

6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war, die potentielle Ausbreitung replikationskompetenter resistenter HIV in Deutschland zu untersuchen.

Die genotypische Resistenzanalyse von 136 HIV-Infektionen aus Blutproben therapie-naiver PatientInnen mit dokumentierter Serokonversion zwischen Januar 1996 und Dezember 2001 zeigte, dass 47% der Viren mindestens eine resistenz-assoziierte Mutation in den therapeutischen Zielenzymen Protease bzw. Reverse Transkriptase enthielten. In 15 Infektionen (11%) wurde anhand der phänotypischen Resistenzuntersuchung eine *in vitro* Resistenz der Viren nachgewiesen (Kooperation mit dem NRZ Retroviren, Erlangen), wobei der anhand des genotypischen Resistenzmusters erwartete Phänotyp mit dem tatsächlich gemessenen relativ gut überein stimmte (4 NRTI, 2 NNRTI, 3 PI). In sechs Fällen konnte Resistenz gegen zwei Wirkstoffklassen (NRTI/PI bzw. NRTI/NNRTI) nachgewiesen werden.

Ein gehäuftes Auftreten der Übertragung dieser multiresistenten Viren in den Jahren 2000/2001 wurde beobachtet, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Die PatientInnen aus dem Studienkollektiv, die im Rahmen der Serokonverterstudie des Robert Koch-Institutes rekrutiert wurden (Kooperation mit Infektionsepidemiologie), hatten sich fast ausschließlich in Deutschland - eine Infektion stammte aus den Niederlanden, eine aus Thailand - infiziert. Die meisten Infektionen wurden durch homosexuelle Kontakte übertragen. Von 50% der Infizierten konnte eine Blutprobe während bzw. innerhalb von drei Monaten nach der Serokonversion erhalten werden.

Fast alle der hier untersuchten Viren gehören dem HIV-1 Subtyp B an. HIV-1 non-B Infektionen wurden in zwei Fällen nachgewiesen (eine HIV-1 Subtyp C und eine Subtyp D Infektion). Anhand von Blutproben therapie-naiver nigerianischer PatientInnen (Kooperation mit University of Jos, Nigeria) wurde die *in vitro* Resistenz von Viren des HIV-1 Subtyps G bzw. CRF02-AG untersucht. Die hier nachgewiesenen subtypspezifischen resistenz-assoziierten Mutation im *pol*-Gen, führten jedoch nicht zu einer messbaren phänotypischen Resistenz der untersuchten Viren.

Im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit wurde die virale Fitness resistenter übertragener Viren in Wachstumskinetiken im Vergleich zu sensitiven Wildtypviren untersucht. Dazu wurden NNRTI/NRTI und NRTI/PI resistente und sensitive, infektiöse, rekombinante HIV-1 Klone hergestellt, deren Vermehrungseffizienz in einem Reporter-gen Assay (SEAP), durch p24-Antigenbestimmung, Ermittlung des infektiösen Titors (TCID₅₀) und Quantifizierung der

viralen RNA bestimmt. Es wurde eine im Vergleich zum sensitiven Wildtypklon geringere Vermehrungseffizienz der resistenten Virusklone beobachtet.

Zusätzlich konnte in einem *real time* RT-Assay (TaqMan) gezeigt werden, dass die *in vitro* Infektion von lymphoiden Zellen mit resistenten HIV Klonen im Vergleich zu Infektionen mit Wildtypklonen zu geringeren RT-Aktivitäten im Zellkulturüberstand führte.

Ein Einfluss einzelner Schlüsselmutationen auf die virale Fitness, insbesondere der in der Literatur als fitnessmindernd beschriebenen M184V Substitution der RT, konnte mit den verwendeten Methoden nicht nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass in Deutschland resistente, replikationskompetente HIV-1 übertragen werden. Die Überwachung der Ausbreitungsdynamik und die Untersuchung der Vermehrungsfähigkeit antiretroviral resistenter HIV sowie die Langzeitbeobachtung der untersuchten Serokonverter wird im Rahmen des deutschen HIV-Kompetenznetzwerkes und des europäischen Programms SPREAD erfolgen.