

Povijesni, demografski i genetički dokazi upućuju da je vrlo smrtonosna epidemija u XV. stoljeću povećala učestalost mutacije CCR5 Δ 32 u otočnim izolatima u Hrvatskoj

Zrinka Biloglav, Lina Zgaga, Mladen Smoljanović, Caroline Hayward, Ozren Polašek, Ivana Kolčić, Veronique Vitart, Tatijana Zemunik, Vesna Boraska, Vesela Torlak, Rosanda Mulić, Darko Ropac, Ivica Grković, Diana Rudan, Smiljana Ristić, Maja Barbalić, Harry Campbell, Alan F. Wright, Igor Rudan

Cilj Odrediti učestalost gubitka baznog para na CCR5 (CCR5 Δ 32), za koji je pokazano da utječe na otpornost na zarazu HIV-om u homozigotnom obliku, u 10 izoliranih otočnih zajednica u Dalmaciji, Hrvatska, s različitim izloženošću epidemijama u srednjem vijeku i poslije.

Postupci Godine 2002. uzeli smo uzorke 100 nasumično izabranih pojedinaca iz svake od 10 izoliranih zajednica na 5 hrvatskih otoka (Susak, Rab, Vis, Lastovo i Mljet) i prikupili njihovu DNA. U svim zajednicama postojala je visoka razina 3-generacijske endogamije (uglavnom između 90% i 98%), što upućuje na ograničen genetski tijek. Prema povijesnim dokazima, tako je bilo i u prošlih nekoliko stoljeća. Pet od tih zajednica bilo je pogođeno epidemijom nepoznata uzroka u razdoblju 1449.-1456. sa stopom smrtnosti od preko 70%, dok je ostalih 5 zajednica bilo pošteđeno. Genotipiziranje gena CCR5 izvedeno je s pomoću polimerazne lančane reakcije s primerima postraničnog područja na kojemu se nalazi gubitak 32-bp.

Rezultati Učestalost CCR5 Δ 32 mutacije u 5 sela pogođenih epidemijom kretala se u rasponu između 6,1% i 10,0%, dok se u 5 sela koja nisu bila pogođena kretala između 1,0% i 3,8%. Mutacija Δ 32 pronađena je u 71 od 916 alela među ispitanicima iz pogođenih sela (7,5%), te u 24 od 968 alela među ispitanicima iz sela koja nisu bila pogođena (2,5%, $\chi^2=27,3$, $P<10^{-6}$). Prijašnje istraživanje na 303 nasumično odabrana davatelja krvi pokazalo je da je učestalost gubitka CCR5 32 bp u općoj populaciji 7.1%. Razlika je postala značajna nakon što smo napravili ispravak za populacijsku strukturu uz pomoć računalnih programa STRAT i STRUCTURE i genomskoga kontrolnog testa kako bismo potvrdili da rezultati ne proistječu iz razlika u drugim genima.

Zaključak Naši rezultati i povijesni dokazi pokazuju da je epidemija iz sredine XV. stoljeća mogla djelovati kao selekcijski tlak za mutaciju CCR5 Δ 32. Opisani simptomi ne upućuju na bubonsku kugu koju uzrokuje *Yersinia Pestis* nego na nepoznatu i veoma smrtonosnu bolest s dugim razdobljem inkubacije, koje je uzrokovalo ponavljanje epidemije.