

**mgr Kaja Mielczak**

## **Użycie modeli molekularnych dla nadzoru nad lekoopornością i przewidywania rozwoju sieci transmisji HIV i HCV**

### **STRESZCZENIE**

#### **1.1. Wstęp**

Za epidemię wirusa HIV w Polsce odpowiada głównie subtyp B, jednak w ostatnich latach obserwuje się zmianę w rozkładzie subtypów, z tendencją wzrostową częstości sub-subtypu A6, co w dużej mierze wynika z migracji z Europy Wschodniej. Ponadto ważnym zagadnieniem pozostaje lekooporność, który jest zarówno przyczyną, jak i konsekwencją niepowodzenia terapii przeciwwirusowej. Aktualnie brakuje danych dotyczących częstości mutacji związanych z opornością na najnowsze leki antyretrowirusowe, obejmujących dużą kohortę pacjentów dotychczas nieleczonych oraz poddanych leczeniu. Celem pracy była ocena częstości mutacji związanych z lekoopornością oraz innych czynników mogących potencjalnie przyczyniać się do niepowodzenia wirusologicznego nowych leków stosowanych w leczeniu zakażenia wirusem HIV-1: dorawiryny, długodziałającego kabotegrawiru i ryłpiwiryny oraz inhibitorów integrazy.

#### **1.2. Materiały i metody**

Grupa badana obejmowała osoby żyjące z wirusem HIV-1, dotychczas nieleczone antyretrowirusowo oraz pacjentów uprzednio leczonych. Materiał do badań stanowiła krew, z której wyizolowano HIV RNA za pomocą komercyjnych zestawów do izolacji. Następnie przeprowadzono sekwencjonowanie regionu proteazy, odwrotnej transkryptazy oraz integrazy wykorzystując dostępne zestawy komercyjne. W wyniku sekwencjonowania metodą Sangera uzyskano sekwencje PR/RT oraz INT, które poddano dalszej analizie. Internetowe algorytmy pozwoliły na określenie subtypu, natomiast do oceny lekooporności wykorzystano narzędzie Stanford HIV Drug Resistance Database. Klastrowanie mutacji związanych z opornością na leki oraz potwierdzenie subtypów wykonano przy użyciu analiz filogenetycznych. Uzyskane dane poddano analizie statystycznej.

#### **1.3. Wyniki**

Mutacje związane z opornością na dorawirynę były rzadko obserwowane u badanych pacjentów (1,6%). Wśród osób, które nie rozpoczęły leczenia antyretrowirusowego, 99,3% wykazywało pełną wrażliwość na DOR, podczas gdy u pacjentów leczonych było to 90,5%. W obu grupach badanych zanotowano niższą częstość oporności na dorawirynę w odniesieniu

do innych leków NNRTI. W przypadku długodziałającej terapii kabotegrawirem i ryłpiwiryną obecność pojedynczego czynnika związanego z jej potencjalnym niepowodzeniem (sub-subtyp A1/A6 lub CAB/RPV RAMs) była powszechna (~ 20,0% badanych), jednak kombinacja kilku czynników predysponująca do niepowodzenia terapii występowała rzadko (0,5% pacjentów). Mutacje związane z opornością na inhibitory integrazy obserwowano u 15,3% pacjentów, którzy nie byli dotychczas leczeni antyretrowirusowo, jednak kluczowe mutacje, które w znaczącym stopniu wpływają na lekooporność, występowały jedynie u 0,5% badanych. Analiza częstości mutacji (głównie mniejszościowych) na przestrzeni lat wykazała zauważalną tendencję spadkową, zwłaszcza w grupie zakażeń drogą heteroseksualną, ponadto nie obserwowano klastrowania się mutacji. Dodatkowo, w ostatnich latach zaobserwowano systematyczny wzrost częstości sub-subtypu A6.

#### **1.4. Wnioski**

Mutacje związane z opornością na dorawirynę występowały rzadko oraz były mniej powszechne w porównaniu do wariantów związanych z opornością na inne NNRTI. Dzięki korzystnemu profilowi oporności oraz wysokiej barierze genetycznej dorawiryna pozostaje atrakcyjną opcją terapeutyczną.

Obecność pojedynczego czynnika związanego z niepowodzeniem leczenia długodziałającej terapii kabotegrawirem i ryłpiwiryną jest powszechna, jednak ze względu na rzadkie występowanie czynników w kombinacji, ryzyko niepowodzenia wirusologicznego terapii CAB/RPV jest niskie.

Pomimo zmieniającego się rozkładu subtypów, kluczowe mutacje związane z opornością na INSTI pozostają rzadkie, a częstość mniejszościowych mutacji wykazuje tendencję spadkową, nie obserwuje się również znaczącego klastrowania mutacji. Biorąc jednak pod uwagę wysoką częstość występowania wariantu A6 w Polsce, monitorowanie wzorców molekularnych pozostaje kluczowe z perspektywy optymalnego wykorzystania inhibitorów integrazy, zwłaszcza przy rozszerzonym wdrażaniu długodziałającego kabotegrawiru.