

ROZPRAWA DOKTORSKA

**Ocena wpływu ludzkiego antygeny leukocytarnego HLA – B5701 na
progresję zakażenia HIV – 1 i odpowiedź na leczenie antyretrowirusowe.**

Promotor:

Dr hab. n. med. Justyna D. Kowalska

Warszawski Uniwersytet Medyczny

II Wydział Lekarski

Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych

Promotor pomocniczy:

Dr n. biol. Agnieszka Pawełczyk

Warszawski Uniwersytet Medyczny

II Wydział Lekarski

Zakład Immunopatologii Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych

Autor:

Małgorzata Hackiewicz

Warszawski Uniwersytet Medyczny

II Wydział Lekarski

Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych

Warszawa, 2018

Streszczenie

Streszczenie w języku polskim

Zakażenie HIV-1 po raz pierwszy u człowieka zostało rozpoznane w 1981 roku w Stanach Zjednoczonych Ameryki. W Polsce pierwsze zakażenie HIV-1 odnotowano w 1986 roku. Pomimo upływu lat immunologia zakażenia HIV nie jest do końca poznana, głównie ze względu na zmienność genetyczną gospodarza oraz samego wirusa. Miedzy innymi obecność antygeny HLA B5701 stanowi czynnik modyfikujący przebieg zakażenia.

W niniejszej pracy analizowano próbki pochodzące od pacjentów z rozpoznaniem zakażeniem HIV-1, objęci opieką specjalistyczną w Poradni Profilaktyczno-Lecniczej, u których rutynowo oznaczany jest antygen HLA B5701 w celu oceny ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości na abakawir. Analizowano zależność pomiędzy występowaniem antygeny HLA B-5701, a dynamiką poziomu HIV RNA i liczbą limfocytów CD4+ i CD8+ w surowicy krwi pacjenta. Dodatkowo wykonano analizę czasu od włączenia leczenia antyretrowirusowego do osiągnięcia poziomu HIV RNA <50 kopii/ml, do której włączono pacjentów z oznaczonym antygenem HLA B5701 oraz rozpoczętym w czasie dalszej obserwacji leczeniem antyretrowirusowym. W grupie zbadanych 1133 osób, częstość HLA B wynosiła 4,5%. Wyniki oznaczeń HIV RNA (pierwszego, set-point i oznaczenie po osiągnięciu set-point) były niższe w grupie HLA B5701 dodatniej, a różnica w pierwszym oznaczeniu i poziomie set-point była istotna statystycznie. Liczba limfocytów CD4+ była istotnie statystycznie wyższa w grupie HLA B5701 dodatniej, z kolei liczba limfocytów CD8+ była istotnie statystycznie niższa. Czas potrzebny do osiągnięcia niewykrywalnego poziomu HIV RNA po włączeniu leczenia antyretrowirusowego był istotnie statystycznie krótszy w grupie HLA B5701 dodatniej.

Wyniki przeprowadzonych badań, znajdujące potwierdzenie w innych pracach wskazują, że opisywany antygen jest niezależnym czynnikiem predysponującym do wolniejszej progresji choroby, wyrażonej przez niższy poziom HIV RNA w czasie jej rozpoznania, niższy set-point oraz wyższą liczbę limfocytów CD4+. Wykazano wpływ obecności antygeny HLA B5701 na skuteczność terapii ARV, wyrażoną obniżeniem wirerii HIV, poniżej poziomu wykrywalności HIV RNA. Obserwacja dotycząca krótszego czasu potrzebnego do sukcesu terapeutycznego, powinna być wzięta pod uwagę na przykład przy

badaniach klinicznych, w których punktem końcowym jest nie tylko odsetek skutecznie leczonych pacjentów ale także czas do osiągnięcia tej skuteczności.

Zmienność w odpowiedzi immunologicznej na zakażenie HIV uwarunkowana między innymi odmiennością genetyczną zarówno gospodarza jak i patogenu, wciąż stanowi istotną przeszkodę w opracowaniu metody całkowitej eradykacji wirusa z organizmu osoby zakażonej. Dalsze badania nad przebiegiem zakażenia u osób z odmiennymi wariantami genetycznymi HIV stanowią istotną przesłankę do kontynuacji badań w zakresie terapii HIV oraz strategii eradykacyjnych.

Streszczenie w języku angielskim

For the first time, HIV-1 infection in humans was diagnosed in 1981 in the United States of America. In Poland, the first HIV-1 infection was recorded in 1986. Despite the passage of years, the course of HIV infection is not fully understood, mainly due to the genetic variability of the host and the virus itself. Among other things, the presence of HLA B5701 antigen is a factor modifying the course of infection. This study analyzed patients with HIV-1 infection who were under specialist care in HIV Out Patients and have routinely the H57 B5701 antigen labeled to assess the risk of hypersensitivity reactions to abacavir. The relationship between the occurrence of HLA B-5701 antigen and the dynamics of HIV RNA level and the number of CD4+ and CD8+ lymphocytes in the patient's serum was analyzed. In addition, a time analysis was performed from the inclusion of antiretroviral treatment till reaching HIV RNA levels <50 copies / ml, which included patients who had the designated HLA B5701 antigen and during the follow-up they started antiretroviral treatment. In the group of 1133 examined, the frequency of HLA B was 4.5%. The determinations of HIV RNA (first, set-point and designation after reaching set-point) were lower in the HLA group B5701 positive, the difference in the first determination and the level of set-point was statistically significant. The number of CD4+ lymphocytes was statistically significantly higher in the HLA B5701 positive group, whereas the CD8+ cell count was statistically significantly lower in the positive group. The time required to achieve undetectable levels of HIV RNA after the inclusion of antiretroviral therapy was significantly shorter in the HLA B5701 positive group. As shown in this paper, and according to the studies carried out so far, this antigen is an independent predisposing factor for slower disease progression expressed by a lower level of HIV RNA at the time of disease diagnosis, a lower set-point and a higher lymphocytes CD4+ count at the time the infection is diagnosed. However, an important and original discovery of this work is the demonstration of the effect of the presence of H57 B5701 antigen on the time necessary to achieve undetectable levels of HIV RNA after initiation of ARV therapy.

Observation regarding the shorter time needed for therapeutic success should be taken into account, for example, in clinical trials where the end point is not only the percentage of effectively treated patients but also the time to achieve this effectiveness. Variability in the immune response to HIV infection conditioned inter alia by genetic diversity of both the host

and pathogen, still constitutes a significant obstacle to the development of a method of complete eradication of the virus from the infected person. Further research into the course of infection in people with different genetic variants may lead to further clinically significant discoveries in the field of HIV therapy and eradication strategies.