

Schriftenreihe Infektiologie

Band 14

**Melanie Balduin**

**Evolutionsdynamik des *pol*-Gens  
bei HIV-1 infizierten Patienten  
unter geänderten selektiven Druck**

D 38 (Diss. Universität zu Köln)

Shaker Verlag  
Aachen 2009

**Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Köln, Univ., Diss., 2008

Kontakt zum Herausgeber: [mark@oette.de](mailto:mark@oette.de)

Umschlaggestaltung: Raimund Spierling, [www.spierling-art.de](http://www.spierling-art.de)

Copyright Shaker Verlag 2009

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8322-8690-3

ISSN 1614-4899

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: [www.shaker.de](http://www.shaker.de) • E-Mail: [info@shaker.de](mailto:info@shaker.de)

## Zusammenfassung

Die hohe Mutationsrate von HIV führt zu einer gesteigerten Populationsdynamik und zur gleichzeitigen Existenz mehrerer Viruspopulationen (Quasispezies) bei einem Patienten.

In Therapiepausen verändern sich die vorherrschenden Viruspopulationen, aufgrund des Wegfalls des selektiven Medikamentendrucks. HIV-Stämme, die unter einer Therapie resistenzassoziierte Mutationen entwickelt haben, weisen häufig eine reduzierte Replikationsfähigkeit auf und werden während einer Therapiepause durch Stämme mit einer besseren viralen Fitness verdrängt. In der vorliegenden Arbeit wurden in der Therapiepause insgesamt weniger Mutationen als vor der Pause detektiert. Die Detektion eines HIV-Wildtypstamms korrelierte signifikant mit einer Dauer der Pause  $\geq 51$  Tage. Mutationen, die stark die virale Fitness beeinträchtigen, wie M184V in der Reversen Transkriptase (RT), konnten trotz hoher Prävalenz vor der Pause in der Pause nicht mehr nachgewiesen werden. Andererseits traten in der Pause aber auch Mutationen auf, die vorher noch nicht detektiert wurden. Dies waren vorwiegend NNRTI assoziierte Mutationen, deren Selektion aufgrund der langen Halbwertszeit von NNRTI im Blut und daraus resultierender suboptimaler Wirkstoffspiegel begünstigt ist. Die Selektion der NRTI Mutation K70R in der RT, die bei drei Patienten erst in der Pause detektiert wurde, kann über einen NRTI-Resistenz-Mutationspfad erklärt werden. K70R ist eine frühe Mutation, die nach Selektion weiterer Resistenzmutationen verloren gehen kann. Bei Verlust dieser zusätzlichen Mutationen in der Therapiepause setzt sich anscheinend wieder eine frühe Variante des Resistenzpfads durch. Eine signifikante Korrelation von  $\leq 1$  sekundären PI Mutation oder keiner primären PI Mutation und dem Erfolg der Therapie nach der Pause empfahl die Anzahl an PI Mutationen in der Pause als prädiktiven Parameter für den Erfolg der Therapie nach der Pause.

Der Vergleich von Wildtypvarianten, die in der Pause entstandenen waren mit Wildtypstämmen von therapienaiven Patienten an den Codons der Aminosäurepositionen 103 bzw. 219 der RT gab keinen Hinweis, dass im Genom des Virus stille Mutationen als Spuren einer ehemaligen Resistenz hinterlassen werden.

In einem Kollektiv von 159 therapienaiven Patienten wurde die Prävalenz von übertragenen, resistenten Virusstämmen untersucht. Durch Direktsequenzierung wurden bei 10,7% übertragene NRTI Resistenzen und bei 3,8% übertragene NNRTI Resistenzen gefunden. Um die Prävalenz von Virusstämmen mit einer NNRTI assoziierten K103N zu einem geringeren Anteil als 20% an der Gesamtpopulation zu untersuchen, wurde ein Minderheitenassay entwickelt, der eine Sensitivität bis zu 0,2% besaß. Diese Mutation wurde ausgewählt, weil sie allein ausreicht, um ein Medikamentenversagen aller NNRTIs zu verursachen. Die K103N war mit dieser Minderheitenanalyse bei 20% der Patienten detektierbar. Klassifiziert nach HIV-1 Subtyp zeigte sich ein signifikant höherer Anteil K103N Minderheiten (40,6%) bei den non-B Subtypen, im Vergleich zu 15% bei den Patienten mit einem HIV-1 Subtyp B. Untersuchungen zur klinischen Relevanz dieser vor Therapiebeginn detektierten minoren NNRTI-resistenten Stämme zeigen, dass tendenziell (aber nicht signifikant) mehr Patienten unter einem NNRTI-Regime versagten, wenn sie vor Therapiestart eine Minderheit aufwiesen. Dabei konnte das Therapieversagen jedoch nicht auf den prozentualen Anteil minorer NNRTI resistenter Stämme innerhalb der Gesamtviruspopulation zurückgeführt werden.