



**UNIwersYTET MEDYCZNY**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Karolina Jurkowska

**Przydatność wybranych parametrów w ocenie chorób  
współistniejących oraz terapii antyretrowirusowej  
u osób zakażonych HIV**

Rozprawa doktorska w oparciu o monotematyczny cykl publikacji w dziedzinie nauk  
medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

**Promotor:**

**prof. dr hab. n. farm. Agnieszka Piwowar**

**Promotor pomocniczy:**

**dr n. farm. Beata Szymańska**

Katedra i Zakład Toksykologii

Wrocław 2022

## 1. STRESZCZENIE

Około 37,7 miliona osób na świecie zakażonych jest ludzkim wirusem upośledzenia odporności (*ang. human immunodeficiency virus*, HIV). W 2020 r. rozpoznano 1,5 mln nowych zakażeń, a około 680 tysięcy osób zmarło z powodu chorób związanych z zespołem nabytego niedoboru odporności (*ang. acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS). Dzięki znacznemu postępowi w terapii, infekcja wirusem HIV stała się chorobą przewlekłą, a długość życia osób zakażonych jest obecnie zbliżona do średniej długości życia w populacji ogólnej. Obserwuje się także znacząco zmniejszoną śmiertelność z powodu AIDS. Konieczność stałego stosowania leków w skojarzonej terapii antyretrowirusowej (*ang. combined antiretroviral therapy*, cART), związana jest jednak ze zwiększonym rozwojem towarzyszących zaburzeń metabolicznych i większym ryzykiem występowania m.in. cukrzycy typu 2, insulinooporności, chorób nerek czy chorób sercowo-naczyniowych. Zaburzenia metaboliczne dotyczą około 90% pacjentów zakażonych HIV powyżej 50 roku życia, długotrwale leczonych antyretrowirusowo. Mimo powszechności tego problemu, brak jest kompleksowych badań wieloprofilowych dotyczących rozwoju powyższych zaburzeń w przebiegu zakażenia HIV, co stało się obiektem moich badań.

Celem pracy była ocena wpływu zakażenia HIV oraz skojarzonej terapii antyretrowirusowej cART na zmiany stężeń wybranych parametrów w osoczu osób zakażonych HIV (mężczyźni) w odniesieniu do osób niezakażonych. U osób zakażonych HIV pomiaru stężeń tych parametrów przeprowadzono dwukrotnie: przed zastosowaniem określonej terapii cART, dla oceny wpływu samego zakażenia HIV na zmiany stężeń powyższych parametrów, oraz po rocznym okresie leczenia antyretrowirusowego. Oceniono zależność zmian stężenia badanych parametrów w aspekcie zastosowanego schematu terapeutycznego oraz miana replikacji wirusa HIV RNA i liczby limfocytów T CD4+ i CD8+ u tych osób.

W toku przeprowadzonych badań oceniono stężenia 15 nieoznaczanych rutynowo parametrów laboratoryjnych, które pogrupowano w 3 panele diagnostyczne, związane z regulacją gospodarki węglowodanowej, lipidowej, rozwojem stanu zapalnego oraz odpowiedzi układu immunologicznego w przebiegu zakażenia HIV. Dostępne dane z piśmiennictwa wskazują na potencjalną rolę tych parametrów w patogenezie i rozwoju chorób współistniejących związanych z HIV. Badanymi parametrami związanymi z zaburzeniami metabolicznymi były: sirtuina 1 (SIRT1), sirtuina 3 (SIRT3), sirtuina 6 (SIRT6), peptyd glukagonopodobny 1 (GLP-1), dipeptydylopeptydaza 4 (DPP4), peptyd YY (PYY), miostatyna (MSTN) i iryzyna (IRS). Parametrami związanymi z rozwojem stanu zapalnego oraz z odpowiedzią układu immunologicznego były: fetuina A (FETU-A), czynnik pochodzenia stromalnego 1 (SDF-1), chemokina RANTES, pentraksyna 3 (PTX3), interleukina 4 (IL-4), interleukina 7 (IL-7) i interleukina 15 (IL-15).

Przeprowadzone badania wykazały zmiany stężeń, różnego charakteru i stopnia ww. parametrów u osób zakażonych HIV w stosunku do osób zdrowych oraz w okresie rocznej obserwacji stosowanej terapii. Zaobserwowano istotnie niższe stężenia SIRT6, IRS, MSTN, GLP-1, PTX3, RANTES oraz istotnie wyższe stężenia IL-4 w osoczu krwi osób zakażonych HIV w momencie rozpoznania choroby i przed rozpoczęciem terapii, w porównaniu do grupy kontrolnej. Wykazano istotnie niższe stężenie SIRT6 oraz istotnie statystycznie wyższe stężenia PYY, IL-4 i IL-7 u osób zakażonych HIV przed zastosowaniem cART w porównaniu do wyników uzyskanych po rocznym okresie leczenia. Zauważono obniżone stężenia

wszystkich badanych parametrów (za wyjątkiem IL-15) u osób zakażonych HIV leczonych inhibitorami proteazy (*ang. protease inhibitors*, PIs), w porównaniu do terapii z użyciem inhibitorów integrazy (*ang. integrase strand transfer inhibitors*, INSTIs), ale jedynie dla SIRT1 różnica ta była istotna statystycznie.

Otrzymane wyniki wskazują, iż przebiegowi zakażenia HIV oraz stosowanej terapii antyretrowirusowej towarzyszą zmiany stężeń badanych parametrów laboratoryjnych, odzwierciedlających status zaburzeń metabolicznych, zapalnych i immunologicznych o różnym charakterze i stopniu, mimo relatywnie krótkiego, rocznego okresu obserwacji. Obniżone stężenia badanych parametrów u mężczyzn leczonych schematami terapeutycznymi zawierającymi PIs, wskazują na bardziej wyraźny wpływ tej grupy leków na potencjalny rozwój zaburzeń metabolicznych w przebiegu zakażenia wirusem HIV, w porównaniu do INSTIs.

Kontynuacja badań wydaje się być wysoce uzasadniona, a zgłębienie wiedzy na temat zmian będących obiektem pracy parametrów umożliwi w przyszłości ich wykorzystanie w monitorowaniu progresji choroby, ocenie ryzyka wystąpienia schorzeń towarzyszących oraz optymalizacji terapii antyretrowirusowej, aby minimalizować ryzyko skutków ubocznych terapii oraz zachować jej wysoką skuteczność.

## 2. SUMMARY

About 37.7 million people worldwide are infected with the human immunodeficiency virus (HIV). In 2020, 1.5 million new infections were diagnosed. About 680,000 people died from diseases associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Thanks to significant progress in diagnostics and therapy, HIV infection has become a chronic disease, and the life expectancy of infected people is now close to the average life expectancy in the general population. Significantly reduced AIDS mortality is also observed. However, the need for constant use of drugs in combined antiretroviral therapy (cART) is associated with an increased development of accompanying metabolic disorders: type 2 diabetes, insulin resistance, kidney diseases or cardiovascular diseases. Metabolic disorders occur in approximately 90% of HIV-infected patients over 50 years of age receiving long-term antiretroviral therapy. Despite the prevalence of this problem, there is no comprehensive multi-profile research on the development of the above-mentioned disorders in the course of HIV infection, which has become the subject of my research.

The aim of the study was to evaluate the effect of HIV infection and cART therapy on changes in plasma concentrations of selected parameters in HIV-infected individuals (men) in relation to HIV-uninfected men. In HIV-infected individuals, the concentration was measured twice: before the administration of the specified cART therapy and after one year of antiretroviral treatment. The dependence of changes in the concentration of the tested parameters on the HIV RNA, the number of CD4+ and CD8+ T lymphocytes as well as the applied therapeutic regimen was also assessed.

The study assessed the concentrations of 15 selected non-routine parameters, grouped into 3 diagnostic panels, related to the regulation of carbohydrate and lipid metabolism, the development of inflammation and the immune system response in the course of HIV infection. The available literature data suggest a potential role for these parameters in the pathogenesis of HIV-related comorbidities. The parameters studied related to metabolic disorders were: sirtuin 1 (SIRT1), sirtuin 3 (SIRT3), sirtuin 6 (SIRT6), glucagon-like peptide 1 (GLP-1), dipeptidyl peptidase 4 (DPP4), YY peptide (PYY), myostatin (MSTN), irisine (IRS). The parameters related to the development of inflammation and the immune system response were: fetuin A (FETU-A), stromal cell-derived factor 1 (SDF-1), chemokine RANTES, pentraxin 3 (PTX3), interleukin 4 (IL-4), interleukin 7 (IL-7), interleukin 15 (IL-15).

The conducted studies showed significantly lower concentrations of SIRT6, IRS, MSTN, GLP-1, PTX 3, RANTES and significantly higher concentrations of IL-4 in the blood plasma of HIV-infected people before cART, compared to the control group. SIRT6 concentrations was found to be significantly lower, as well as statistically significantly higher concentrations of PYY, IL-4 and IL-7 in HIV-infected people before cART compared to the results obtained after one year of treatment. There were lower levels of all parameters tested (except IL-15) in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors (PIs) compared to integrase strand transfer inhibitors (INSTIs), but only for SIRT1 this difference was significant statistically.

The obtained results indicate that the course of HIV infection and antiretroviral therapy is accompanied by changes in the concentrations of the studied metabolic, inflammatory and immune parameters, despite the relatively short one-year follow-up. The decreased concentrations of the studied parameters in men treated with PIs indicate a significant influence of this group of drugs on the development of metabolic disorders in

the course of HIV infection. Continuation of the research seems to be highly justified, and the deepening of the knowledge about the presented parameters will enable use them in the future in monitoring disease progression, assessing the risk of comorbidities and optimizing antiretroviral therapy in order to minimize the risk of side effects of the therapy and maintain its high effectiveness.