

Распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ к ингибиторам интегразы вируса

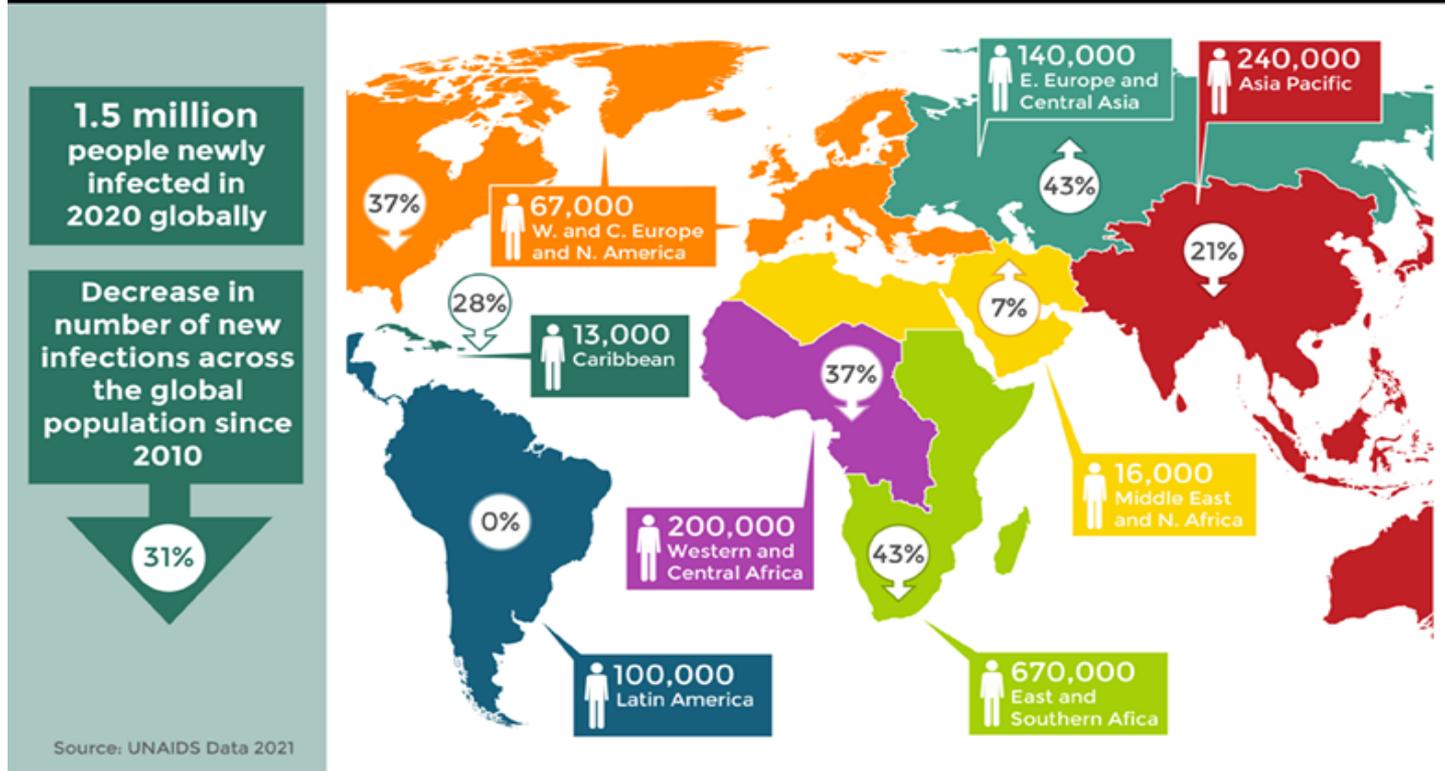
Научная сессия БГМУ
Секция «Эпидемиология и микробиология»
25 января 2022 года

Д.б.н. Гасич Е.Л., Бунас А.С.



ВИЧ-инфекция в мире

Number of new HIV infections in 2020 and change since 2010

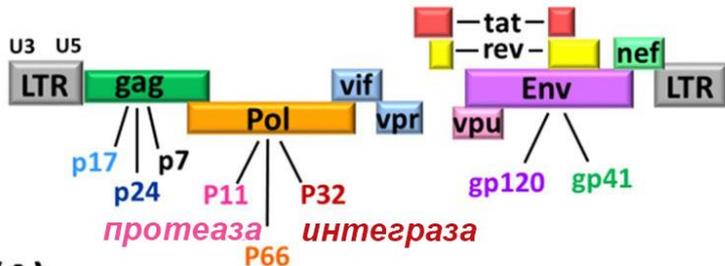


Avert www.avert.org

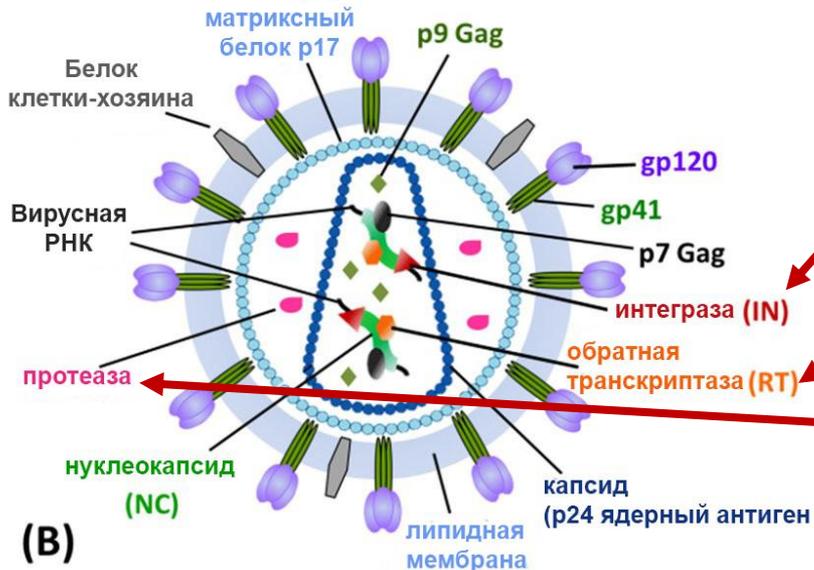
По состоянию на март 2021 года в стране проживает 22911 человек с ВИЧ-инфекцией.
За январь-май 2021 года зарегистрировано 486 новых случаев.



Геном ВИЧ и мишени АРВТ



(A) обратная транскриптаза



(B)

Ингибиторы интегразы

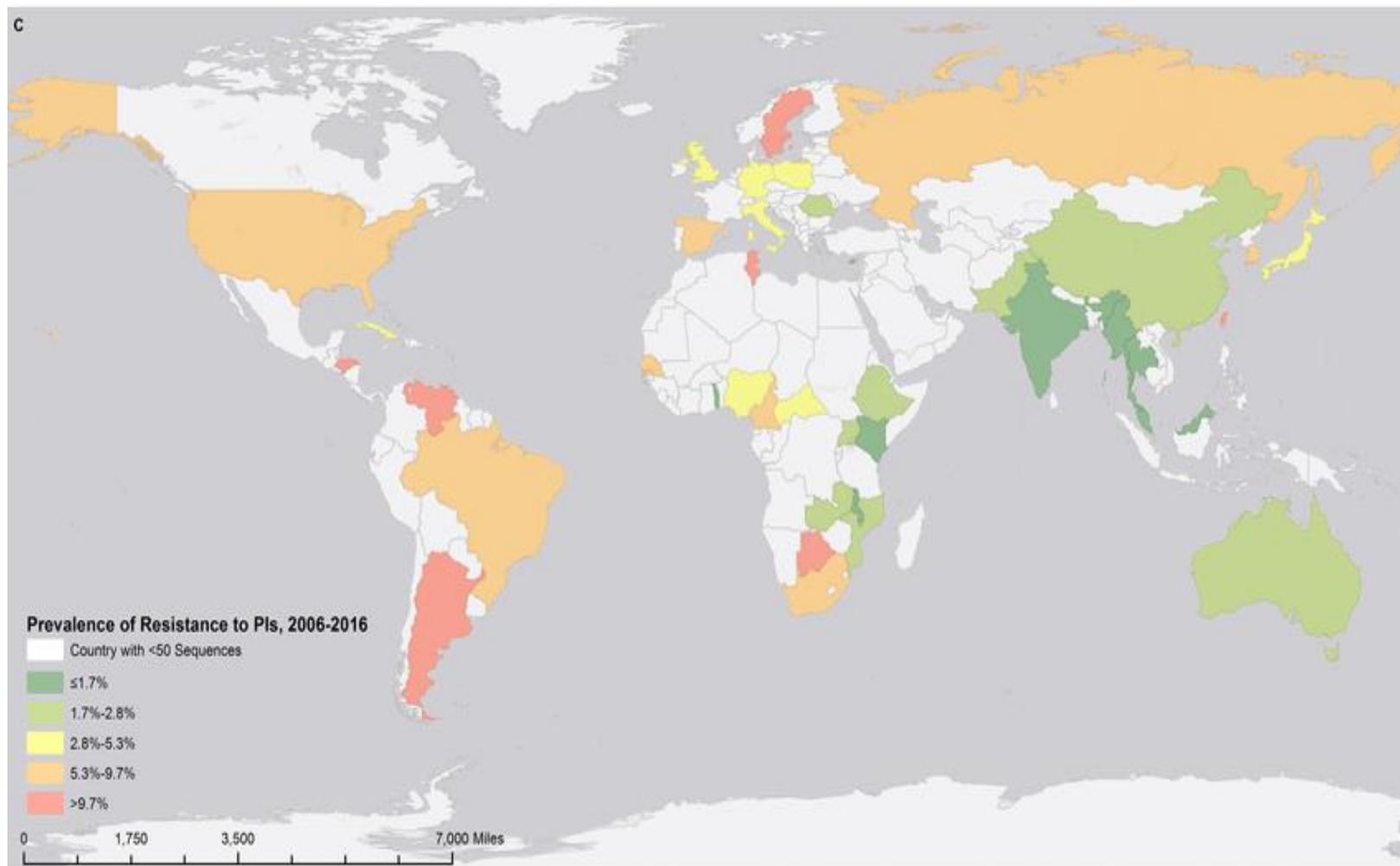
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Ингибиторы протеазы



Распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в мире



Класс ингибиторов интегразы

ПЕРВОЕ ПОКОЛЕНИЕ:

РАЛТЕГРАВИР

+ Показал эффективность у пациентов как с опытом, так и без опыта лечения.

- Имеет низкий генетический барьер, прием дважды в день.

ЭЛВИТЕГРАВИР

+ первый ИИ – компонент комбинированных препаратов.

- Низкий генетический барьер, требует кобицистат для подавления метаболизма в печени.

ВТОРОЕ ПОКОЛЕНИЕ:

ДОЛУТЕГРАВИР

+ высокий генетический барьер

БИКТЕГРАВИР

+ высокий генетический барьер, входит в состав комбинированных препаратов

КАБОТЕГРАВИР

+ ИИ длительного действия, должен решить проблему ежедневного дозирования

ВОЗ рекомендует долутегравир в качестве предпочтительного средства лечения ВИЧ для всех групп

22 июля 2019 г. | Пресс-релиз | Мехико

На основании новых данных анализа рисков и преимуществ Всемирная организация здравоохранения рекомендует препарат для лечения ВИЧ долутегравир (DTG) в качестве предпочтительного средства первого и второго ряда для всех групп, включая беременных женщин и женщин репродуктивного возраста.

В первоначальных исследованиях указывалось на возможную связь между DTG и дефектами зародка нервной трубки (врожденными дефектами головного и спинного мозга, которые вызывают такие заболевания, как спина бифида) у детей, рожденных от женщин, принимавших препарат во время зачатия. Данная возможная проблема для здоровья была отмечена в опубликованном в мае 2018 г. исследовании, проведенном в Ботсване, в ходе которого было выявлено четыре случая дефектов зародка нервной трубки в случае 426 женщин, которые забеременели в период приема DTG. На основе этих предварительных данных многие страны рекомендовали беременным женщинам и женщинам репродуктивного возраста взамен принимать эфавиренц (EFV).

Доказательную базу позволили расширить новые данные, полученные в результате проведенных в Африке двух крупных клинических испытаний, в ходе которых сравнивались эффективность и безопасность DTG и EFV. Риск дефектов зародка нервной трубки оказался значительно ниже, чем предполагалось в первоначальных исследованиях.

Группа по разработке рекомендаций также рассмотрела математические модели рисков и преимуществ применения двух лекарственных препаратов, интересы и предпочтения людей, живущих с ВИЧ, а также факторы, связанные с реализацией программ борьбы с ВИЧ в разных странах, и сопряженные затраты.

DTG представляет собой препарат, который более эффективен, который проще принимать и который имеет меньше побочных эффектов, чем альтернативные препараты, применяемые в настоящее время. DTG также имеет высокий генетический барьер для развития лекарственной устойчивости, что важно ввиду повышения устойчивости к EFV и схемам лечения на основе неврирапина. В 2019 г. 12 из 18 стран, опрошенных ВОЗ, сообщили, что уровни лекарственной устойчивости до лечения превышают рекомендованный порог в 10%.

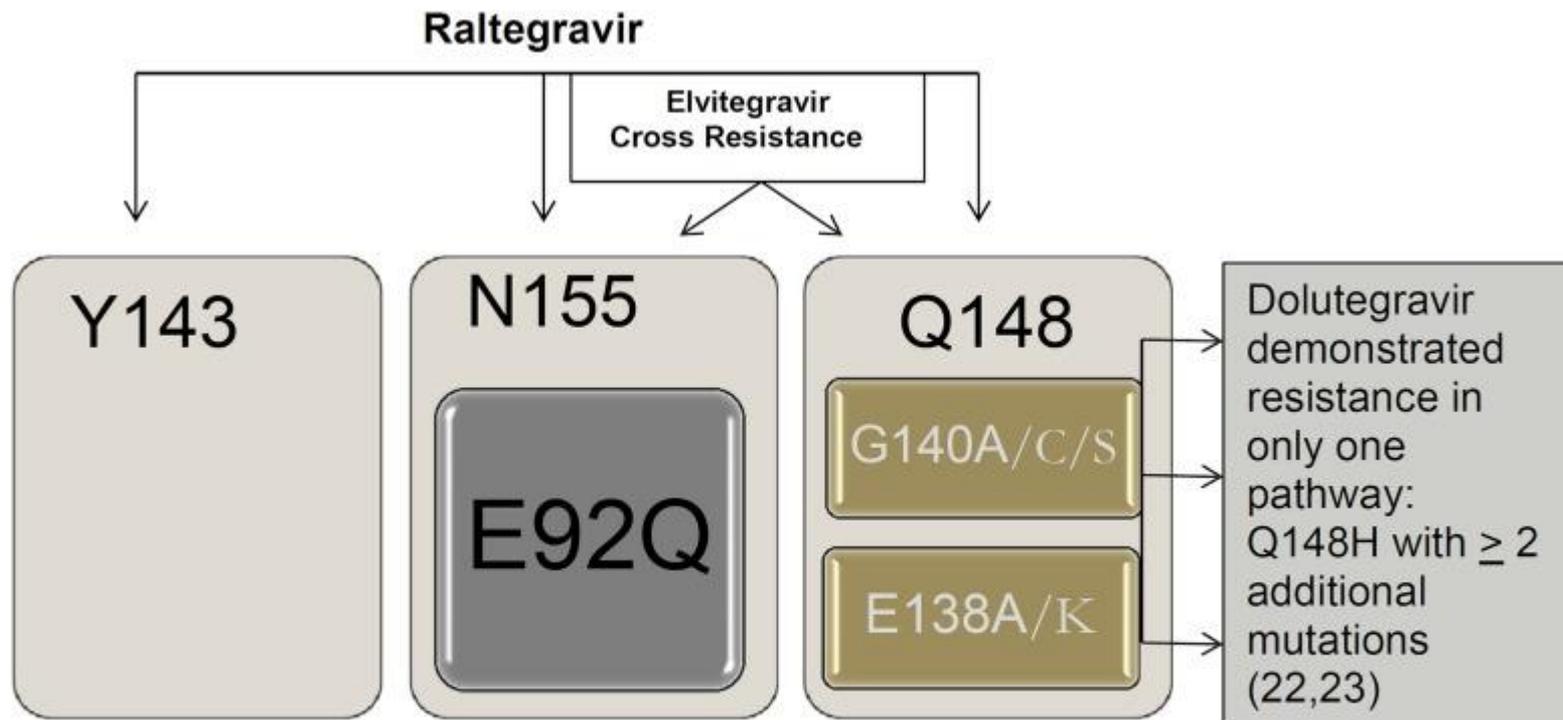
В основу решения внести изменения в рекомендации 2019 г. легли все вышеуказанные выводы.

В 2019 г. 82 страны с низким и средним уровнем дохода сообщили, что они переходят на схемы лечения ВИЧ-инфекции на основе DTG. Обновленные рекомендации призваны помочь большему числу стран повысить эффективность политики борьбы с ВИЧ.

Как и в случае назначения любых других лекарств, необходимо, чтобы решения принимались с учетом всей



Основные мутации лекарственной резистентности к ингибиторам интегразы



Mutation	Y143R			N155H			Q148H			Q148H/G140S			Wild Type		
INSTI	RAL	EVG	DTG	RAL	EVG	DTG	RAL	EVG	DTG	RAL	EVG	DTG	RAL	EVG	DTG
Diss $t_{1/2}$	1.1	1.7	42	0.6	0.4	9.6	0.2	0.2	5.2	0.2	ND	3.3	8.8	2.7	71
FC EC_{50}	16	1.8	1.4	8.4	25	0.99	13	7.3	0.97	>130	>890	2.6	1	1	1



Цель исследования: проведение оценки спектра генетических вариантов и уровня распространенности лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к ингибиторам интегразы в Республике Беларусь.



Материалы

- 80 образцов РНК ВИЧ-1, выделенной из сыворотки/плазмы крови, собранной в 2018-2021 годах от ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих на территории Республики Беларусь.

Методы

- Экстракция РНК ВИЧ-1 проводилась с использованием метода спиртовой преципитации
- Генотипирование образцов по участку гена *gag-pol* выполнено с использованием тест-системы для субтипирования и выявления мутаций резистентности вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) к антиретровирусным препаратам в биологическом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим секвенированием продуктов амплификации «Бел ВИЧ-1-резистентность-субтип», производства РНПЦ эпидемиологии и микробиологии (Минск, Беларусь).
- Для выявления лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к ингибиторам интегразы использовался in-house метод.
- Секвенирование по Сэнгеру полученных ПЦР-продуктов проводили на генетическом анализаторе 3500 Applied Biosystems (Applied Biosystems, США).
- Биоинформационный анализ выполняли при помощи программного обеспечения SeqA 6 и SeqScape 3.
- Определение генотипов/подтипов ВИЧ-1 и поиск замен лекарственной устойчивости ингибиторам интегразы осуществлялось с использованием алгоритма HIVdb Program на сайте базы данных лекарственной устойчивости ВИЧ Стэнфордского университета (<https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-sequences/>).
- Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения STATISTICA



Характеристика образцов, включенных в исследование

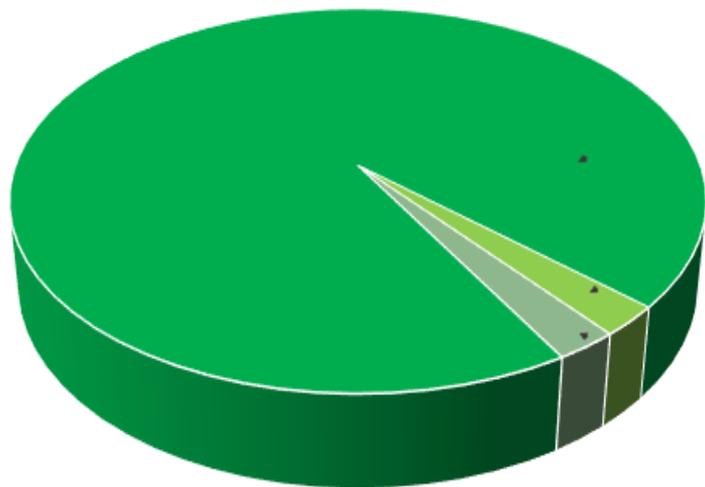
Средний возраст пациентов:

37,4±8,3 года

	Всего	Брестская	Витебская	Гомельская	Гродненская	Минск	Минская	Могилевская
менее 18 лет	1	-	-	-	1	-	-	-
женщин	-	-	-	-	-	-	-	-
мужчин	1	-	-	-	1	-	-	-
18 – 25 лет	3	-	-	-	-	3	-	-
женщин	1	-	-	-	-	1	-	-
мужчин	2	-	-	-	-	2	-	-
26 – 35 лет	30	1	-	1	-	24	4	-
женщин	6	1	-	-	-	3	2	-
мужчин	24	-	-	1	-	21	2	-
36 – 45 лет	33	1	1	4	-	22	5	-
женщин	7	1	-	2	-	4	-	-
мужчин	26	-	1	2	-	18	5	-
более 45 лет	14	-	1	2	1	9	-	1
женщин	6	-	-	1	1	3	-	1
мужчин	8	-	1	1	-	6	-	-
ВСЕГО	80	2	2	6	2	58	9	1



Генотипический пейзаж ВИЧ-1



A6
95%
n = 76

B
 • **2.5%**
n = 2

CRF_02AG
 • **2.5%**
n = 2

Преобладающий генетический вариант
 – под-подтип A6



Замена L74I обнаружена в 97,5%,

Не обнаружено основных замен
 лекарственной устойчивости к
 ингибиторам интегразы



Компенсаторная замена L74I

Частота встречаемости зависит от генетического варианта ВИЧ-1:

Встречается в 3–30% случаев у пациентов без опыта лечения.

93,0% - CRF02_AG

89,2% - G

(High prevalence of integrase mutation L74I in West African HIV-1 subtypes prior to integrase inhibitor treatment, 2020)

A6 - 94,9% (превалирующий в Республике Беларусь генетический вариант)

(Genetic Features of HIV-1 Integrase Sub-Subtype A6 Predominant in Russia and Predicted Susceptibility to INSTIs)

Интеграза ВИЧ-1 под-подтипа A6 недостаточно изучена!

Замена L74I может являться естественным полиморфизмом данного генетического варианта ВИЧ-1.



Article

Genetic Features of HIV-1 Integrase Sub-Subtype A6 Predominant in Russia and Predicted Susceptibility to INSTIs

Alina Kirichenko ^{1,*}, Ilya Lapovok ¹, Pavel Baryshev ¹, David A. M. C. van de Vijver ², Jeroen J. A. van Kampen ², Charles A. B. Boucher ², Dimitrios Paraskevis ³ and Dmitry Kireev ¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology, 111123 Moscow, Russia; i_lapovok@mail.ru (LL.); pavel.fj@yandex.ru (P.B.); dmitkireev@gmail.com (D.K.)

² Viroscience Department, Erasmus Medical Centre, 3015 CE Rotterdam, The Netherlands; d.vandevijver@erasmusmc.nl (D.A.M.C.v.d.V.); j.vankampen@erasmusmc.nl (J.J.A.v.K.); c.boucher@erasmusmc.nl (C.A.B.B.)

³ Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, 11527 Goudi, Athens, Greece; dparask@med.uoa.gr

* Correspondence: kotova-kirichenko@mail.ru

Received: 7 July 2020; Accepted: 29 July 2020; Published: 31 July 2020



Abstract: The increasing use of the integrase strand transfer inhibitor (INSTI) class for the treatment of HIV-infection has pointed to the importance of analyzing the features of HIV-1 subtypes for an improved understanding of viral genetic variability in the occurrence of drug resistance (DR). In this study, we have described the prevalence of INSTI DR in a Russian cohort and the genetic features of HIV-1 integrase sub-subtype A6. We included 408 HIV infected patients who were not exposed to INSTI. Drug resistance mutations (DRMs) were detected among 1.3% of ART-naïve patients and among 2.7% of INSTI-naïve patients. The prevalence of 12 polymorphic mutations was significantly different between sub-subtypes A6 and A1. Analysis of the genetic barriers determined two positions in which subtype A (A1 and A6) showed a higher genetic barrier (G140C and V151I) compared with subtype B, and one position in which subtypes A1 and B displayed a higher genetic barrier (L74M and L74I) than sub-subtype A6. Additionally, we confirmed that the L74I mutation was selected at the early stage of the epidemic and subsequently spread as a founder effect in Russia. Our data have added to the overall understanding of the genetic features of sub-subtype A6 in the context of drug resistance.

Keywords: HIV-1; A6; integrase; INSTI; L74I; polymorphisms; genetic barrier; founder effect; phylogenetics; Russia

1. Introduction

It was estimated that more than 1 million individuals were living with HIV-1 in the Russian Federation at the end of 2019, which is 0.7% of the total population of the country [1].



Заключение

- Ни в одной из проанализированных последовательностей не было выявлено мутаций лекарственной устойчивости к ингибиторам интегразы ВИЧ-1. Это можно объяснить как относительно высоким генетическим барьером данной группы лекарственных средств, так и их ограниченным использованием в схемах антиретровирусной терапии.
- Высокая частота встречаемости замены L74I может говорить о естественном для подподтипа А6 характере данного полиморфизма. Этот вопрос требует дальнейших исследований, поскольку при появлении основных мутаций лекарственной устойчивости замена L74I может влиять на эффективность применения ингибиторов интегразы.



**Спасибо за
внимание!**

