

Wissenschaftliche Erkenntnisse aus den Studien des Kompetenznetzwerkes

02. September 2006, HIV im Dialog,
Berlin



Jürgen Rockstroh

Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum Bonn

Forschung im Kompetenznetz HIV/AIDS

24 wissenschaftliche Projekte aus der klinischen Forschung und der kliniknahen Grundlagenforschung (Beispiele) :

- Genetische Wirtsfaktoren bei der HIV-Infektion
- Anale HPV-Infektionen bei HIV-positiven Männern mit gleichgeschlechtlichen Kontakten
- Metabolische Störungen bei Patienten mit HAART-assoziiierter Lipodystrophie
- Der neurologische Aspekt der HIV-Infektion
- Mukosale Immunrekonstitution bei der HIV-Infektion
- Zentrale Bedeutung des lymphatischen Gewebes in der HIV-Infektion
- HAART und HIV/HCV-Koinfektion

Forschung im Kompetenznetz HIV/AIDS

Die Ergebnisse von 24 Projekten aus der klinischen Forschung und der kliniknahen Grundlagenforschung

- sind in **122 Publikationen** veröffentlicht
- und haben maßgeblich zahlreiche **Leitlinien** zu HIV/AIDS-Diagnostik und -Therapie beeinflusst

Veröffentlichungen (Auszüge):

- Rockstroh JK and Spengler U. **Lancet Infect Dis 2004**; 4: 437-444
- Harrer EG, Bergmann S, Eismann K, Rittmaier M, Goldwisch A, Müller S, Spriewald B, Harrer T. **AIDS 2005**; 19: 734-735
- Kreuter A, Brockmeyer N, Pfister N, Altmeyer P, Wieland U. **J Am Acad Dermatol 2005**; 53: 737-739
- Popovic M, Tenner-Racz K, Pelsler C, Stellbrink HJ, van Lunzen J, Lewis G, Kalyanaraman VS, Gallo RC, Racz P. **Proc Natl Acad Sci USA 2005**; 102:14807-14812

Zentrale Bedeutung des lymphatischen Gewebes in der HIV-Infektion

Persistence of HIV-1 structural proteins and glycoproteins in lymph nodes of patients under highly active antiretroviral therapy.

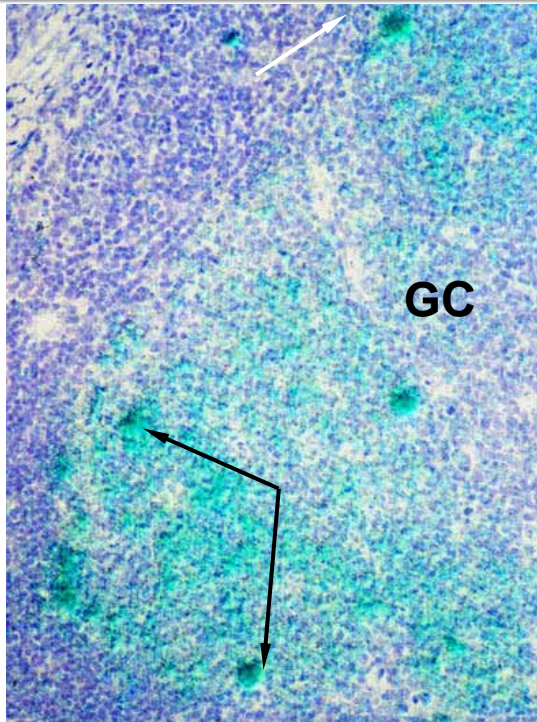
Popovic M, Tenner-Racz K, Pelser C, Stellbrink HJ, van Lunzen J, Lewis G, Kalyanaraman VS, Gallo RC, Racz P

Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:14807-14812

Studienansatz: seven patients during the chronic phase were analyzed HIV-1p17, -p24, and -gp120/gp41 persisted for up to 13 months of follow-up

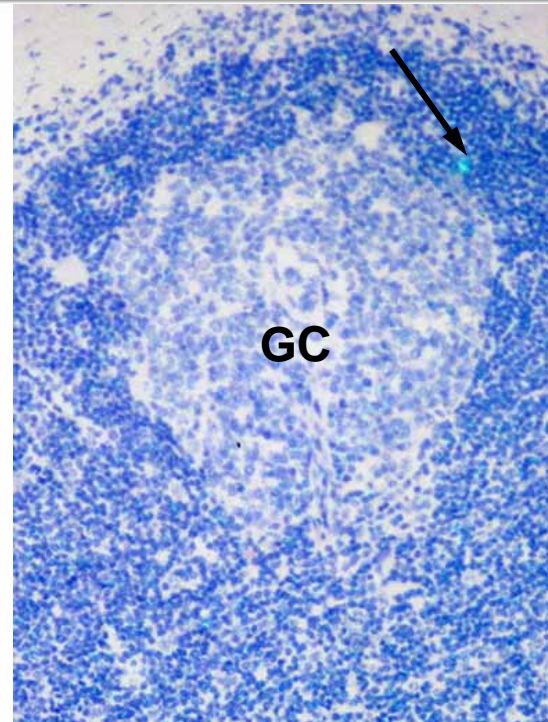
Nachweis der HIV RNA (grün) im Lymphknoten

vor HAART



Many RNA-producing cells, e.g. at arrows. They are mainly in the germinal centre (GC). The white arrows show productively infected cells outside of the GC. The diffuse green labelling represents FDC-bound RNA.

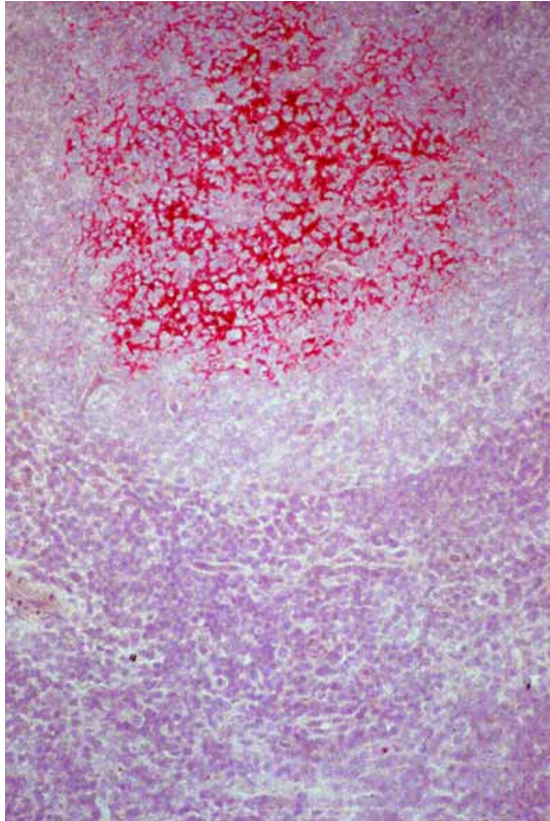
unter HAART



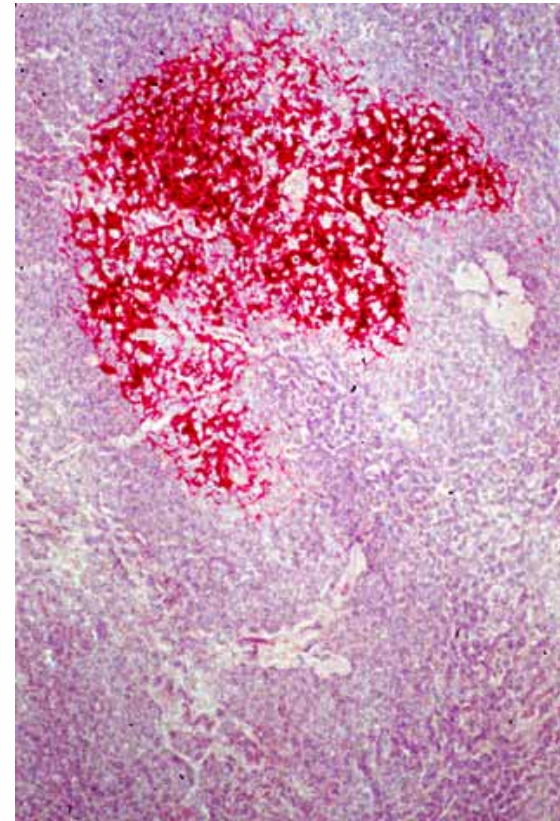
Under HAART HIV RNA-producing cells are very rare (arrow). FDC-bound RNA is absent or below the limit of detection

Persistenz von p24 des HIV-1 (rot) im Keimzentrum

vor HAART



unter HAART

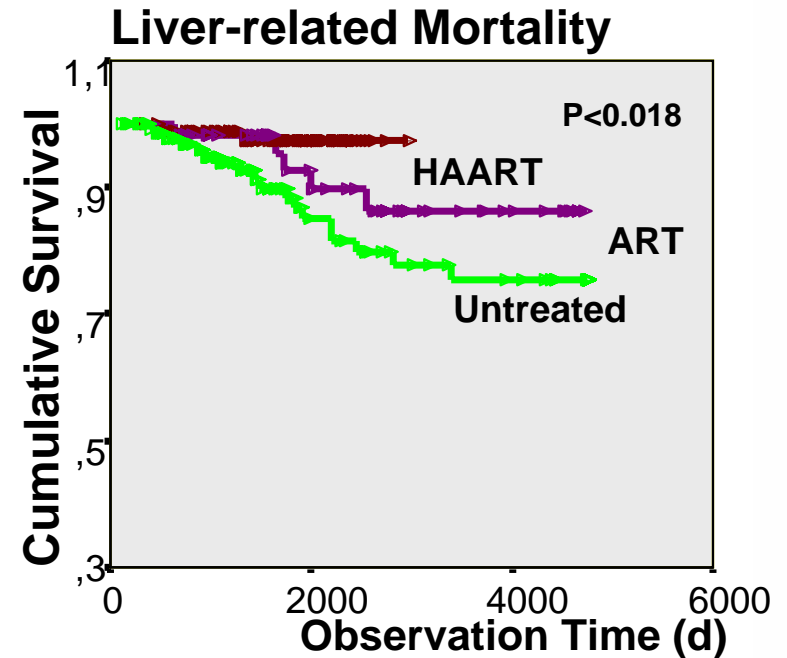
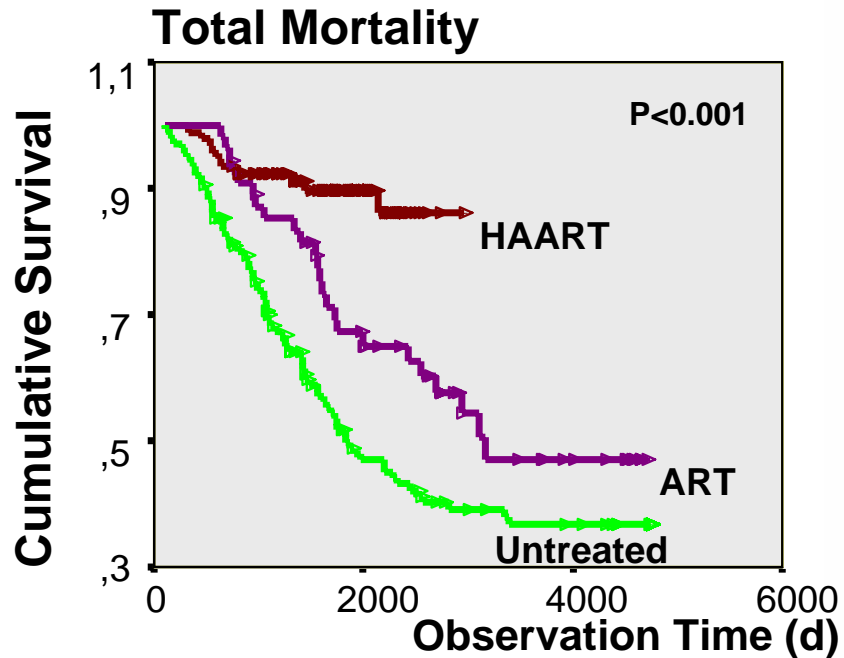


Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Kompetenznetz
HIV/AIDS

Krankheitsverlauf bei HIV/HCV Koinfizierten

Lancet. 2003;362(9397):1708-13.



Patients under Observation:

HAART	93	79	33	-	-	-
ART	55	46	30	15	9	1
Untreated:	137	94	49	37	32	27

Patients under Observation:

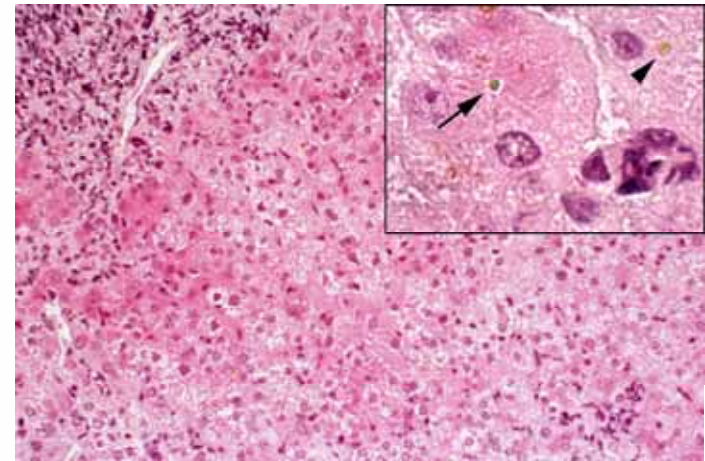
HAART:	93	79	33	-	-	-
ART:	55	46	30	15	9	1
Untreated:	137	94	49	37	32	27

Krankheitsverlauf bei HIV/HCV Koinfizierten

Time-dependent Cox model

HAART	$p < 0.001$
ART	$p < 0.001$
CHE	$p < 0.001$
Bilirubin	$p < 0.001$
Age	$p = 0.002$
CD4	$p = 0.003$

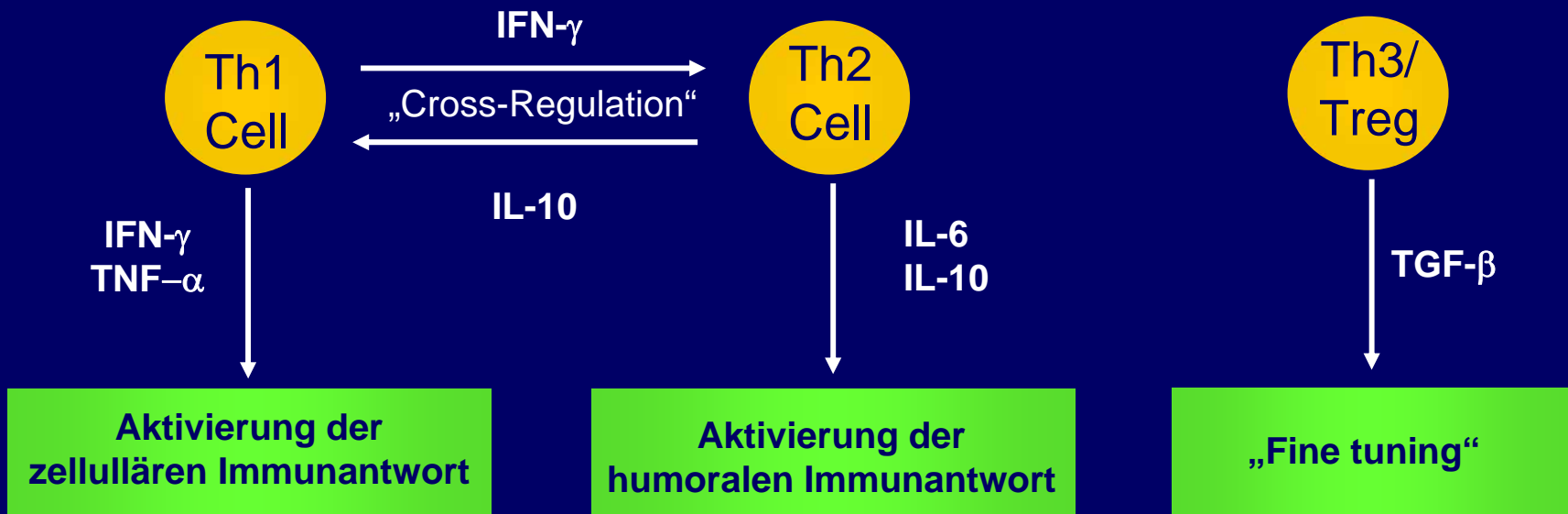
Lancet. 2003;362(9397):1708-13.



Cholestatic hepatitis C
no longer observed

J Gastroenterol Hepatol 2004

Zytokine als wichtige Modulatoren der Immunantwort bei viralen Infektionen



Antivirale Immunantwort

Zytokin-Genpolymorphismen

TNF- α
(promoter)
-308G/A

TGF- β 1
(codon)
-10T/C, and -25C/G

IL-10
(promoter)
-1082A/G; 819T/C; -592A/C

IL-6
(promoter)
-174C/G

IFN- γ
(intron 1)
-874T/A



Classification into

- high
- intermediate
- or
- low producers

(Cytokine Genotyping Tray (One Lambda))

Fragestellungen

Bedeutung der Zytokin- Genpolymorphismen

HIV-Infektion

Genetische
Prädisposition?

HIV/HCV-Infektion

Einfluss auf das
Ansprechen einer HCV-
Therapie?

Verteilung der Zytokin-Genpolymorphismen

		HIV mono-infected	HIV/HCV	healthy
TNF- α genotype	low producer	72,3	73,6	65,0
	high producer	27,7	26,4	35,0
		HIV mono-infected	HIV/HCV	healthy
TGF- β genotype	low producer	22,3	26,9	18,0
	high producer	77,7	73,1	82,0
		HIV mono-infected	HIV/HCV	healthy
IL-10 genotype	low producer	29,3	27,4	27,3
	intermediate producer	53,7	52,9	55,6
	high producer	17,0	19,7	17,2
		HIV mono-infected	HIV/HCV	healthy
IL-6 genotype	low producer	18,6	16,8	24,0
	high producer	81,4	83,2	76,0
		HIV mono-infected	HIV/HCV	healthy
INF- γ genotype	low producer	24,5	29,8	35,0
	intermediate producer	50,0	46,6	52,0
	high producer	25,5	23,6	13,0

p = 0.036

Verteilung der Zytokin-Genpolymorphismen

		Risk of Transmission			healthy
		Transfusion	IVDA	MSM	
TNF- α genotype	low producer	73,0	69,6	71,7	65,0
	high producer	27,0	30,4	28,3	35,0

		Risk of Transmission			healthy
		Transfusion	IVDA	MSM	
TGF- β genotype	low producer	27,8	33,9	19,3	18,0
	high producer	72,2	66,1	80,7	82,0

		Risk of Transmission			healthy
		Transfusion	IVDA	MSM	
IL-10 genotype	low producer	29,4	23,2	23,4	27,3
	intermediate producer	50,8	57,1	60,7	55,6
	high producer	19,8	19,6	15,9	17,2

		Risk of Transmission			healthy
		Transfusion	IVDA	MSM	
IL-6 genotype	low producer	18,3	12,5	17,2	24,0
	high producer	81,7	87,5	82,8	76,0

		Risk of Transmission			healthy
		Transfusion	IVDA	MSM	
INF- γ genotype	low producer	30,2	32,1	23,4	35,0
	intermediate producer	46,0	42,9	51,7	52,0
	high producer	23,8	25,0	24,8	13,0

p=0.031

Zusammenfassung I

- HIV-1 Infektion assoziiert mit einer erhöhten Frequenz des IFN- γ “high producer” Genotyps +874A/A
- IFN- γ “low producer” Genotyp möglicherweise protektiv

Mechanismus?



Die Rolle von genetischen Wirtsfaktoren bei der HIV-Infektion

Ziele des Projektes:

Detektion **neuer** genetischer Polymorphismen, die

- mit der HIV/AIDS-Krankheitsprogression assoziiert sind
- die Therapieantwort und
- die Nebenwirkungen (z.B. Lipodystrophie) vorhersagen

Zusammenfassung

GNAS- Genotypen sind assoziiert mit

- Körpergewichtsregulation
- Ansprechen auf HAART und IL-2



Vergessen ist ansteckend



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Kompetenznetz
HIV/AIDS