

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
Кафедра інфекційних хвороб

**ГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ ПРОГНОЗУВАННЯ  
РИЗИКУ ТРАНСМІСІЇ ТА  
ПРОГРЕСУВАННЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ВІЛ  
ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ**

Шостакович-Корецька Л.Р.,  
Чикаренко З.О.,  
Будаєва І.В.,  
Лопатенко Г.А.  
Миколайчук М.М.,

Дніпропетровськ 2014

# АКТУАЛЬНІСТЬ

## перинатальної ВІЛ інфекції у дітей

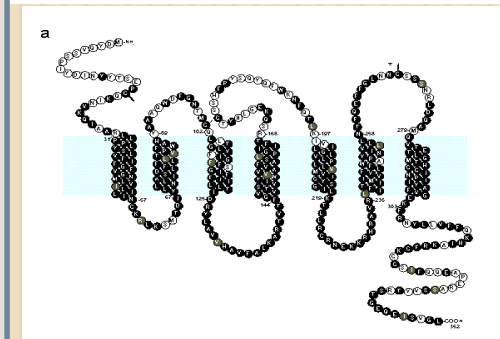
• Поширеність ВІЛ інфекції серед вагітних жінок (1,08% в Дніпропетровському регіоні та 0,51% в середньому по Україні) підвищує ризик інфікування найбільш уразливого контингенту – дітей. Серед ВІЛ інфікованих дітей близько 20% ризикують розвитком швидкого прогресування ВІЛ.

• На ранніх етапах розвитку та перебігу ВІЛ інфекції головну роль в імунопатогенезі хвороби грають генетичні фактори людини, в той час як на більш пізніх етапах все більша роль належить вірусологічним факторам [Gonzalez E. et al., 2005]

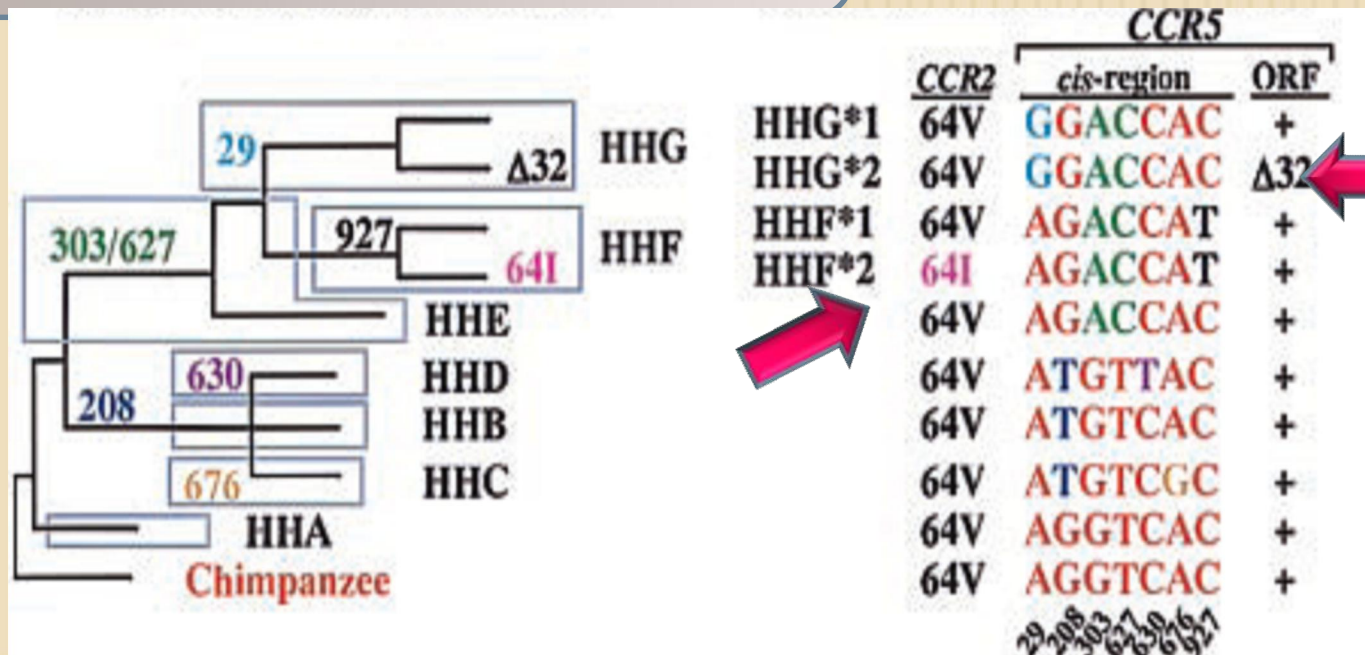
• Розуміння факторів природної резистентності дозволить оптимізувати профілактику трансмісії ВІЛ, спостереження та лікування ВІЛ інфікованих дітей та в подальшому створить умови для розробки ефективних вакцин

# Класифікація галотипів гену корецептору CCR5

- Трансмембранний протеїн, 7 доменів
- Забезпечує злиття gp120 М-тропних штамів ВІЛ з рецептором CD4
- Характерна висока ступень поліморфізма (за рахунок SNP)
- Ген розташований на хромосомі 3 (p21.3-p24)

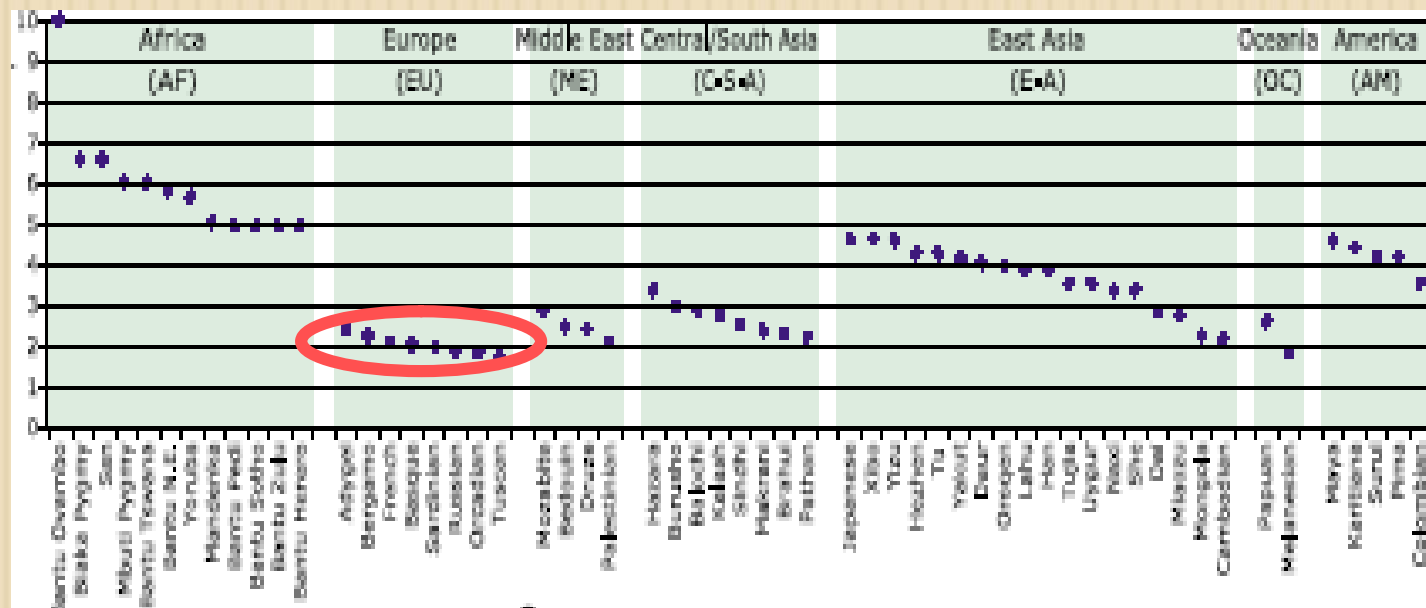


Alkhatib G. et al., JBC, 1997



# Розподіл числа копій CCL3L1 в залежності від раси

- Запобігає з'явненню комплексу CD4 і CCR5 з білком gp120 ВІЛ
- Ген розташований на 17q12 хромосомі
- Характерні повторні копії гену
- С підвищенням числа копій гену зростає концентрація білку ліганду CCL3L1



# Схема когорти дітей та матерів

ВІЛ інфіковані діти - 186

Без ППТ – 131  
(70%)

З ППТ – 55  
(30%)

ВІЛ неінфіковані діти – 121

Без ППТ – 44  
(36%)

З ППТ – 77 (64%)

ВІЛ інфіковані матері- 120

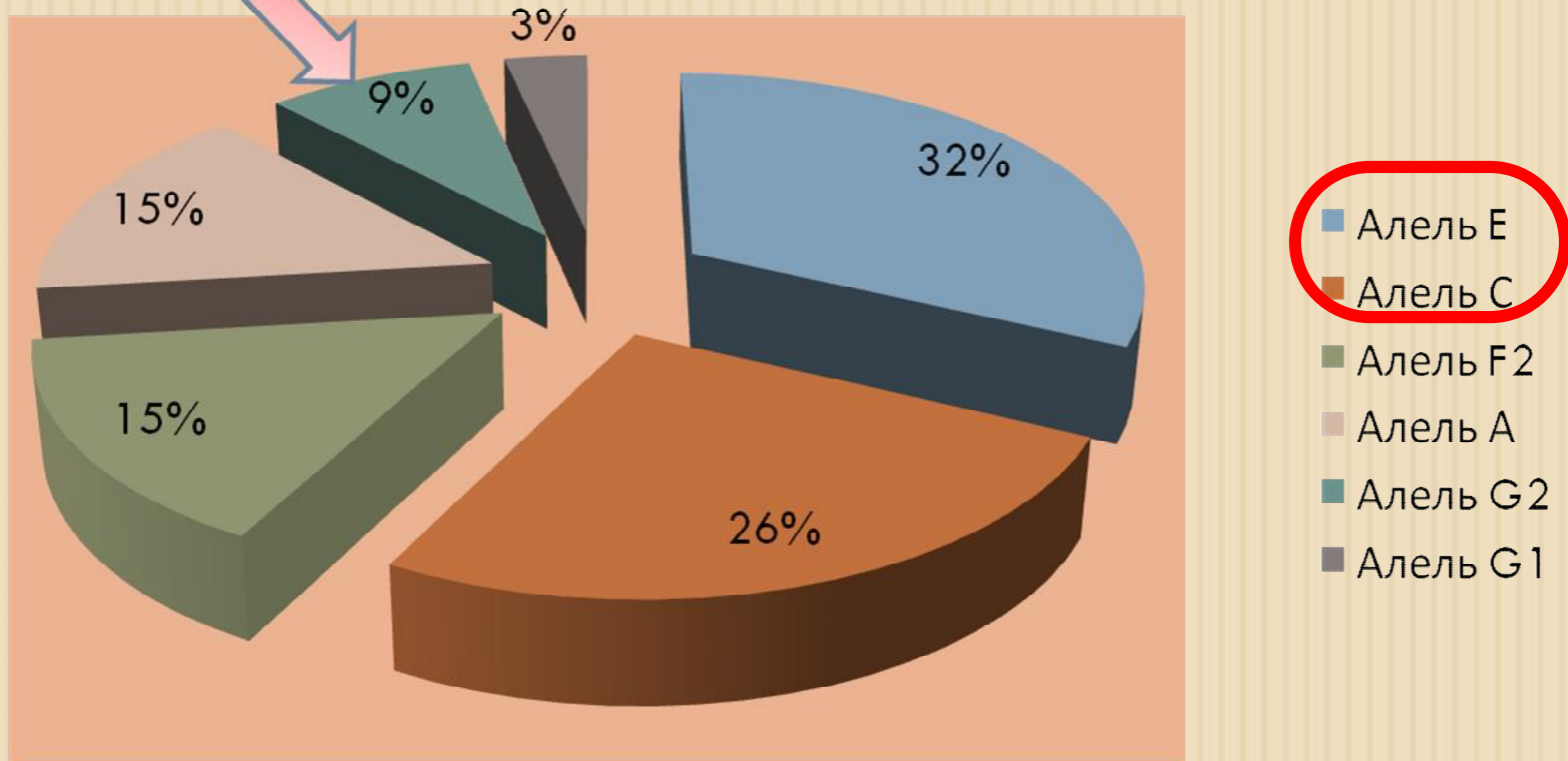
**Загалом 427 пацієнтів**

ППТ – профілактика перинатальної трансмісії

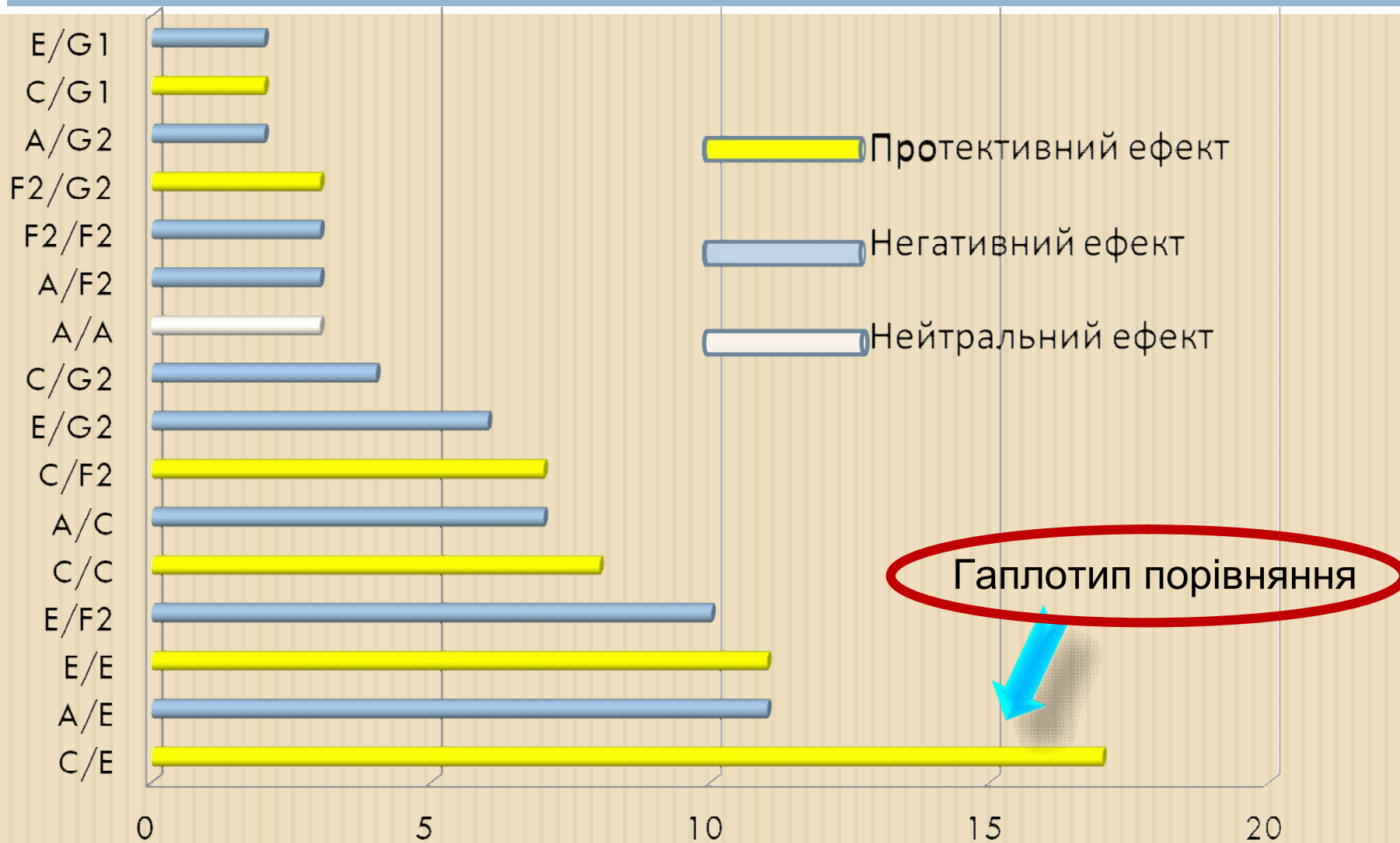
Дослідження проводилось за підтримкою гранту Фонду цивільних досліджень та розвитку США у співробітництві з Лабораторією генетичних досліджень Університету Техаса в Сан Антоніо, США

# Частотний аналіз окремих алелів гену CCR5 в когорті дослідження

Δ-32 мутація



# Частотний аналіз гаплотипів CCR5 в когорті дослідження (%)



# Вплив поліморфізму гаплотипів гену CCR5 дітей на ризик перинатального інфікування (в порівнянні з гаплотипом С/Е)

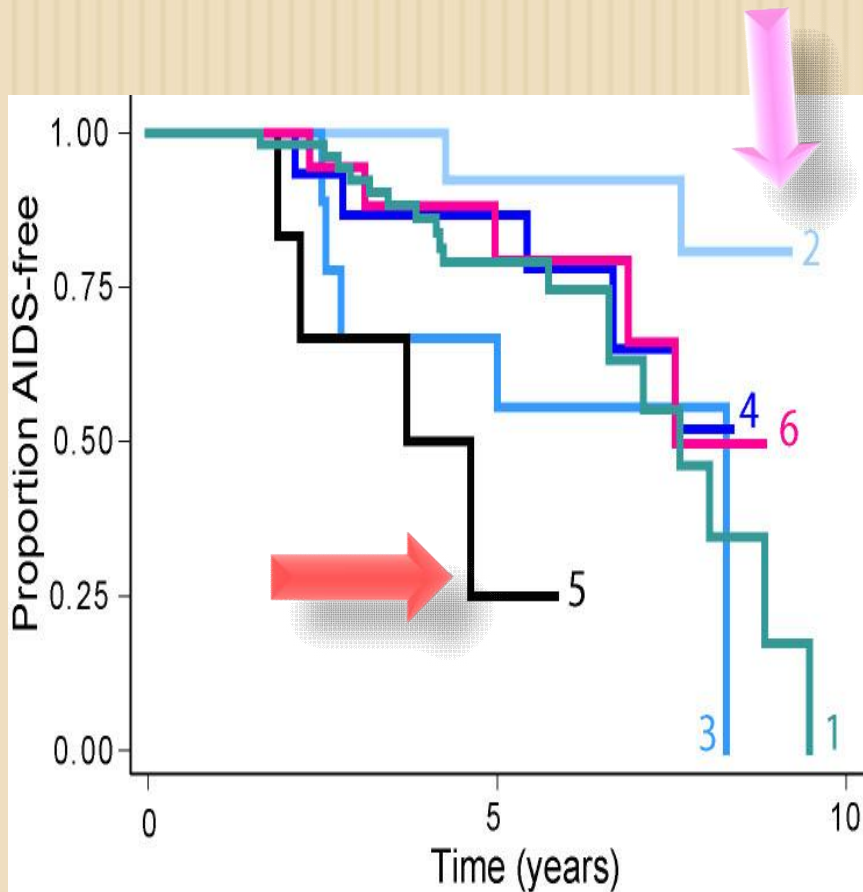
Гаплотип	Відносний ризик	p	95% Довірчий інтервал	
C/C	1,206452	0,665	0,5156884	2,82249
E/E	1,016129	0,968	0,46897	2,201672
A/E	1,729839	0,175	0,7830641	3,821324
A/C	2,66129	0,045	1,023799	6,917831
E/F2	2,040323	0,101	0,8695242	4,787579
C/G2	2,341935	0,152	0,7303096	7,51005
A/F2	2,129032	0,253	0,5822722	7,784639
E/G2	2,43318	0,086	0,8822371	6,710627
E/G1	6,387097	0,094	0,7270624	56,10936
F2/G2	0,8516129	0,822	0,2093333	3,464544



# Вплив поліморфізму гаплотипів гену CCR5 матерів на ризик перинатального інфікування (в порівнянні з гаплотипом С/Е)

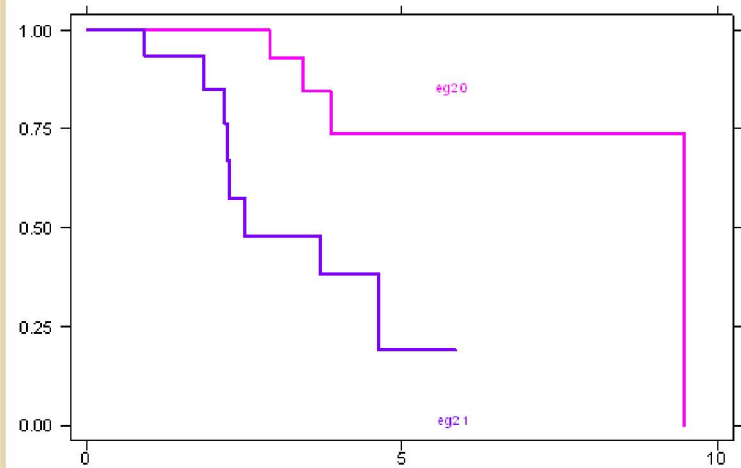
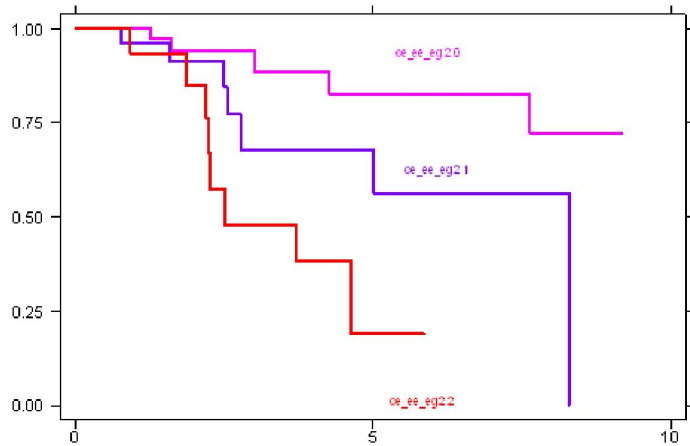
Гаплотип	Відносний ризик	p	95% Довірчий інтервал	
C/C	1,75	0,587	0,2327391	13,15851
E/E	1,555556	0,611	0,2836454	8,530908
A/E	9,333333	0,033	1,193455	72,99069
A/C	2,333333	0,486	0,2156647	25,24495
E/F2	1,75	0,587	0,2327391	13,15851
C/G2	7	0,148	0,5012728	97,75117
A/F2	4,666667	0,164	0,5326496	40,88574
E/G2	2,916667	0,266	0,4422835	19,23414

# Вплив гаплотипів CCR5 на ризик прогресування ВІЛ у дітей

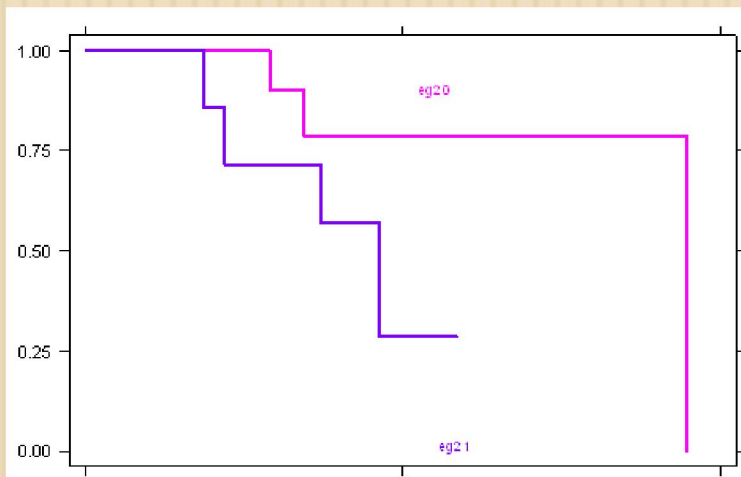
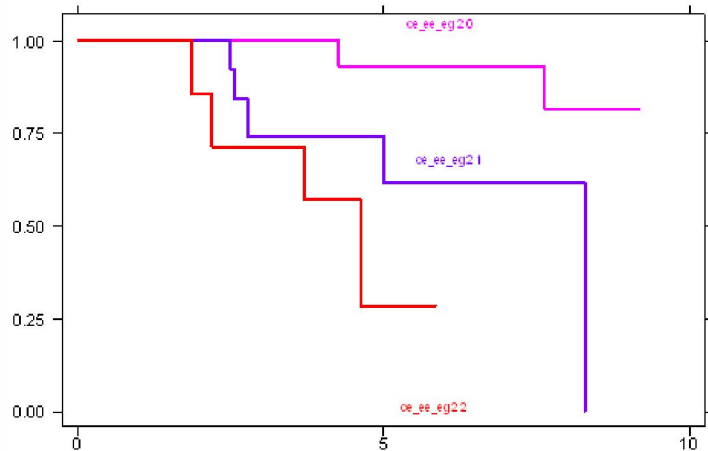


	n	RH	95% CI	P
1 — Non-E	56	1.00		
2 — E/C	16	0.20	0.04 - 0.90	0.037
3 — E/E	10	1.74	0.63 - 4.77	0.276
4 — E/F*2	17	0.76	0.27 - 2.09	0.600
5 — E/G*2	6	4.20	1.37 - 12.81	0.012
6 — E/A, E/D, E/F*1, E/G*1	18	0.74	0.27 - 2.04	0.568

# Вплив гаплотипів CCR5 на ризик прогресування ВІЛ у дітей

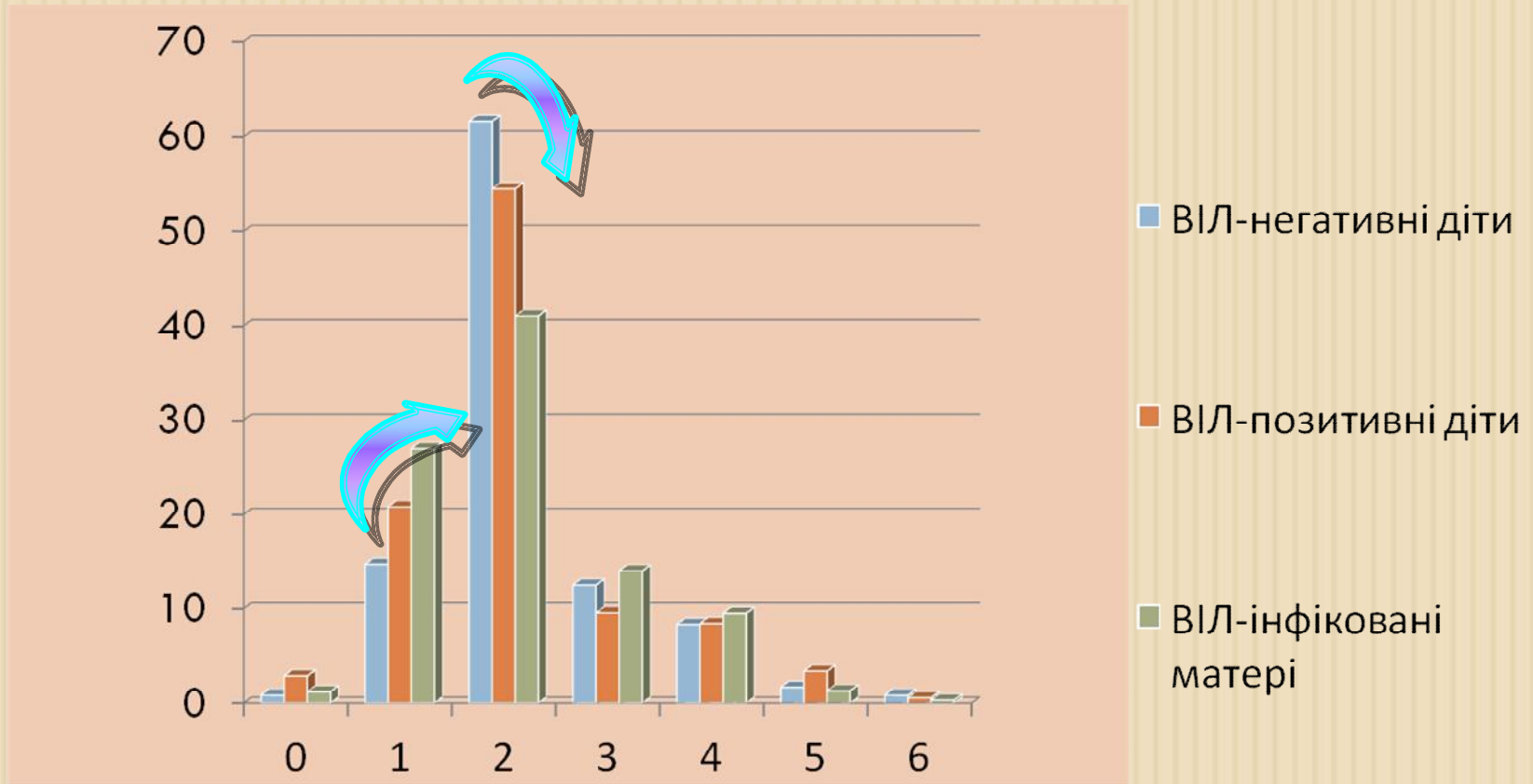


Без урахування перинатальної профілактики



З урахуванням перинатальної профілактики

# Розподіл числа копій ССL3L1 у дітей та матерів когорти (%)



# Залежність ризику інфікування від числа копій гену CCL3L1 у дітей

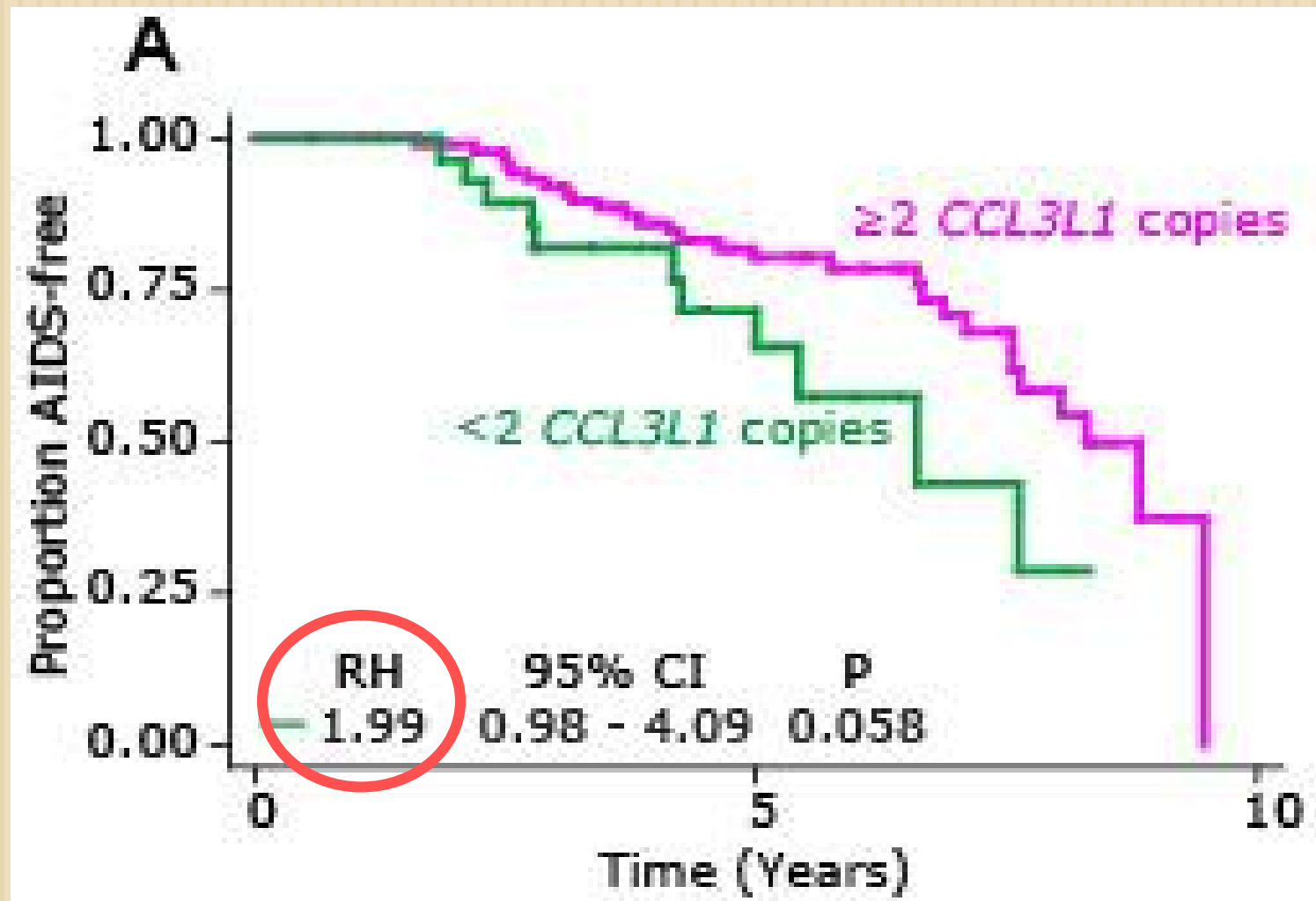
Відносний ризик інфікування



# Вплив числа копій CCL3L1 на ризик перинатальної трансмісії ВІЛ

Число копій гену CCL3L1		% ВІЛ інфікованих	Відносний ризик	Довірчий інтервал	P
Діти	Матері	С врахуванням перинатальної профілактиці			
$\geq 2$	$\geq 2$	49	1,0	---	---
$< 2$	$\geq 2$	52	1,84	0,42-8,08	0,42
$\geq 2$	$< 2$	58	1,30	0,34-5,01	0,70
$< 2$	$< 2$	92	12,9	1,41-118,2	0,02

# Вплив числа копій CCL3L1 на ризик прогресування ВІЛ у дітей



# Висновки

❖ Ризик несприятливого перебігу перинатальної ВІЛ інфекції у дітей підвищувався в 7 разів при наявності у дітей гаплотипу E/E в порівнянні з дітьми з найбільш розповсюдженим гаплотипом C/E; наявність у дітей гаплотипу E/G2, який включає проєктивну алель з мутацією  $\Delta$ -32, підвищувала ризик несприятливого перебігу в 16,6 разів, що підтверджує необхідність дослідження не окремих алелів, але їх поєднання в гаплотипах.

❖ Наявність у дітей та матерів протективних гаплотипів гену корецептора CCR5 (C/E, E/E та F2/G2) зменшує ризик перинатальної трансмісії ВІЛ інфекції на 25%, 24% та 35% відповідно, в той час як наявність гаплотипів з негативним впливом (E/G2, A/C та E/G1) підвищує ризик інфікування в 2,4 рази, в 2,6 разів та в 6,4 разів відповідно.



# Висновки

- ❖ Зменшення числа копій гену ліганду CCL3L1 дітей менше ніж середнього в популяції ( $<2$ ) підвищувало ризик перинатального інфікування в 1,95 разів; зменшення числа копій гену матерів менш двох підвищувало ризик трансмісії в 2,5 разів. При наявності менше двох копій гену CCL3L1 як у матерів, так й у дітей спостерігався кумулятивний ефект – ризик інфікування дитини зростав в 12,9 разів.
- ❖ Наявність менше двох копій гену ліганду CCL3L1 у дітей з перинатальним інфікуванням підвищувала ризик несприятливого перебігу ВІЛ інфекції в 2,1 разів.

Дякую за увагу!

