

HIV-Tropismusbestimmung

**Benedikt Simon
Elisabeth Puchhammer-Stöckl**

Es ist schon seit längerer Zeit bekannt, dass das Human Immundeficiency Virus (HIV) zum Eindringen in die Wirtszelle nicht nur den CD4-Rezeptor, sondern auch einen so genannten Korezeptor benötigt. Wie schon in früheren VEI beschrieben (06/2009), verwendet das Virus in vivo als Korezeptoren hauptsächlich die beiden Chemokinrezeptoren CCR5 und CXCR4. Heute unterscheidet man Virusstämme, die nur CCR5 verwenden (diese Stämme nennt man R5-trope Viren) von Viren, die nur das CXCR4 (X4-trope Viren) als Korezeptor benötigen. Außerdem gibt es noch Virusstämme, die beide Rezeptoren verwenden und als „dual/mixed“ oder D/M Viren bezeichnet werden. Die Virusstämme mit unterschiedlichem Korezeptor-Tropismus werden auch mit unterschiedlichen klinischen Verläufen assoziiert.

Diese Korezeptorbindung ist auch der Ansatzpunkt für Medikamente, die daher als Korezeptorantagonisten bezeichnet werden. Unter diesen ist derzeit bereits eine Substanz zur HIV-Behandlung zugelassen, das Maraviroc. Dieser Wirkstoff lagert sich an den CCR-5 Rezeptor, verändert dessen Konformation und verhindert somit den

Zelleintritt des HI-Virus über diesen Rezeptor. Dieses Medikament ist daher nur bei CCR-5 tropen HIV Stämmen wirksam. Es darf auch nur bei Patienten, in denen ausschließlich CCR-5 trope Virusstämme replizieren, eingesetzt werden. Patienten, in denen auch X4-trope Viren vorhanden sind, dürfen damit nicht behandelt werden, da unter der Therapie eine Vermehrung dieser Stämme zu erwarten ist. Um eine Behandlung mit diesem Korezeptorantagonisten einzuleiten, muss daher vor Behandlungsbeginn die Viruspopulation des Patienten auf ihren Tropismus hin untersucht werden.

Um den Korezeptortropismus einer Viruspopulation festzustellen, verwendet man heute genotypische Analyseverfahren, bei denen mittels PCR und anschließender Sequenzierung HIV-Genregionen, die für den Korezeptortropismus verantwortlich sind, charakterisiert werden. Die ermittelte Gensequenz wird in Computermodellen ausgewertet und mit einer statistischen Wahrscheinlichkeit einem Tropismus zugeordnet.

Derzeit wird Maraviroc noch vor allem bei einer Therapieumstellung aufgrund von Nebenwirkungen des bisherigen HIV Behandlungsschemas verwendet. Da dank HAART, der hochaktiven antiretroviralen Kombinationstherapie, die Viruslast im Blut oft nicht nachweisbar ist und bei Therapieänderung zu wenig Viruslast im Blut zirkuliert, um den viralen Tropismus aus dem freien Virus im Blut festzustellen, behilft man sich in solchen Fällen mit der Tropismusbestimmung aus proviraler HIV-DNA, die im zellulären Genom integriert vorliegt.

Beide Bestimmungen, Korezeptortropismus aus freier Virus RNA im Blut sowie aus proviraler DNA in Lymphozyten, werden an unserem Institut durchgeführt. Für die Durchführung der Untersuchung aus proviraler DNA benötigt man EDTA-Blut.

Die Therapiemöglichkeiten im Bereich der antiretroviralen Behandlung gegen das HIV wurden in der letzten Zeit aber nicht nur durch Korezeptorantagonisten deutlich ausgeweitet, sondern auch Integraseinhibitoren, die das virale Enzym Integrase hemmen, haben in der letzten Zeit Eingang in die Routinetherapie gefunden. Damit sind zwei zusätzliche Substanzklassen verfügbar, die keine Kreuzresistenzen zu den bereits länger eingesetzten Substanzen besitzen.