

# Inimese geneetiliste tegurite mõju inimese immuunpuudulikkuse viiruse ja C-hepatiidi viirusega nakatumisele

Kristi Huik<sup>1</sup>

**Taust ja eesmärk.** Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) ja C-hepatiidi viirusega (HCV) nakatumist mõjutavad paljud tegurid, sh inimese geneetilised markerid. Uuringud on kirjeldanud polümorfisme erinevates HIV patogeenisega seotud geenides (nt *CCR5*, *CCL3L1*), mis mõjutavad seksuaalsel teel HIVga nakatumist. Samas on vähe andmeid selle kohta, kuidas need mõjutavad süstimise teel HIVga nakatumist, kus ekspositsioon viirusele on kordades suurem. Uuringu eesmärk oli hinnata *CCR5* haplotüüpide ja *CCL3L1* geeni koopiaarvu mõju HIV ja/või HCVga nakatumisele Eesti süstivate narkomaanide (SN) hulgas.

**Metoodika.** Uuringusse kaasati 374 SNI ja 500 veredonorit, kelle verest eraldati DNA. *CCR5* polümorfismid ja *CCL3L1* koopiaarv määrati reaalaaja PCRiga. *CCR5* haplotüüpide määramise aluseks oli Gonzaleze jt (1999) väljatöötatud evolutsioonipõhine klassifikatsioon.

**Tulemused ja järeldused.** Määratud geenide polümorfismid ja haplotüüpide esinemissagedus sarnanes varem kirjeldatud europiidsesse rassi kuuluvate populatsioonide jaotuvusega. SNidel, kel oli *CCR5* HHG\*1 haplotüüp, olid väiksem šans olla HCV-positiivne (šansside suhe (šs) 0,37; 95% usaldusvahemik (uv) 0,16–0,82). See seos jäi oluliseks pärast kohandamist kaasuvatele teguritele. SNidel, kellel oli *CCL3L1* koopiaarv suurem kui populatsiooni keskmine (2), olid suuremad šansid olla HIV-negatiivsed (šs 0,49; 95% uv 0,29–0,81), see seos jäi oluliseks ka mudeli kohandamise järel. Töö tulemused tõstavad esile *CCR5* ja *CCL3L1* olulisuse HIV ja HCVga nakatumises ning see annab olulist teavet edasiste profülaktikameetmete väljatöötamiseks.

Süstitavate narkootikumide kasutamine on maailmas toonud kaasa vere kaudu levivate viiruste, nagu inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HI-viirus, HIV) ja C-hepatiidi viiruse (HCV) kiire leviku. Praeguseks elab maailmas umbes 35 miljonit inimest, kes on nakatunud HIVsse, ja 130 miljonit, kes on nakatunud HCVsse (www.who.int). Kui HCV puhul suudab umbes 20%-l juhtudest inimese organism viirusest ise vabaneda, siis HI-viirust inimese immuunsüsteem kõrvaldada ei suuda (1).

On olemas inimesi, kes ei nakatu HIVga isegi pärast mitmeid ekspositsioone viirusele. Selliseid isikuid võib leida 1) kasutatud süstlaide jagavate süstivate narkomaanide (SNide) seast; 2) inimeste seast, kes said epideemia algusaastatel HIV-positiivse isiku vere ülekandeid (nt hemofiiliahaiged); 3) HIV-positiivsetelt emadelt sündinud laste seast; 4) HIV-positiivsete isikute seksuaal-

partnerite seast. Sellise kaitsemehhanismide mõistmine on võtmetähtsusega edasiste profülaktikameetmete väljatöötamisel.

Artikli eesmärk on võtta kokku HIV ja HCVga nakatumist mõjutavate inimesepoolsete geneetiliste tegurite (*CCR5* haplotüübid ja *CCL3L1* geeni koopiaarv) uuringud (2, 3). Uuringud on korraldatud Eesti süstivate narkomaanide (SN) hulgas.

## HIV JA HCV LEVIK EESTIS

Esimest korda diagnoositi HIV-infektsiooni Eestis 1988. aastal ja kuni 2000. aastani oli HIV levimus vähene (alla 100 juhu); peamine levikutee oli homo- või heteroseksuaalne kontakt (4). HIV kontsentreeritud epideemia algas 2000. aasta augustis, kui viirus sisenes SNide populatsiooni (vt joonis 1) (5). Pärast seda suurenes HIVsse nakatunute arv kiirelt, olles 2001. aastal Euroopa Liidu suurim (105,3 juhtu 100 000 inimese kohta). Vaatamata

Eesti Arst 2016; 95(4):217–224

Saabunud toimetusse: 21.09.2015  
Avaldamiseks vastu võetud: 18.12.2015  
Avaldatud internetis: 29.04.2016

<sup>1</sup> TÜ bio- ja siirdemeditsiini instituudi mikrobioloogia osakond

Kirjavahetajaautor:  
Kristi Huik  
kristi.huik@gmail.com

Võtmesõnad:  
süstivad narkomaanid,  
*CCR5*, *CCL3L1*

esmasdiagnooside arvu stabiliseerumisele püsib Eesti Euroopas HIV levimusest endiselt esimeste seas. Alates 2009. aastast on uute HIVga nakatunute hulgas SNide osakaal hakanud vähenema, umbes 50% 2010. aasta HIV-positiivsetest olid nakatunud sugulisel teel (Eesti HIV-positiivsete patsientide andmekogu põhjal). HIV-1 alatüübiline jaotuvus on aga püsinud kogu epideemia vältel sama – levib haruldane rekombinantne vorm CRF06\_cpx ja järgmise põlvkonna rekombinant, mis on tekkinud CRF06\_cpx ja alatüüp A1 vahel (6–9).

HCV levimus hakkas suurenema Eestis enne HIV-epideemiat ja on eriti suur SNide seas (76–90%) (vt joonis 1). Eestis on 54% kuni 96% HIV-positiivsetest SNidest samal ajal nakatanud HCVga (10, 11) ja peamised HCV genotüübid on meil 1b ja 3a (12, 13).

### HIV JA HCV-GA NAKATUMIST MÕJUTAVAD TEGURID

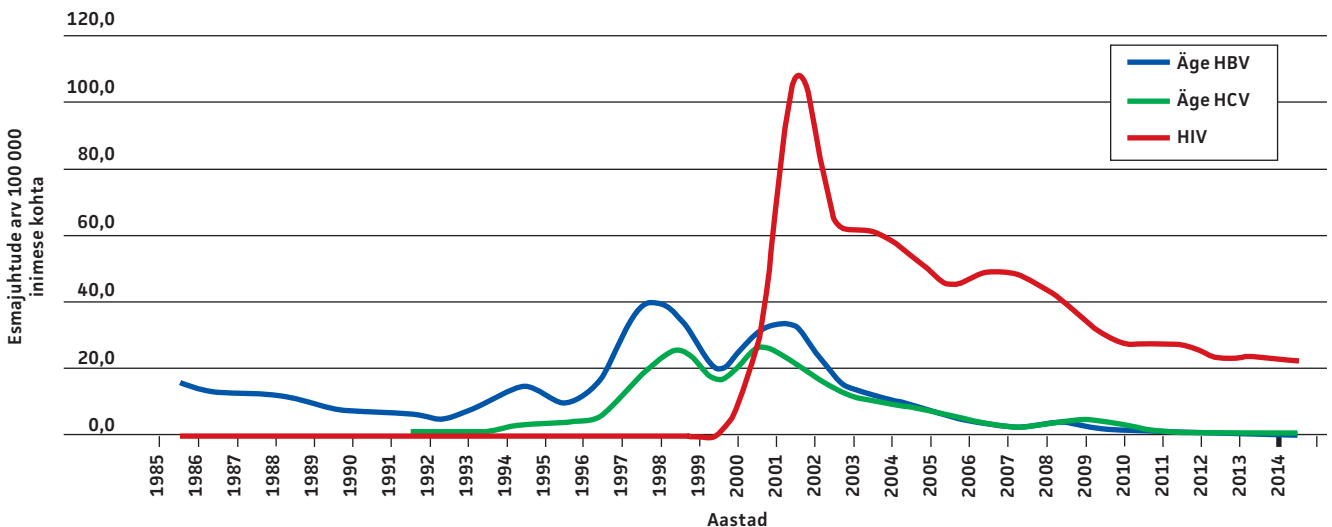
HIV ja HCVga nakatumist mõjutavad paljud tegurid. Kindlasti mõjutab viiruse ülekannet nakatumistee. HIV ja HCV levivad kõige efektiivsemalt vere kaudu, väiksem on risk ülekandeks sugulisel teel (heteroseksuaalne ülekanne on HCV puhul kaheldav) (14, 15). Samuti levib HIV emalt lapsele kas raseduse ajal, sünnitusel või sünni järel rinnapiimaga. Tänapäeval on HIV ülekanne emalt lapsele oluliselt vähenenud, kuna raseduse ajal saadud antiretroviirusravi viib lapse nakatumise riski alla 1% (14). Oluliseks nakatumist mõjutavaks teguriks

on nakkust kandva isiku viiruse hulk – mida suurem on viiruse hulk, seda tõenäolisemalt nakkus levib.

Lisaks sellele on näidatud, et nakatumist mõjutavad ka inimesepoolsed tegurid. Nende hulka kuuluvad immunoloogilised faktorid, mis kirjeldavad erinevate rakupopulatsioonide tasakaalu nakatunud ja mittenakatunud isikute hulgas, ning geneetilised tegurid.

### INIMESPOOLSED GENEETILISED TEGURID NING HIV JA HCV

Siiani tuntuim HIVga nakatumist mõjutav geneetiline polümorfism on 32 aluspaariga deletsioon HIV koretseptorit, CC-kemokiinireseptor number 5 (CCR5) kodeerivas geenis (16, 17). Nimetatud mutatsiooni homosügootsus annab resistentsuse CCR5 retseptorit kasutavate HIV variantide suhtes, mis on nakkuse alguses ülekaalus. Sellest tulenevalt on CCR5 ja tema ligandide geenide mitmekesisust põhjalikult uuritud. Mummidi jt võtsid kasutusele evolutsioonipõhised inimese CCR5 haplotüübid (*Human Haplotypes* [HH] A-G\*2) ja hiljem on näidatud, et teatud haplotüübid kaitsevad HIVga nakatumise eest (vt joonis 2) (18). Lisaks CCR5-le on huvi pakkunud ka tema ligandid, mis konkureerivad HIVga koretseptorile seondumisel (vt joonis 3). CCR5 ligandide puhul on näidatud, et HIVga nakatumist mõjutavad näiteks CCL3L1 geeni koopiaarv ja CCR5 haplotüübid (19–23). Nende mõju on kirjeldatud seksuaalsel teel nakatunud isikute hulgas.



HIV – inimese immuunpuudulikkuse viirus, HCV – C-hepatiidi viirus; HBV – B-hepatiidi viirus

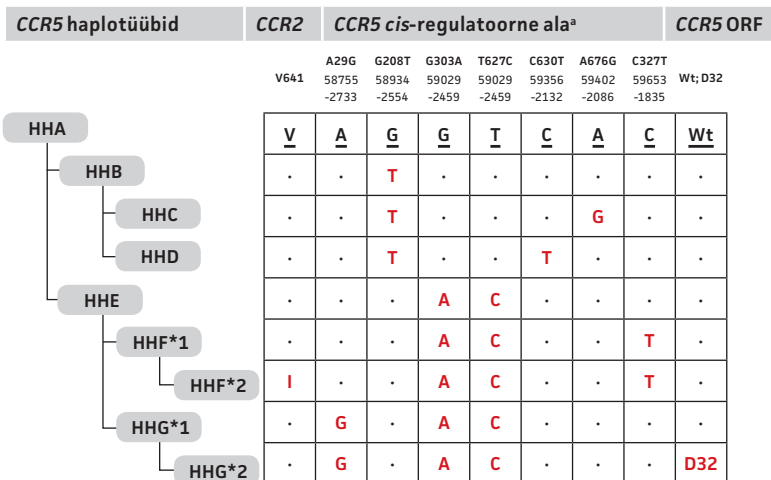
Joonis 1. HIV, HCV ja HBV esmasjuhtude arv Eestis aastatel 1985–2014 Terviseameti andmetel.

HCVga nakatumist mõjutavaid inimesepoolseid geneetilisi polümorfisme on vähe. Küll aga on leitud seoseid polümorfismide ja HCV-infektsioonist iseenesliku vabanemise ning interferoonipõhise ravi edukuse vahel (24–27).

Siiani on inimese geneetiliste tegurite uuringud tehtud peamiselt nende seas, kes on nakatunud seksuaalsel teel või saanud nakkuse ülekandel emalt lapsele. Vähe on teada geneetiliste tegurite mõjust SNide seas, populatsioonis, mis on valdav endise Nõukogude Liidu alade HIV-epideemias, kaasa arvatud Eestis. Kuna Eestis on SNide näol tegemist homogeense isikute rühmaga (peamiselt noored, meessoost, nakatunud HIV-1 CRF06\_cpx viirusega ja samal ajal ka HCVga) (7, 8, 28), annab see haruldase võimaluse kirjeldada inimese geneetiliste tegurite mõju süstimise teel HIV ja HCVga nakatumisele.

**METOODIKA**

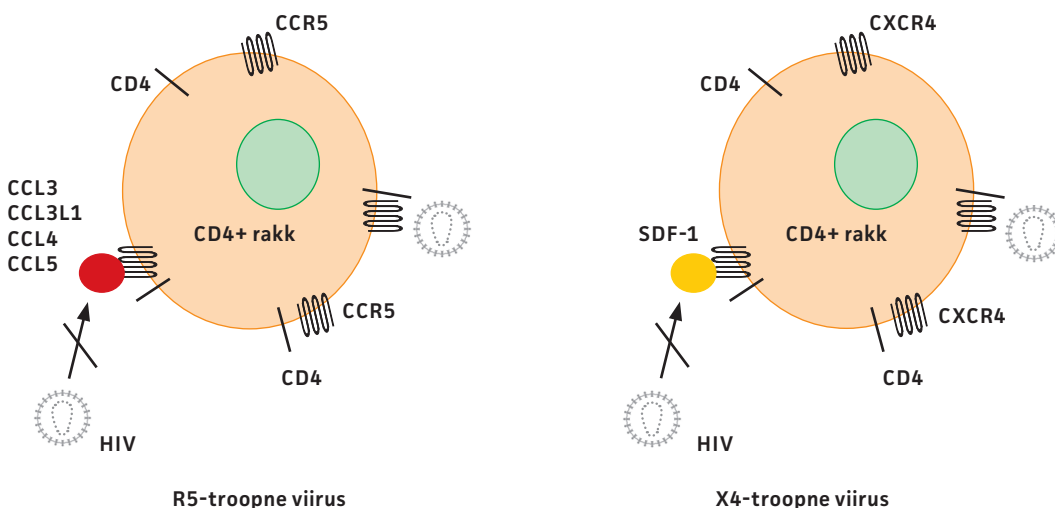
Kokku uuriti kahe inimgeeni (*CCL3L1* ja *CCR5*) mitmekesisuse mõju HIVsse ja HCVsse nakatumisele. Uuritavad olid 374 SNI, kes olid kaasatud Tallinna ja Jõhvi süstlavahepunktidest ja Eesti vanglatest aastatel 2006–2007. Lisaks uuriti tavapopulatsiooni kirjeldamiseks 500 veredoonorit (kõik HIV, HCV ja B-hepatiidi viiruse suhtes (HBV) negatiivsed). Veredoonorite verejääkidest olid pooled kogutud Tallinna ja pooled Ida-Viru verekeskustest. Veredoonorite kohta



<sup>a</sup> Välja on toodud ühenukleotiidsete polümorfismide asukohtade erinevad märgistused. CCR2 – CC-kemokiini retseptor 2; CR5 – CC-kemokiini retseptor 5; ORF – open reading frame ehk avatud lugemisraam; D – delta

Joonis 2. CCR5 haplotüüpide evolutsioonipõhine klassifikatsioon CCR2 ja CCR5 polümorfismide alusel.

puudusid isikuandmed, kuid arvestades geograafilist asukohta (k.a rahvastiku jaotuvust) ja Eesti ühtset populatsiooni (enamik kuuluvad europiidsesse rassi), eeldasime, et SNid ja veredoonorid on geneetiliselt sarnased. Veredoonorite võimalik erinevus tulemusi ei mõjuta, kuna geneetiliste tegurite ning HIV ja/või HCVga nakatumist hinnati SNide seas. Uuring korraldati TÜ tervishoiu instituudi, Tervise Arengu Instituudi, Tartu Vangla ja TÜ mikrobioloogia instituudi koostöona.



Joonis 3. Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) koretseptorite kasutamine HIV ja peamiste naturaalselt R5- ja X4-troopsete viirused. CCR5 ligandid CCL3L1, CCL4 ja CCL5 (vasakul punasega) ning CXCR4 ligand SDF-1 (paremal kollasega) konkureerivad HIVga vastavalt CCR5 ja CXCR4 retseptoritele, blokeerides HIV sisenemist raku.

**Tabel 1.** HIV, HCV ja HBV serostaatus süstivate narkomaanide seas

| HIV | HCV | HBV | Kokku = 374<br>n (%) |
|-----|-----|-----|----------------------|
| +   | +   | +   | 44 (12)              |
| +   | +   | -   | 133 (36)             |
| +   | -   | +   | 4 (1)                |
| -   | +   | +   | 8 (2)                |
| +   | -   | -   | 27 (7)               |
| -   | +   | -   | 100 (27)             |
| -   | -   | +   | 1 (0)                |
| -   | -   | -   | 56 (15)              |

HIV – inimese immuunpuudulikkuse viirus; HCV – C-hepatiidi viirus; HBV – B-hepatiidi viirus

Kõikidel isikutel koguti vereproovid, millest eraldati inimese genoomne DNA, kasutades QIAamp DNA Mini Kit'i (Qiagen, Hilden, Saksamaa). *CCL3L1* koopiaarv määrati reaalaaja PCRiga (polümeerasahelreaktsioon), nagu on kirjeldanud Gonzalez jt (22). *CCR5* polümorfismid määrati, kasutades *Real-Time PCR Allelic Discrimination Assay*'d või *RLFP-PCR*'i (29). *CCR5* haplotüüpide aluseks oli Gonzaleze jt (2005) kasutuses olev evolutsioonipõhine klassifikatsioon (vt joonis 1). *CCL3L1* koopiaarv määrati TÜ mikrobioloogia instituudis ja *CCR5* polümorfismid prof Sunil K. Ahuja laboris Texase Ülikoolis San Antonios USAs (22).

Statistilises analüüsis kasutati haplotüüpide ja/või haplotüübi paaride jaotuse võrdlemisel Fisheri täpset testi ja hii-ruut-testi

ning mudelite puhul ühe- ja mitmemõõtelist logistilist regressioonanalüüsi.

Uuring on saanud TÜ inimuuringute eetika komitee (142/8, 24.10.2005) ja Tallinna meditsiiniuuringute eetikakomitee (1055, 04.04.2007) loa. Uuringu tegemisel on järgitud uuritavate inimõigusi.

## TULEMUSED JA ARUTELU

### Üldine uuringurühma kirjeldus

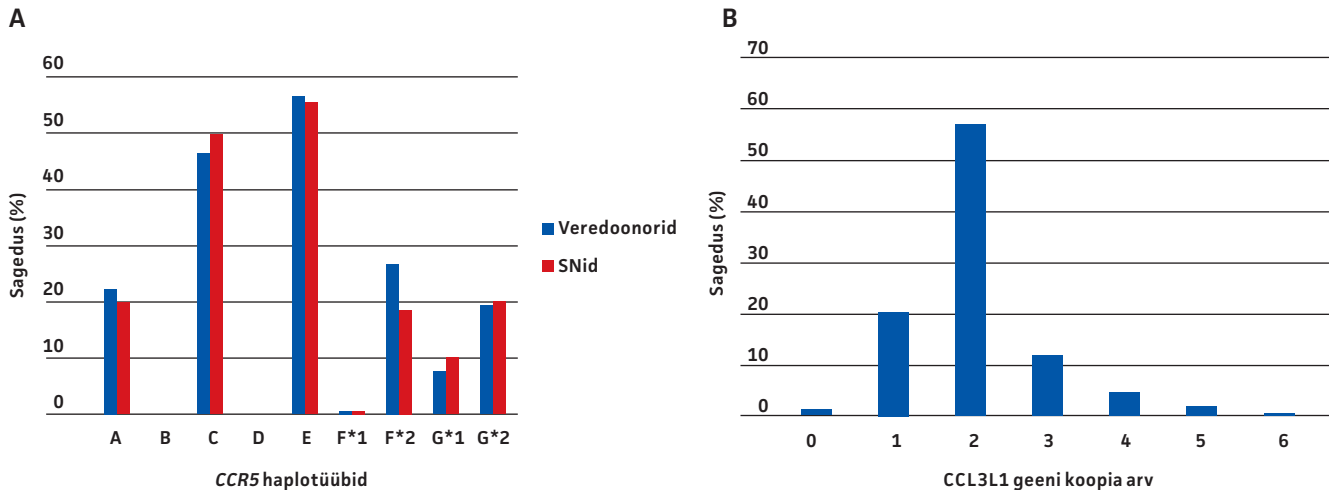
Umbes pooled (56%) SNidest olid HIV ja 76% HCV-seroposiitvused (edaspidi kasutatud positiivsed). SNide HIV, HCV ja HBV seroloogilise seisundi kirjeldus on esitatud tabelis 1. Ootuspäraselt nägime, et SNidel, kes olid HCV- ja HBV-positiivsed, oli suurem šanss olla ka HIV-positiivne, ning SNidel, kes olid HIV- ja HBV-positiivsed, oli suurem šanss olla HCV-positiivne (vt tabel 2). Samuti tõstis pikaajaline süstitavate narkootikumide kasutamine HIV ja HCVga nakatumise šanssi, samas ei mõjutanud SNide vanus ega sugu HIV ja HCVga nakatumist. Neid tegureid, mis mõjutasid HIV ja HCVga nakatumist, kasutati mudelites kaasuvate teguritena.

*CCR5* polümorfismid oli võimalik määrata 373 SNil ja 500 veredoonoril ning *CCL3L1* koopiaarv 374 SNil. Kõikide uuringus määratud geenide polümorfismide ja nendest tulenevate haplotüüpide esinemissagedus sarnanes europiidsesse

**Tabel 2.** HIV ja HCV ning kaasuvate muutujate vahelised seosed süstivate narkomaanide seas

| Kofaktorid  | Tulem               |            |         | Tulem               |           |         |
|---|---------------------|------------|---------|---------------------|-----------|---------|
|   | HIV seroposiitvusus |            |         | HCV seroposiitvusus |           |         |
|   | šs                  | 95% uv     | p       | šs                  | 95% uv    | p       |
| <b>Sugu</b>   |                     |            |         |                     |           |         |
| Naine vs. mees  | 1,08                | 0,60–1,94  | 0,797   | 0,52                | 0,27–0,99 | 0,046   |
| <b>Vanus (aastad)</b>                                 |                     |            |         |                     |           |         |
| ≥ 26 vs. < 26   | 1,10                | 0,70–1,72  | 0,691   | 1,18                | 0,69–2,02 | 0,538   |
| <b>HIV serostaatus</b>                                |                     |            |         |                     |           |         |
| HIV+ vs. HIV-   | NA                  |            |         | 3,01                | 1,83–4,96 | < 0,001 |
| <b>HCV serostaatus</b>                                |                     |            |         |                     |           |         |
| HCV+ vs. HCV-   | 3,01                | 1,83–4,96  | < 0,001 | NA                  |           |         |
| <b>HBV serostaatus</b>                                |                     |            |         |                     |           |         |
| HBV+ vs. HBV-   | 5,10                | 2,42–10,75 | < 0,001 | 3,57                | 1,38–9,25 | 0,009   |
| <b>Süstitavate narkootikumide kasutamine (aastad)</b> |                     |            |         |                     |           |         |
| Tõus iga aasta kohta                                  | 1,08                | 1,01–1,15  | 0,025   | 1,24                | 1,13–1,36 | < 0,001 |

šs – šansside suhe; uv – usaldusvahemik; HIV – inimese immuunpuudulikkuse viirus; HCV – C-hepatiidi viirus; HBV – B-hepatiidi viirus



Joonis 4. CCR5 haplotüüpide (A) sagedused veredoonorite ja süstivate narkomaanide (SNide) hulgas ning CCL3L1 geeni koopiaarvu (B) sagedused SNide hulgas.

rassi kuuluvate populatsioonide varem kirjeldatud jaotuvusega (22, 29, 30). CCR5 haplotüüpidest oli sagedasim HHE (56% doonoritel ja 55% SNidel) (vt joonis 4A); CCL3L1 koopiaarvu mediaan SNide hulgas oli 2 (vt joonis 4B).

### CCR5 haplotüübid ning HIV ja HCV

Võrreldes CCR5 haplotüüpide esinemissagedusi HIV-negatiivsete ja HIV-positiivsete SNide vahel, oli näha, et kahe rühma vahel erines ainult HHF\*2 esinemine. Nimetatud haplotüüpi oli rohkem HIV-negatiivsete kui HIV-positiivsete hulgas (vastavalt 23,5% vs. 15,0%;  $p < 0,05$ ). Ühemõõtmeline logistiline regressioonanalüüs näitas, et SNidel, kel oli HHF\*2, oli peaaegu kaks korda väiksem šans olla HIV-positiivne kui SNidel, kel see haplotüüp puudus (šansside suhe [šs] 0,57; 95% usaldusvahemik [uv] 0,34–0,98;  $p = 0,041$ ). Pärast mudeli kohandamist

kaasuvatele faktoritele (HCV ja/või HBV vastaste antikehade olemasolu, süstivate narkootikumide kasutuse kestus) ei olnud seos enam oluline (vt tabel 3). Manganõ jt näitasid HHF\*2 kaitsvat mõju HIVga nakatumisele ülekandel emalt lapsele (31). Meie seost HHF\*2 ja HIVga nakatumise vahel ei tuvastanud, selle põhjuseks võib olla erinev nakatumisviis. See viitab asjaolule, et CCR5 haplotüübi efekt võib sõltuda viiruse ülekande teedest.

Järgmisena võrreldi CCR5 haplotüüpide jaotuvust HCV-positiivsete ja -negatiivsete SNide hulgas. Tulemused näitasid, et HHG\*1 oli sagedasem HCV-negatiivsete kui -positiivsete seas (20,7% vs. 7,5%;  $p < 0,001$ ). SNidel, kel oli HHG\*1, oli seega väiksem tõenäosus olla HCV-positiivne (šs 0,37; 95% uv 0,16–0,82); see seos jäi oluliseks ka pärast kohandamist kaasuvatele faktoritele (vt tabel 3). Teadaolevalt on see esimene

Tabel 3. CCR5 haplotüüpide ja CCL3L1 koopiaarvu ning HIV ja HCV seropositiivsuse vahelised seosed süstivate narkomaanide seas

|                                    | Kohandamata šs (95% uv; p) | Kohandatud šs (95% uv; p)               |
|------------------------------------|----------------------------|---|
| <b>Tulem: HCV seropositiivsus</b>  |                            |   |
| 1. CCR5 HHG*1 vs. CCR5 mitte-HHG*1 | 0,37 (0,17–0,84; 0,017)    | 0,07 (0,03–0,20; < 0,0001) <sup>a</sup> |
| <b>Tulem: HIV seropositiivsus</b>  |                            |   |
| 1. CCR5 HHF*2 vs. CCR5 mitte-HHF*2 | 0,57 (0,34–0,98; 0,041)    | 0,65 (0,34–1,24; 0,19) <sup>b</sup>     |
| 2. CCL3L1 koopiaarv >2 vs. ≤2      | 0,49 (0,29–0,81; 0,006)    | 0,20 (0,09–0,45; < 0,001) <sup>b</sup>  |

HIV – inimese immuunpuudulikkuse viirus; HCV – C-hepatiidi viirus; HBV – B-hepatiidi viirus; šs – šansside suhe; uv – usaldusvahemik; <sup>a</sup> kohandatud HIV ja HBV serostaatusele, süstivate narkootikumide kasutusajale; <sup>b</sup> kohandatud HCV ja HBV serostaatusele, süstivate narkootikumide kasutusajale

uuring, kus on kirjeldatud HHG\*1 mõju HCVga nakatumisele. Varem on HCVga nakatumise vähenemist seostatud CCR5-Δ32 homosügootsusega, kuid hilisemad uuringud ei ole seda kinnitanud (32–35). Arvatakse, et Woitaswi jt (2002) tulemus peegeldas resistentsust pigem HIV kui HCV suhtes. Meie tulemused viitavad, et CCR5 geneetiline mitmekesisus on HCV-infektsioonis oluline, kuid ei ole teada, milliste mehhanismide kaudu.

CCR5 koos oma ligandiga CCL5 (vt joonis 3) osaleb üldises HCV-vastases immuunvastuses. CCR5 on üks kemokiini retseptoreid, mis mõjutab erinevate immuunrakkude liikumist põletikukoldesse ja indutseerib Th1 vastust, et kontrollida HCV-infektsiooni ja elimineerida viirust. Lisaks sellele mõjutab CCR5 ja CCL5 interaktsioon T-rakkude aktiivsiooni (36, 37). Ebapiisav Th1-vastus on seotud kroonilise HCV-infektsiooni kujunemisega ja seal võib olulist rolli mängida CCR5-CCL5 telg (38–40). HCV pinnalvalgul E2-l ning kapsiidivalgul ja NS5A-l on omavaheline interaktsioon vastavalt CCR5 ja CCL5-ga, mille tulemusel väheneb kemotaktiline vastus CCL5-le CD4+ ja CD8+ rakkudes ning viiruse elimineerimise vältimiseks hoitakse põletikukohast eemal CCR5-t ekspresseerivad HCV-spetsiifilised T-rakud (41–43). Seega mängib CCR5 olulist rolli HCV-infektsioonis ning CCR5 haplotüübid võivad mõjutada CCR5 ekspressiooni ja seeläbi moduleerida Th1 vastust viiruse elimineerimiseks.

## CCL3L1 koopiaarv ning HIV ja HCV

Teise geneetilise tegurina analüüsiti CCL3L1 geeni koopiaarvu ja viirustega nakatumise vahelisi seoseid SNide populatsioonis. Analüüs näitas, et neil, kel oli CCL3L1 koopiaarv populatsiooni mediaanist (2 koopiat) suurem, oli suurem šans olla HIV-negatiivne (šs 0,49; 95% uv 0,29–0,81). See seos jäi oluliseks ka pärast mudeli kohandamist kaasuvatele faktoritele (vt tabel 3). Me näitasime esimest korda, et lisaks seksuaalsele ja perinataalsele nakatumisele mõjutab CCL3L1 koopiaarv HIVga nakatumist ka SNidel (22, 44). Erinevalt CCR5 HHG\*1-st ei mõjutanud CCL3L1 koopiaarv HCVga nakatumist.

CCL3L1 suurema koopiaarvu kaitsev toime võib tuleneda sellest, et mida suurem on selle geeni koopiaarv, seda rohkem ligandi sünteesitakse. CCL3L1 liigne hulk

on võimeline blokeerima CCR5-t nii, et HIV raku sisenemise tõenäosus väheneb (22, 45–47) (vt joonis 3). Samuti vähendab CCL3L1 suurem hulk CCR5 ekspressiooni raku pinnal ja seetõttu takistab HIV sisenemist raku.

Lisaks võib CCL3L1 koopiaarvu mõju väljenduda ka kaudse mehhanismi kaudu (viiruse sisenemisest sõltumatud protsessid), milleks võib olla T-rakkude regeneratsioon ja aktivatsioonist põhjustatud rakusurm, immunoloogiliste sünapsite formeerimine ja raku vahendatud immuunsus (48, 49). Dolan jt (2007) on viidanud, et HIV sisenemisest sõltumatute protsesside mõju võib olla isegi suurem kui sisenemisest sõltuvatel mehhanismidel (50). Sellest tulenevalt võib spekuleerida, et sarnased mehhanismid mõjutavad ka HIVga nakatumist, kuid kuidas täpsemalt ja mil määral, vajab edasisi uuringuid.

## KOKKUVÕTE

Kokkuvõtvalt näitasid meie tulemused, et populatsiooni mediaanist suurem CCL3L1 koopiaarv vähendab HIVga nakatumise šansse SNide hulgas, nagu seda on eelnevalt kirjeldatud sugulise ülekande puhul. Esimest korda näitasime, et CCR5 HHG\*1 on seotud HCVga nakatumisega. Need tulemused tõstavad esile CCR5 ja tema ligandi CCL3L1 geneetilise mitmekesisuse olulisust nii HIV kui ka HCVga nakatumisel ning seda populatsioonis, kus ekspositsioon viirustele on väga suur.

## TÄNUAVALDUSED

Tänu uuringute tegemisele panustanud inimesi TÜ mikrobioloogia instituudi HIV-uurimisrühmast (uurimisrühma juht prof Irja Lutsar ja liikmed Radko Avi, Merit Pauskar, Maarja Sadam, Ene-Ly Jõgeda, Eveli Kallas, Tõnis Karki, Tõnu Krispin), TÜ tervishoiu instituudist (prof Anneli Uusküla, Ave Talu), Tervise Aarengu Instituudist (Kristi Rüütel, Katri Abel-Ollo), Põhja-Eesti Regionaalhaiglast (Ulvi-Kaire Kongo), Kohtla-Järve Verekeskusest (Tatiana Jermilova) ja Texase Ülikoolist (prof Sunil K. Ahuja, Weijing He, Andrew Carrillo, Nathan Harper). Suur tänu uuringus osalejatele ning Tartu Vangla, MTÜ Convictus ja „Me aitame sind“ töötajatele abi eest uuringu läbiviimisel ning Irja Rootsile artikli keelekorrektuuri eest.

Uuringute valmimist on toetanud järgmised institutsioonid ja/või grandid: Euroopa Liit Euroopa Regionaalfondi kaudu; Eesti Teadusagentuur (grandid 8415 ja 8856); baas- ja sihtfinantseerimine (SF0180004s12, SF0180026s09 ja IUT34-24); European Commission funded project Expanding Network for Comprehensive and Coordinated Action on HIV/AIDS prevention among IDUs and Bridging Population Nr. 2005305 (ENCAP); Global Fund to Fight HIV, Tuberculosis and Malaria Program „Scaling up the response to HIV in Estonia” for 2003–2007; National HIV/AIDS Strategy for 2006–2015; US Civilian Research Development Foundation (grant ESX0-2722-TA-06); US National Institutes of Health, National Institute on Drug Abuse (grant R01DA03574); the Archimedes Foundation and Norwegian Financial Mechanism/EEA (grant EE0016); the Veterans Affairs (VA) Center for AIDS and HIV Infection and VA Center for Personalized Medicine of the South Texas Veterans Health Care System, a National Institutes of Health MERIT grant (R37AI046326).

## VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli autoril puudub huvikonflikt seoses artikliga.

SUMMARY

The influence of host genetic factors on the susceptibility of HIV and HCV infections

Kristi Huik<sup>1</sup>

**Background and aim.** Susceptibility to HIV and HCV is influenced by a variety of factors including host genetics. Many polymorphisms of HIV pathogenesis related genes (e.g. *CCR5*, *CCL3L1*) have been associated with susceptibility to HIV infection among sexually infected subjects. It is unknown whether the genetic variability of *CCL3L1* and *CCR5* influences the acquisition of multiple blood-borne infections (e.g. HCV and HIV) occurring commonly among persons who inject drugs (PWID). We investigated whether *CCR5* haplotypes and *CCL3L1* gene copy number influence HIV-1 and HCV seropositivity among Caucasian PWID.

**Methods.** In total, 374 Caucasian PWID and 500 blood donors from Estonia (seronegative for HIV, HCV and HBV) were included in the study. The *CCL3L1* copy number and nine *CCR2-CCR5* polymorphisms were determined by real-time PCR. The *CCR5* haplotypes (HHa to HHG\*2) were defined using an evolutionary based classification. In addition, uni- and multivariate logistic regression analysis was used to evaluate the associations of *CCR5* haplotypes and *CCL3L1* gene copy number with HIV and/or HCV seropositivity.

**Results and conclusions.** Overall distribution of *CCR5* haplotypes and *CCL3L1* copy number was similar to that of other Caucasian populations. The PWID possessing *CCR5* HHG\*1 had decreased odds to be HCV seropositive (OR 0.37; 95% CI 0.16–0.82) compare with the PWID possessing other haplotypes. This association remained significant after adjustment for co-factors. The PWID with higher *CCL3L1* copy number than population median (2) had decreased odds of HIV acquisition (OR 0.49; 95% CI 0.29–0.81); the association remained significant in a multivariate model.

Among PWID with extensive exposure to HCV and HIV, *CCL3L1* copy number is a

risk factor for HIV seropositivity. The *CCR5* HHG\*1 influences HCV seropositivity so that the possession of this haplotype diminishes susceptibility to HCV. These results highlight the importance of the *CCR5-CCL3L1* axis in susceptibility to HIV and HCV infections.

<sup>1</sup>Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia

Corresponding author: Kristi Huik  
kristi.huik@gmail.com

Keywords: intravenous drug users, *CCR5*, *CCL3L1*

KIRJANDUS / REFERENCES

- Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000;20:17–35.
- Huik K, Avi R, Carrillo A, et al. *CCR5* haplotypes influence HCV serostatus in Caucasian intravenous drug users. *PLoS One* 2013;8:e70561.
- Huik K, Sadam M, Karki T, et al. *CCL3L1* copy number is a strong genetic determinant of HIV seropositivity in Caucasian intravenous drug users. *J Infect Dis* 2010;201:730–9.
- Ustina V, Zilmer K, Tammai L, et al. Epidemiology of HIV in Estonia. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001;17:81–5.
- Laisaar KT, Avi R, DeHovitz J, Uusküla A. Estonia at the threshold of the fourth decade of the AIDS era in Europe. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011;27:841–51.
- Avi R. Natural polymorphisms and transmitted drug resistance in Estonian HIV-1 CRF06\_cpx and its recombinant viruses. Tartu: University of Tartu; 2011.
- Avi R, Huik K, Pauskar M, et al. Transmitted drug resistance is still low in newly diagnosed human immunodeficiency virus type 1 CRF06\_cpx-infected patients in Estonia in 2010. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2014;30:278–83.
- Avi R, Huik K, Pauskar M, et al. Emerging transmitted drug resistance in treatment-naïve human immunodeficiency virus-1 CRF06\_cpx-infected patients in Estonia. *Scand J Infect Dis* 2011;43:122–8.
- Zetterberg V, Ustina V, Liitsola K, et al. Two viral strains and a possible novel recombinant are responsible for the explosive injecting drug use-associated HIV type 1 epidemic in Estonia. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20:1148–56.
- Soodla P, Rajasaar H, Avi R, et al. Design and structure of the Estonian HIV Cohort Study (E-HIV). *Infect Dis (Lond)* 2015;47:772–9.
- Uusküla A, McNutt LA, Dehovitz J, Fischer K, Heimer R. High prevalence of blood-borne virus infections and high-risk behaviour among injecting drug users in Tallinn, Estonia. *Int J STD AIDS* 2007;18:41–6.
- Tallo T, Norder H, Tefanova V, et al. Genetic characterization of hepatitis C virus strains in Estonia: fluctuations in the predominating subtype with time. *J Med Virol* 2007;79:374–82.
- Zusinaite E, Krispin T, Raukas E, et al. Hepatitis C virus genotypes in Estonia. *Apmis* 2000;108:739–46.
- Galvin SR, Cohen MS. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:33–42.
- Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000;20:1–16.
- Dean M, Carrington M, Winkler C et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the *CCR5* structural gene. Hemophilia growth and development study, multicenter AIDS cohort study, multicenter hemophilia cohort study, San Francisco city cohort, ALIVE study. *Science* 1996;273:1856–62.
- Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the *CCR-5* chemokine receptor gene. *Nature* 1996;382:722–5.
- Mummidi S, Ahuja SS, McDaniel BL, Ahuja SK. The human CC chemokine receptor 5 (*CCR5*) gene. Multiple transcripts with 5'-end heterogeneity, dual promoter usage, and evidence for polymorphisms within the regulatory regions and noncoding exons. *J Biol Chem* 1997;272:30662–71.
- An P, Martin MP, Nelson GW, et al. Influence of *CCR5* promoter haplotypes on AIDS progression in African-Americans. *Aids* 2000;14:2117–22.
- An P, Nelson GW, Wang L, et al. Modulating influence on HIV/AIDS by interacting *RANTES* gene variants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:10002–7.
- Gonzalez E, Dhanda R, Bamshad M, et al. Global survey of genetic variation in *CCR5*, *RANTES*, and *MIP-1alpha*: impact on the epidemiology of the HIV-1 pandemic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:5199–204.
- Gonzalez E, Kulkarni H, Bolivar H, et al. The influence of *CCL3L1* gene-containing segmental duplications on HIV-1/AIDS susceptibility. *Science* 2005;307:1434–40.
- Rathore A, Chatterjee A, Sivarama P, Yamamoto N, Singhal PK, Dhole TN. Association of *RANTES* -403 G/A, -28 C/G and *m1.1* T/C polymorphism with HIV-1 transmission and progression among North Indians. *J Med Virol* 2008;80:1133–41.

24. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399–401.
25. Pasha HF, Radwan MI, Hagrass HA, Tantawy EA, Emara MH. Cytokines genes polymorphisms in chronic hepatitis C: impact on susceptibility to infection and response to therapy. *Cytokine* 2013;61:478–84.
26. Ramos JA, Silva R, Hoffmann L, et al. Association of IL-10, IL-4, and IL-28B gene polymorphisms with spontaneous clearance of hepatitis C virus in a population from Rio de Janeiro. *BMC Res Notes* 2012;5:508.
27. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461:798–801.
28. Uusküla A, Heimer R, Dehovitj J, Fischer K, McNutt LA. Surveillance of HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus in an estonian injection drug-using population: sensitivity and specificity of testing syringes for public health surveillance. *J Infect Dis* 2006;193:455–7.
29. Gonzalez E, Bamshad M, Sato N, et al. Race-specific HIV-1 disease-modifying effects associated with CCR5 haplotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:12004–9.
30. Grunhage F, Nattermann J, Gressner OA, et al. Lower copy numbers of the chemokine CCL3L1 gene in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010;52:153–9.
31. Mangano A, Gonzalez E, Dhanda R, et al. Concordance between the CC chemokine receptor 5 genetic determinants that alter risks of transmission and disease progression in children exposed perinatally to human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2001;183:1574–85.
32. Glas J, Torok HP, Simperl C, et al. The Delta 32 mutation of the chemokine-receptor 5 gene neither is correlated with chronic hepatitis C nor does it predict response to therapy with interferon-alpha and ribavirin. *Clin Immunol* 2003;108:46–50.
33. Poljak M, Seme K, Marin IJ, Babic DZ, Matcic M, Meglic J. Frequency of the 32-base pair deletion in the chemokine receptor CCR5 gene is not increased in hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2003;124:1558–60.
34. Ruiz-Ferrer M, Barroso N, Antinolo G, Aguilar-Reina J. Analysis of CCR5-Delta 32 and CCR2-V64I polymorphisms in a cohort of Spanish HCV patients using real-time polymerase chain reaction and fluorescence resonance energy transfer technologies. *J Viral Hepat* 2004;11:319–23.
35. Woitas RP, Ahlenstiel G, Iwan A, et al. Frequency of the HIV-protective CC chemokine receptor 5-Delta32/Delta32 genotype is increased in hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1721–8.
36. Manes S, Mira E, Gomez-Mouton C, et al. Membrane raft microdomains mediate front-rear polarity in migrating cells. *Embo J* 1999;18:6211–20.
37. Nguyen DH, Taub D. Cholesterol is essential for macrophage inflammatory protein 1 beta binding and conformational integrity of CC chemokine receptor 5. *Blood* 2002;99:4298–306.
38. Lechner F, Gruener NH, Urbani S, et al. CD8+ T lymphocyte responses are induced during acute hepatitis C virus infection but are not sustained. *Eur J Immunol* 2000;30:2479–87.
39. Woitas RP, Lechmann M, Jung G, Kaiser R, Sauerbruch T, Spengler U. CD30 induction and cytokine profiles in hepatitis C virus core-specific peripheral blood T lymphocytes. *J Immunol* 1997;159:1012–8.
40. Zeremski M, Petrovic LM, Talal AH. The role of chemokines as inflammatory mediators in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2007;14:675–87.
41. Lechner F, Wong DK, Dunbar PR, et al. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. *J Exp Med* 2000;191:1499–512.
42. Nattermann J, Nischalke HD, Feldmann G, Ahlenstiel G, Sauerbruch T, Spengler U. Binding of HCV E2 to CD81 induces RANTES secretion and internalization of CC chemokine receptor 5. *J Viral Hepat* 2004;11:519–26.
43. Soo HM, Garzino-Demo A, Hong W, et al. Expression of a full-length hepatitis C virus cDNA up-regulates the expression of CC chemokines MCP-1 and RANTES. *Virology* 2002;303:253–77.
44. Shostakovich-Koretskaya L, Catano G, Chykarenko ZA, et al. Combinatorial content of CCL3L and CCL4L gene copy numbers influence HIV-AIDS susceptibility in Ukrainian children. *Aids* 2009;23:679–88.
45. Meddows-Taylor S, Donninger SL, Paximadis M, et al. Reduced ability of newborns to produce CCL3 is associated with increased susceptibility to perinatal human immunodeficiency virus 1 transmission. *J Gen Virol* 2006;87:2055–65.
46. Townson JR, Barcellos LF, Nibbs RJ. Gene copy number regulates the production of the human chemokine CCL3-L1. *Eur J Immunol* 2002;32:3016–26.
47. Urban TJ, Weintrob AC, Fellay J, et al. CCL3L1 and HIV/AIDS susceptibility. *Nat Med* 2009;15:1110–2.
48. Castellino F, Huang AY, Altan-Bonnet G, Stoll S, Scheinecker C, Germain RN. Chemokines enhance immunity by guiding naive CD8+ T cells to sites of CD4+ T cell-dendritic cell interaction. *Nature* 2006;440:890–5.
49. Molon B, Gri G, Bettella M, et al. T cell costimulation by chemokine receptors. *Nat Immunol* 2005;6:465–71.
50. Dolan MJ, Kulkarni H, Camargo JF, et al. CCL3L1 and CCR5 influence cell-mediated immunity and affect HIV-AIDS pathogenesis via viral entry-independent mechanisms. *Nat Immunol* 2007;8:1324–36.

## LÜHIDALT

### Diklofenak ja etorikoksiib on osteoartroosi ravits teiste NSAIDidega võrreldes tõhusamad

Berni ülikooli uurijad analüüsisid aastatel 1980–2015 avaldatud osteoartroosiravi käsitlevate artiklite materjale. Eesmärk oli selgitada välja paratsetamooli ja erinevate mittesteroidsete ainete valu vähendav ja funktsiooni parandav mõju puusa- ja põlveliigese artroosiga haigetel. Kokku analüüsiti 74 uuringu materjale,

kus oli kokku käsitletud 58 556 haige ravitulemusi.

Nii paratsetamooli kui ka NSAIDide mõjusust sõltus selgelt annusest. Analüüsist järeldus, et paratsetamool oli annusest olenevate osteoartroosiga haigetele vähe efektiivne nii valu vähendamiseks kui ka funktsiooni parandamiseks. Kõige mõjusamaks osutusid diklofenak annuses 150 mg päevas ja etorikoksiib 60 mg päevas. Ka ibuprofeen 1200 mg päevas ja naprokseen 1000 mg päevas olid rahuldava efektiga. Kirjeldatud

ravimite päevase annuse suuren-damine olulist valu vähendavat või funktsiooni parandavat efekti ei andnud. Arvestades NSAIDide kõrvaltoimeid, soovivad autorid neid ravimeid määrata lühemaajaliste vahelduvate ravikuuridena, vältides pikemaajalist fikseeritud annustes manustamist.

### REFEREERITUD

Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet* published online 17 March, 2016. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30002-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30002-2).