# ХДХВ-ийн халдваргүй хүмүүсд CCR5 генийн полиморфизмыг илрүүлсэн дүн

*М.Баттөр[1], Андереас Валкер[3], Б.Даваадорж[1], Э.Гэрэлмаа[1], Г.Ануужин[1], Ө.Учрах[1], Г.Отгонжаргал[1], Г.Батбаатар[2], С.Цогтсайхан[2], Иорг Тимм[3], Ч.Баттогтох[1]*

*[1]АШУҮИС, Био-АС, Бичил амь судлал, Халдварын сэргийлэлт, хяналтын тэнхим*
*[2]АШУҮИС, Био-АС, Дархлаа судлалын тэнхим*
*[3]ХБНГУ-ийн Хенрих Хайнын Их сургууль, Вирус судлалын Институт*
*Цахим хаяг: battur@mnums.edu.mn, Утас: 99223877*

**Түлхүүр үг:**
CCR5
(C-C хемокин рецептор 5)
CCR5Δ32
(C-C хемокин рецептор 5 дельта 32)
HCV

**Товч утга.** Хүний Дархлал Хомсдолын Вирусийн (ХДХВ) gp41 уураг CCR5 ко-рецептортой холбогдсноор вирус эсийн дотогш нэвтрэн ордог. Хүн амын дунд CCR5 генийн мутацийн олон хувилбар тохиолддог бөгөөд эдгээрээс CCR5 Δ32 мутацтай бодгаль ХДХВ халдварт тэсвэртэй байдаг. Дэлхийн хүн амын дунд CCR5 Δ32 мутац Европ тивийн хүн амд их тохиолддог бол Ази тивийн хүн амд хамгийн бага хувьтай байдаг. Энэ судалгаанд насанд хүрсэн 90 хүн хамруулсан бөгөөд генийн мутацийг илрүүлэх шинжилгээг ХБНГУ-ын Хенрих Хайнийн Их Сургуулийн Вирус судлалын институтид хийсэн. Судалгааны ажлын үр дүнгээс харахад CCR5Δ32 мутаци 4.4% (4/90), R223Q мутаци 32.2% (29/90) байв. Монгол хүмүүсийн дунд CCR5Δ32 мутацийн тархалт ази тивийн хүн амын дундах тархалттай ойролцоо байна. Харин R223Q мутац харьцангуй өндөр байна.

**Үндсэлэл:** CCR5 рецептор нь (C-C хемокин рецептор 5) эсийн гадаргууд илэрдэг уураг бөгөөд трансмембраны 7 домайнаас бүрдэх ба макрофаг, моноцит, Т ба В зэрэг эсийн гадаргууд илэрдэг.[1,2] Хүний Дархлал Хомсдолын вирус (ХДХВ) нь CD4 Т эс болон макрофаг эсийн гадаргууд илрэх CCR5 ко-рецептортой холбогдон эсэд нэвтрэн ордог. ХДХВ-ийн халдварын явцад CCR5 генийн зарим мутацууд тухайлбал CCR5Δ32, CCR5-59653T, CCR5-59029, CCR5-m303 зэрэг мутацууд ХДХВ-ийн халдварын явцад нөлөөлдөг[1]. CCR5Δ32 мутацийн үед ХДХВ-ийн халдварт өртдөггүй болох нь тогтоосон. CCR5 генийн зогсох кодоны 32 хос суурь делецийн мутаци болсноор эсийн гадаргууд CCR5 рецептор илэрдэгүй. Үүний үр дүнд ХДХВ халдварт тэсвэртэй болдог. Хүн амын дундах CCR-5 Δ32 тархалт нь хойд Европт 15%, Кавказ төрхтөнд 10%, Африк Америкчуудад 19%, Ази төрхтөнд 1-12 хувьтай тохиолддог[3]. R223Q мутац CCR5 рецепторын нийлэгжилтэнд нөлөөлж эсийн гадаргууд нийлэгжих үйл явц удаашидаг.[4] Бусад архаг халдварууд тухайлбал HCV вирусийн архаг халдварын эмгэг жамд CCR5Δ32 мутацын нөлөөлөл буй эсэхийг үзэхэд CCR5Δ32 мутацтай хүмүүсд HCV вирусийн эдэгэрэлт CCR5Δ32 мутацгүй бүлгээс илүү байжээ.[6] Монгол хүмүүсийн дунд CCR5Δ32 мутацийг илрүүлсэн судалгааны ажил хомс байгаа тул бид энэ судалгааны ажлыг хийлээ.

**Зорилго:** Хүн амын дунд CCR5Δ32 генийн мутацийг илрүүлэх

**Зорилт:**
1. CCR5 генийн дарааллыг тогтоох
2. ХДХВ-ийн халдвар илрүүлэх

**Арга аргачлал:** Бил судалгаандаа нэг агшингийн загвараар Судалгаанд 18-с дээш насны 90 Монгол хүмүүсийг хамруулсан. Ёс зүйн таниулсан зөвшөөрлийн хуудсан дээр судалгаанд оролцогчоор гарын үсэг зуруулж, сайн дураар оролцохыг зөшөөрсний дараа шинжлэгдэхүүн авсан. Захын венийн судаснаас 3 мл цус авч CCR5 генийн мутац илрүүлэх шинжилээ болон ХДХВ халдвар илрүүлэх шинжилгээ хийсэн. CCR5 генийн мутац илрүүлэх шинжилгээг ХБНГУ-ын Хенрих Хайнийн Их сургуулийн Эрхтэн шилжүүлэн суулгах Лабораторид, ХДХВ халдвар илрүүлэх лабораторийн шинжилгээг Хенрих Хайнын Их

сургуулийн Вирус судлалын институтид хийсэн. ЭМЯны Анагаах Ухааны Ёс Зүйн хорооны зөвшөөрлийг (№79) үндэслэн гадаад орон руу сорьц тээвэрлэх журмын дагуу сорьцыг илгээсэн. ХДХВ-ийн халдварыг илрүүлэх шинжилгээг LIASON XL бүрэг автомат багаж дээр хийсэн. ХДХВ халдваргүй гарсан шинжлэгдэхүүнийг Хенрих Хайнийн их сургуулийн Эрхтэн шилжүүлэн суулах төвийн лаборатори руу илгээж, CCR5Δ32 мутацийг илрүүлсэн.

**Үр дүн:** Нийт 90 хүнд ХДХВ халдвар илрүүлэх шинжилгээ хийхэд халдвар илрээгүй. CCR5Δ32 мутаци 4.4%-тай (4/90), CCR5 генийн R223Q мутаци 32.2%-тай (29/90) илэрсэн. Хүний Цитомегаловирусийн халдварыг илрүүлэх зорилгоор CMV-Ig үзэхэд 100% эерэг байв.

**Хэлцэмж:** CCR5Δ32 генийн мутацийн тархалт Европ тивийн хүн амын дунд арваас дээш хувьтай илэрдэг[5.] Европ тивд CCR5Δ32 мутацийн тархалт бусад тивийн хүн амаас их байгаа шалтгааныг түүхэндэх халдварт өвчний дэгдэлттэй холбоотой гэсэн таамаглал дэвшүүлсэн байдаг. Үүнд:

1. 1370-1400 оны хооронд Европ тивийн хүн амын 40 хувь нь Хар тахал буюу тарваган тахлын улмаас нас барсан.
2. Европ тивд 400 жилийн турш 10 жилийн давтамжтай хар тахлын дэгдэлт болдог байсан.
3. 1347 оноос 1970 оны хооронд 620 жилийн турш 5 жил тутамд цагаан цэцэг өвчний дэгдэлт болдог байсан.

Дээрх халдварт өвчний дэгдэлтийн үед CCR5Δ32 генийн мутацтай хүмүүс амьд үлдэж, Европ тивийн хүн амын дунд энэ генийн тархалт өндөр байдаг гэсэн таамаглал байдаг. Гэвч тарваган тахал өвчний үүсгэгч Yersinia pestis эстэй холбогдоход CCR5 рецептортой хамааралгүй болохыг лаборторийн туршилтаар баталсан[7] боловч тахлын үеийн дархлааны хариу урвалд CCR5Δ32 мутацийн нөлөө байгаа эсэхийг тогтоосон судлагаа ховор байна. Ванг нарын (2003 он) судлаачдын хийсэн судалгаанд Монгол үндэстэнд CCR5Δ32 мутацийн тархалт 2.2% (3/131), Уйгар үндэстэнд 6.96%, Хан үндэстэнд 0.36%, Түвд 0%-тай байгааг тогтоосон[3]. Солонгосд хийсэн судлагаанд солонгос үндэсний дунд CCR5Δ32 мутац илрээгүй[8]. ХДХВ халдваргүй хүн амын дунд хийсэн судлагаанд CCR5Δ32 генийн давтамж Герман хүмүүсийн дунд 17.2%, Ливан үндэстэнд 2.5% тохиолддог байна.[5] Түүнчлэн R223Q мутаци Африк хүмүүст 0.7%, Энэтхэг хүмүүст 1.7% тай илэрсэн байна[4]. Ази тивийн хүн амд хийсэн судлагаануудтай харьцуулж үзэхэд Монгол үндэстний дунд CCR5 генийн зарим (R223Q ба CCR5Δ32) мутац өндөр байгаа нь магадгүй тарваган тахлын дэгдэлттэй холбоотой байж болох юм.

**Дүгнэлт:** Монгол хүмүүсийн дунд CCR5Δ32 мутацийн тархалт 4.4% тай байгаа нь Ази тивийн хүн амын дундах CCR5Δ32 мутацийн давтамжтай харьцуулахад харьцангуй өндөр байна. R223Q мутац 32.2%-тай (29/90) илэрсэн нь бусад орны хүн амын дундах тархалттай харьцуулахад өндөр байна.

**Ном зүй:**


1. *Zaitseva, M. et al. Expression and function of CCR5 and CXCR4 on human Langerhans cells and macrophages: implications for HIV primary infection. Nature medicine 3, 1369–1375 (1997).*
2. *Barmania F, Pepper MS. C-C chemokine receptor type five (CCR5): An emerging target for the control of HIV infection. Appl Transl Genom. 2013;2:3-16. Published 2013 May 26. doi:10.1016/j.atg.2013.05.004*
3. *Wang, Fu-Sheng*; Hong, Wei-Guo et.al.Population Survey of CCR5 Δ32, CCR5 m303, CCR2b 64I, and SDF1 3′A Allele Frequencies in Indigenous Chinese Healthy Individuals, and in HIV-1-Infected and HIV-1-Uninfected Individuals in HIV-1 Risk Groups, JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: February 1st, 2003 - Volume 32 - Issue 2 - p 124-130*
4. *Ronsard, L., Sood, V., Yousif, A.S. et al. Genetic Polymorphisms in the Open Reading Frame of the CCR5 gene From HIV-1 Seronegative and Seropositive Individuals From National Capital Regions of India. Sci Rep 9, 7594 (2019). https://doi.org/10.1038/s41598-019-44136-z*
5. *Ute V. Solloch, Kathrin Lang, Vinzenz Lange, Irina Böhme, Alexander H. Schmidt, Jürgen Sauter, Frequencies of gene variant CCR5-Δ32 in 87 countries based on next-generation sequencing of 1.3 million individuals sampled from 3 national DKMS donor centers, Human Immunology, Volume 78, Issues 11–12,2017, Pages 710-717, ISSN 0198-8859, https://doi.org/10.1016/j.humimm.2017.10.001.*
6. *Goulding C, Murphy A, MacDonald G, et al The CCR5-Δ32 mutation: impact on disease outcome in individuals with hepatitis C infection from a single source Gut 2005;54:1157-1161.*
7. *S R Duncan, S Scott2, C J Duncan: Reappraisal of the historical selective pressures for the CCR5-D32 mutation: J Med Genet 2005;42:205–208. doi: 10.1136/jmg.2004.025346*
8. *Sang Hoon Ahn Do Young Kim et.al Association of genetic variations in CCR5 and its ligand, RANTES with clearance of hepatitis B virus in Korea; Medical Journal of Virology; volume 78;Issue 12 https://doi.org/10.1002/jmv.20739*

# Genetic Polymorphism of CCR5 gene from HIV seronegative group of Mongolia

*Battur M[1], Andereas Walker[3], Davaadorj B[1], Gerelmaa E[1], Anuujin G[1], Uchrah U[1],. Otgonjargal G[1], Batbaata G[2], Tsogtsaikhan S[2], Iorg Timm3, Battogtokh Ch[1]*

*[1]MNUMS, School of Biomedical, Department of Microbiolog and Infection control*
*[2]MNUMS, School of Biomedical, Department of Immunolog*
*[3]The University of Heinrich Heine, Institute of Virology*
*Email: battur@mnums.edu.mn, Tel: 99223877*

**Introduction:** The HIV gp41 protein binds to the CCR5 co-receptor8 allowing the virus to enter the cell. Mutation in the CCR5 gene are common in the population, of which individuals with the CCR5Δ32 mutation more resistant to HIV. Among the world's population, the CCR5Δ32 mutation is most common in Europe and the lowest in Asia. Methods: The study involved 90 people and tested for genetic mutations at the Institute of Virology at Heinrich Heine University in Germany.
**Result:** The result of study showed that the CCR5Δ32 mutation was 4.4% (4/90) and the R223Q mutation was 32.2% (29/90).
**Conclusion:** The prevalence of CCR5 Δ32 and R223Q mutations in Mongolians is higher to than in Asian population.

**Key word:** CCR5 (C-C chemokine receptor-5), CCR5Δ32(C-C chemokine receptor – delta 32), HCV