virology*, 80(22), 11274–11282. <https://doi.org/10.1128/JVI.01236-06>