

# „Erfolge und Probleme der HIV- Forschung“

**31.3.08**

*Prof. Dr. med. Huldrych Günthard*  
Leitender Arzt  
Klinik für Infektionskrankheiten und  
Spitalhygiene

# **Erfolge und Probleme der HIV Forschung**

**1) Einführung: Herkunft, Pathogenese, Klinik von HIV-1**

**2) Therapie**

**3) Resistenz**

**4) Impfung: im speziellen “neutralisierende AK gegen HIV-1”**

**5) Schlussbemerkungen**

# Erfolge und Probleme der HIV Forschung

**1) Einführung: Herkunft, Pathogenese, Klinik von HIV-1**

**2) Therapie**

**3) Resistenz**

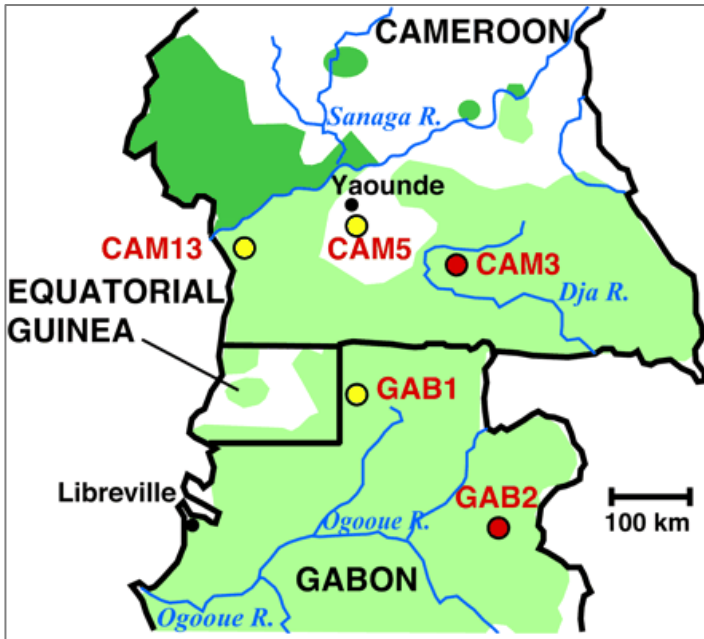
**4) Impfung: im speziellen “neutralisierende AK gegen HIV-1”**

**5) Schlussbemerkungen**

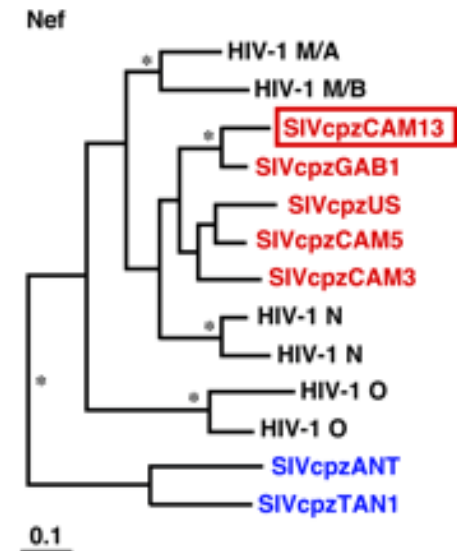
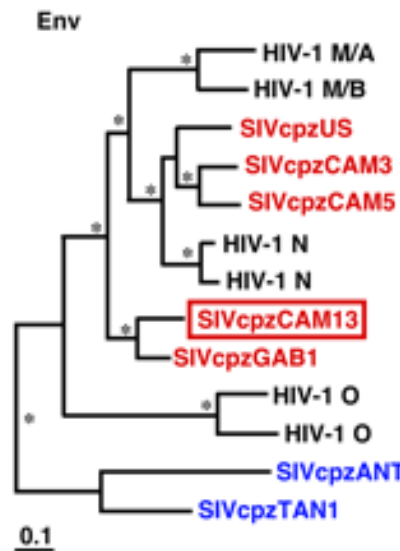
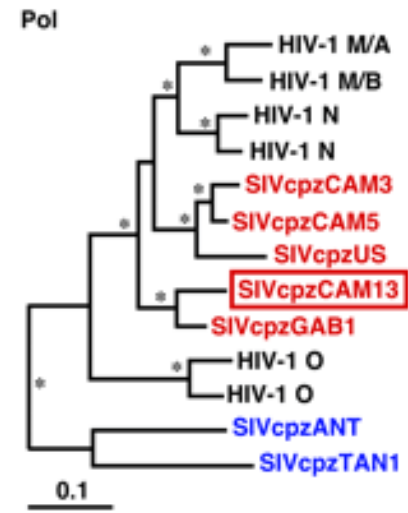
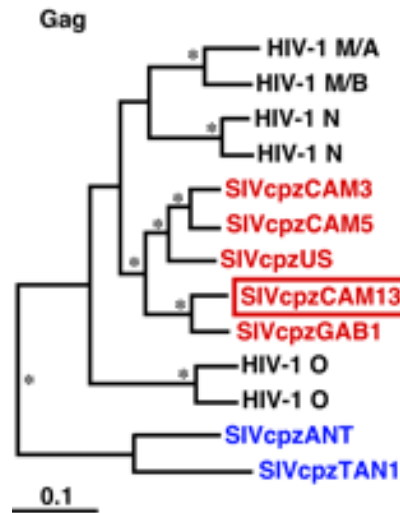
# Einführung

# **Herkunft des Virus**

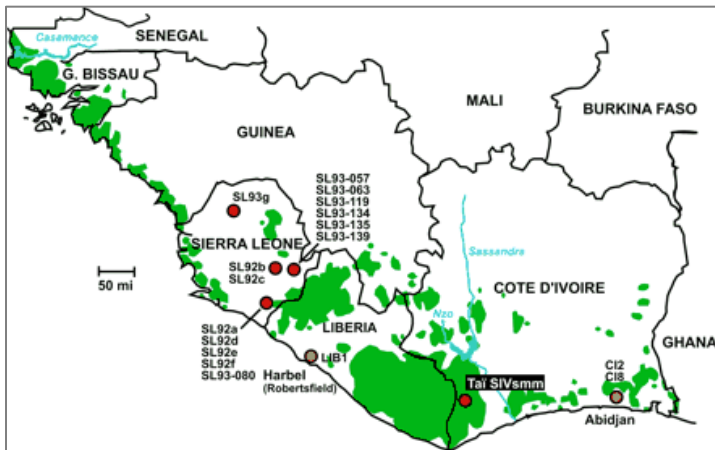
# Origin of HIV-1



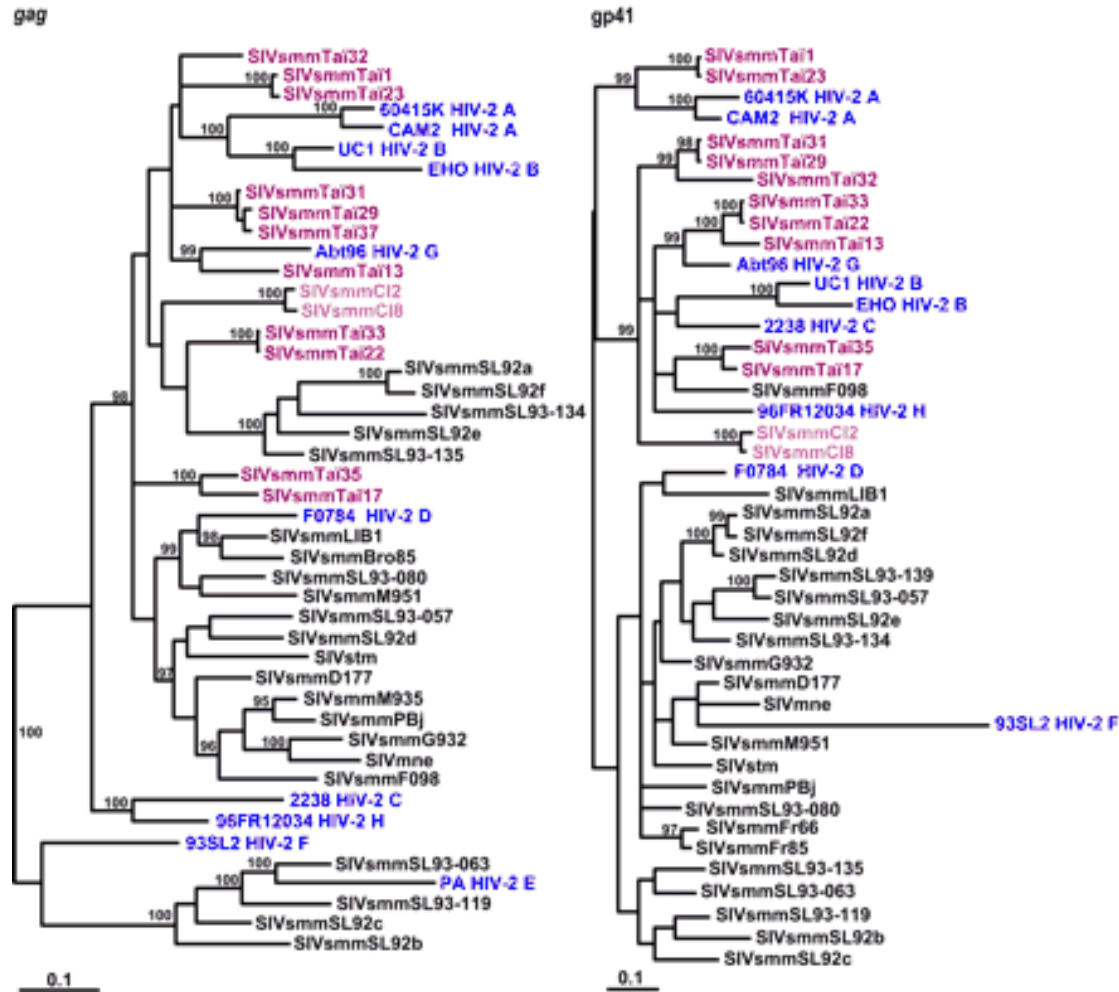
Geographic origin of SIVcpz-infected chimpanzees



# Origin of HIV-2

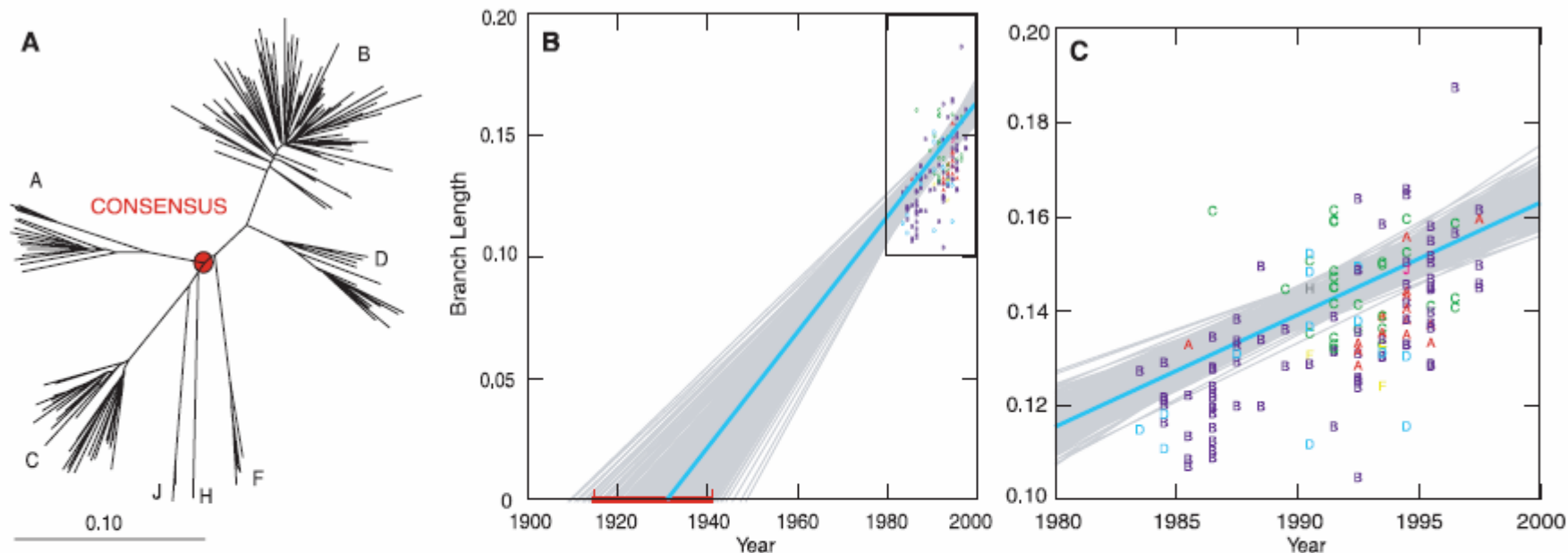


Sooty mangabeys (*Cerrocebus atys atys*), Cote d'Ivoire



# Timing the Ancestor of the HIV-1 Pandemic Strains

B. Korber,<sup>1,2\*</sup>† M. Muldoon,<sup>2,3</sup> J. Theiler,<sup>1</sup> F. Gao,<sup>4</sup> R. Gupta,<sup>1</sup> A. Lapedes,<sup>1,2</sup> B. H. Hahn,<sup>4</sup> S. Wolinsky,<sup>5</sup> T. Bhattacharya<sup>1†</sup>  
[www.sciencemag.org](http://www.sciencemag.org) SCIENCE VOL 288 9 JUNE 2000

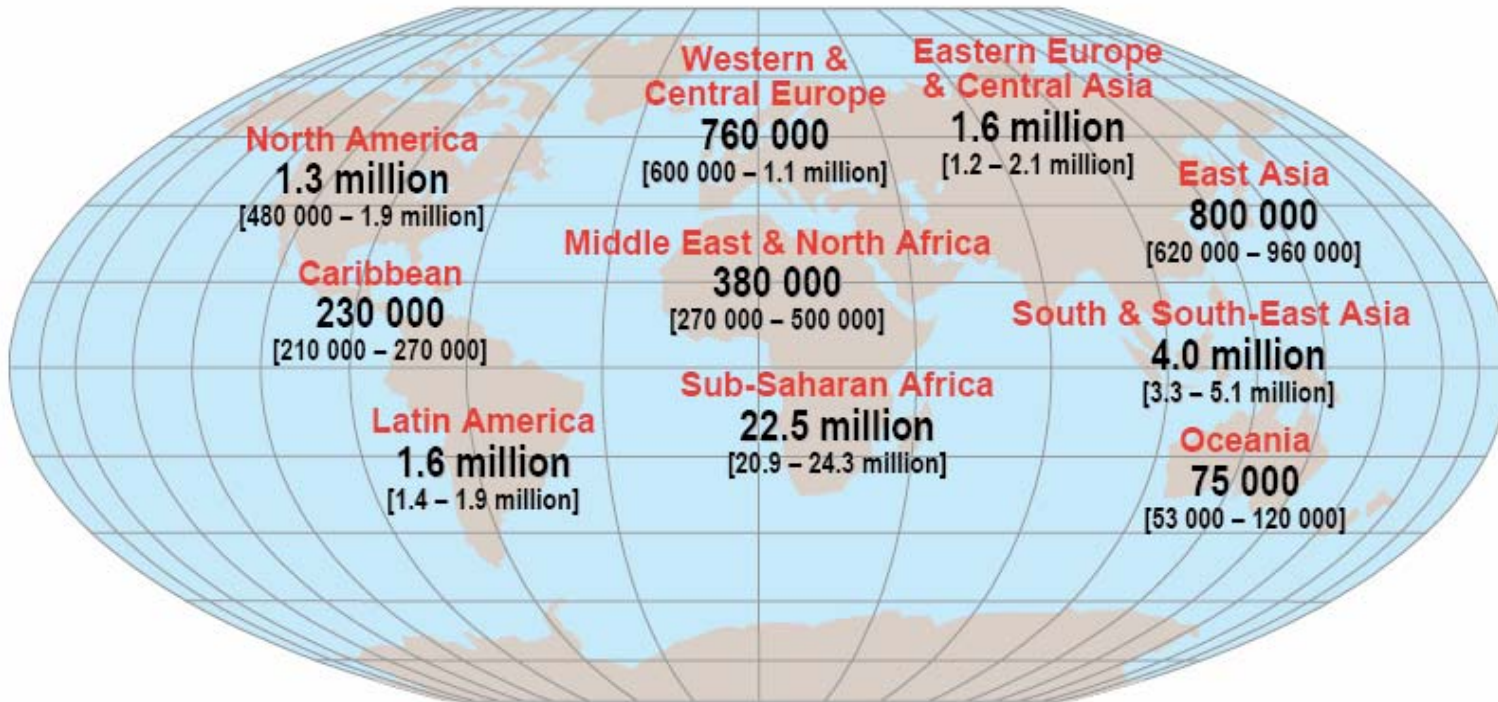


**Fig. 1.** Estimating the last common ancestor of the HIV-1 M group on the basis of data collected over the last two decades. **(A)** The gp160 phylogenetic tree used for this calculation. **(B)** The branch lengths from each leaf to the root of the tree are plotted against time. The subtype of the sequence is indicated by colored letters. A maximum-likelihood linear fit to the data was generated as described in the text (bold turquoise line). These lines prove to be steeper and offset to the left (into the past) relative to lines that would be drawn with a “standard” linear least squares fit to a line. As it turns out, these two effects, slope and offset,

almost balance each other out for the projections to zero branch length for the M group; for more recent sampling times, the offset in time would be more important, and for times in the more distant past, the slope would dominate. Four hundred eighty bootstrap fits to data points were used to calculate 95% CIs, shown as a red line along the horizontal axis. **(C)** A magnified view of the boxed region in **(B)**, showing that the points derived from different subtypes tend to be reasonably well distributed about the line, a consequence of the approximate equality of the intraclade evolutionary rates.

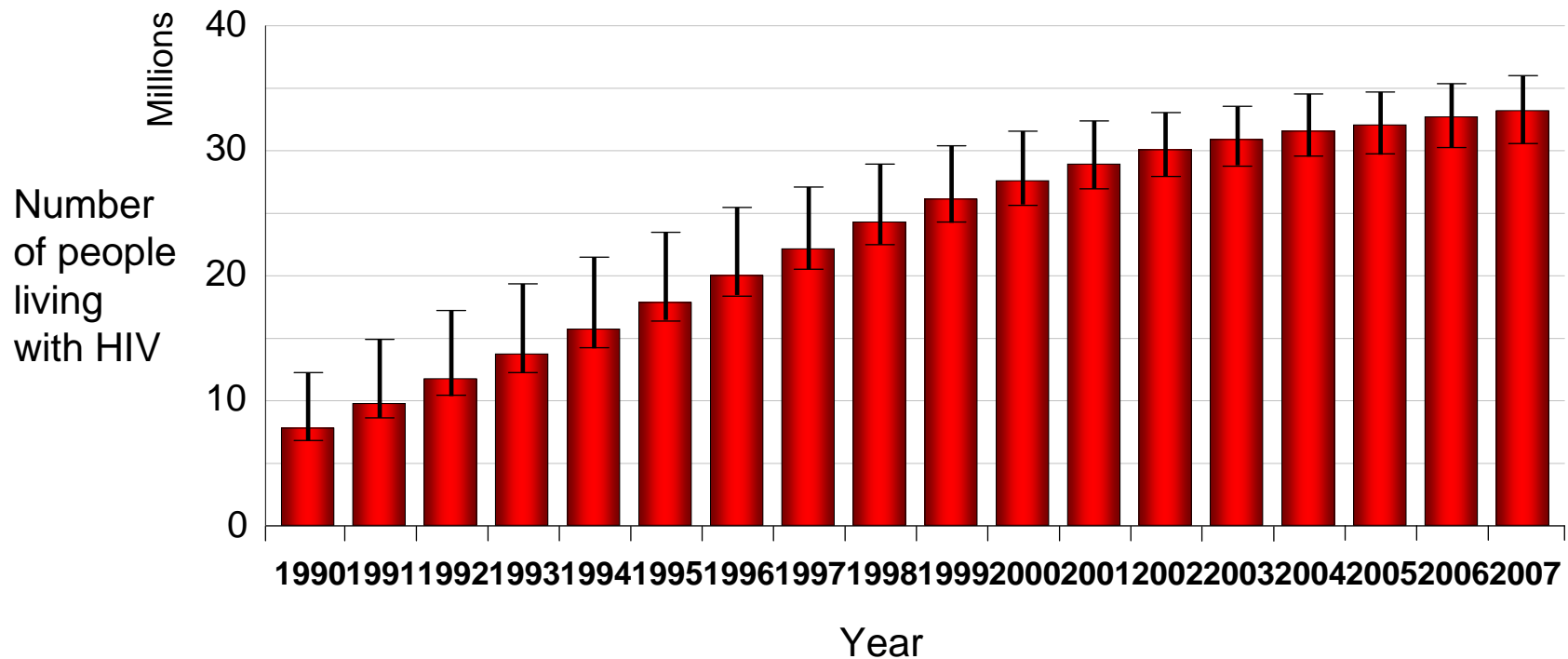


# Adults and children estimated to be living with HIV, 2007



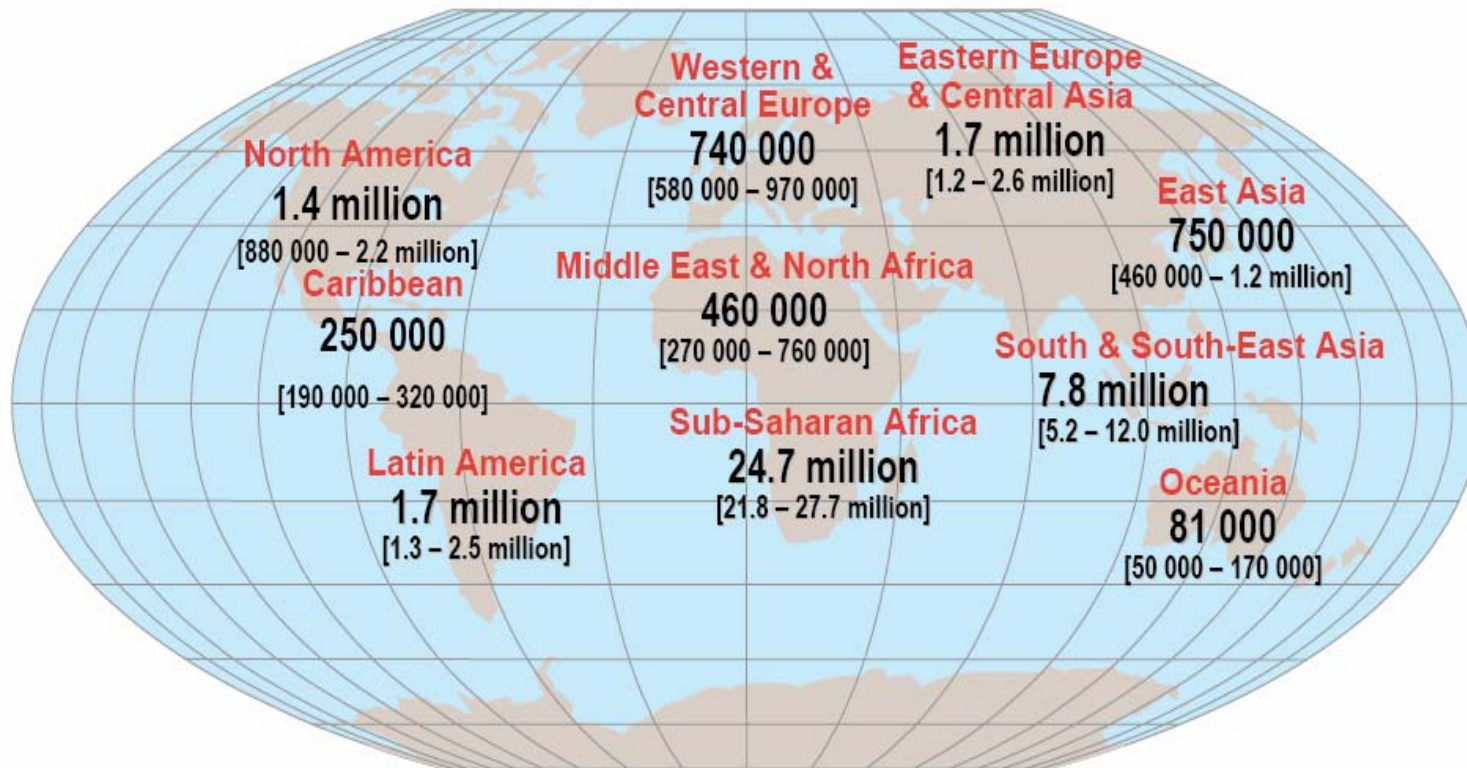
**Total: 33.2 (30.6 – 36.1) million**

# Estimated number of people living with HIV globally, 1990–2007



 This bar indicates the range

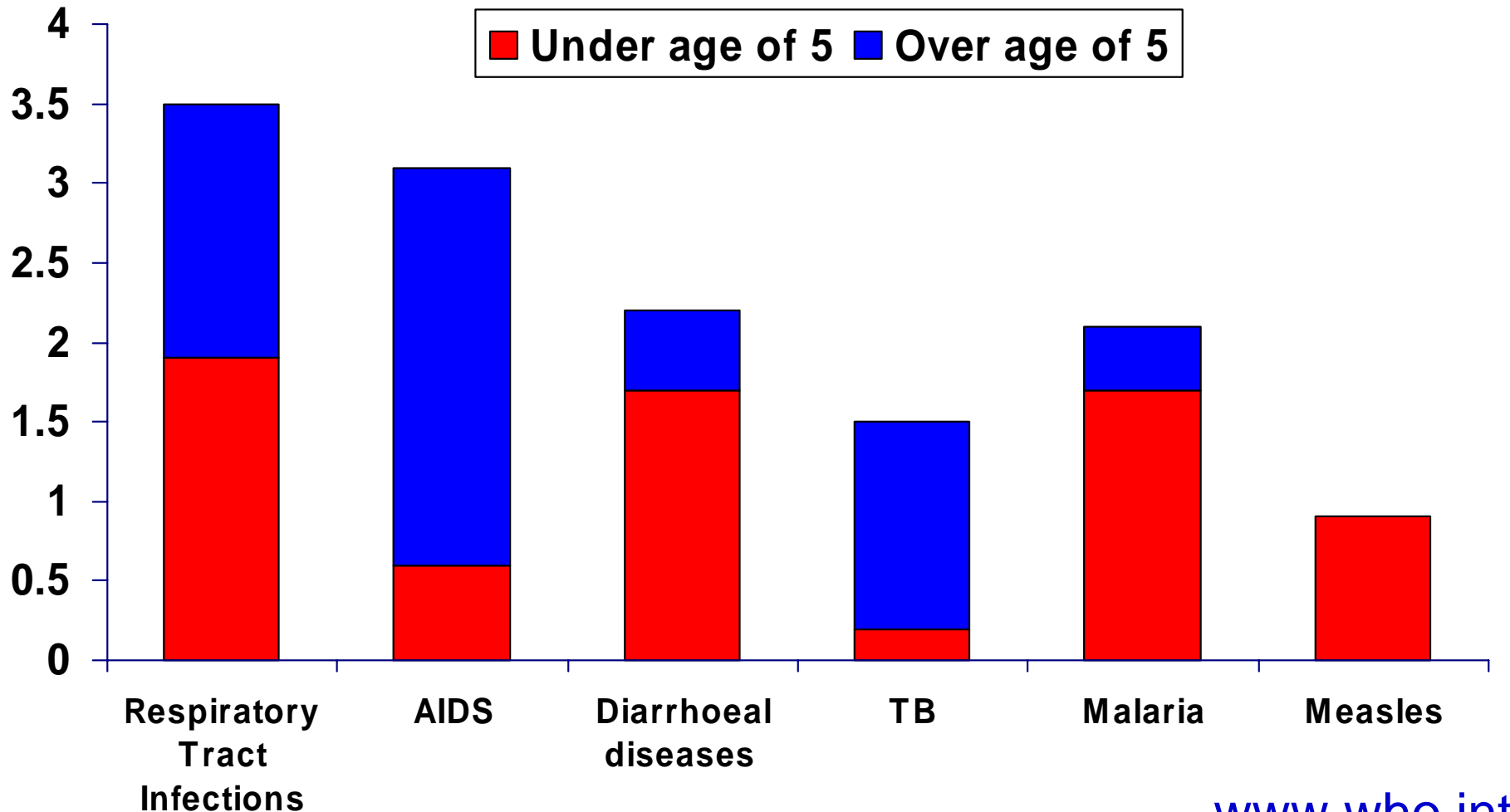
# Adults and children estimated to be living with HIV, 2006



**Total: 39.5 (34.1 – 47.1) million**

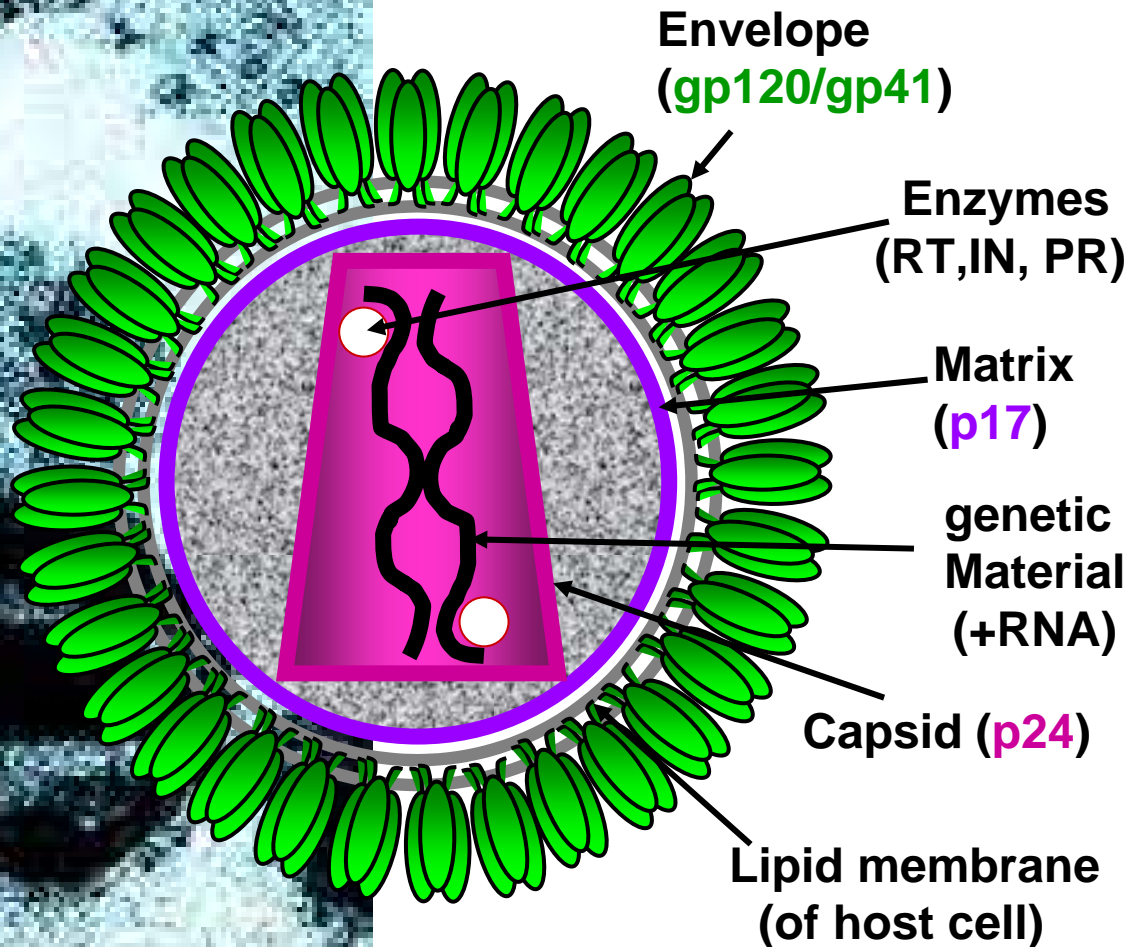
# Leading Infectious Killers

Millions of deaths, worldwide estimates

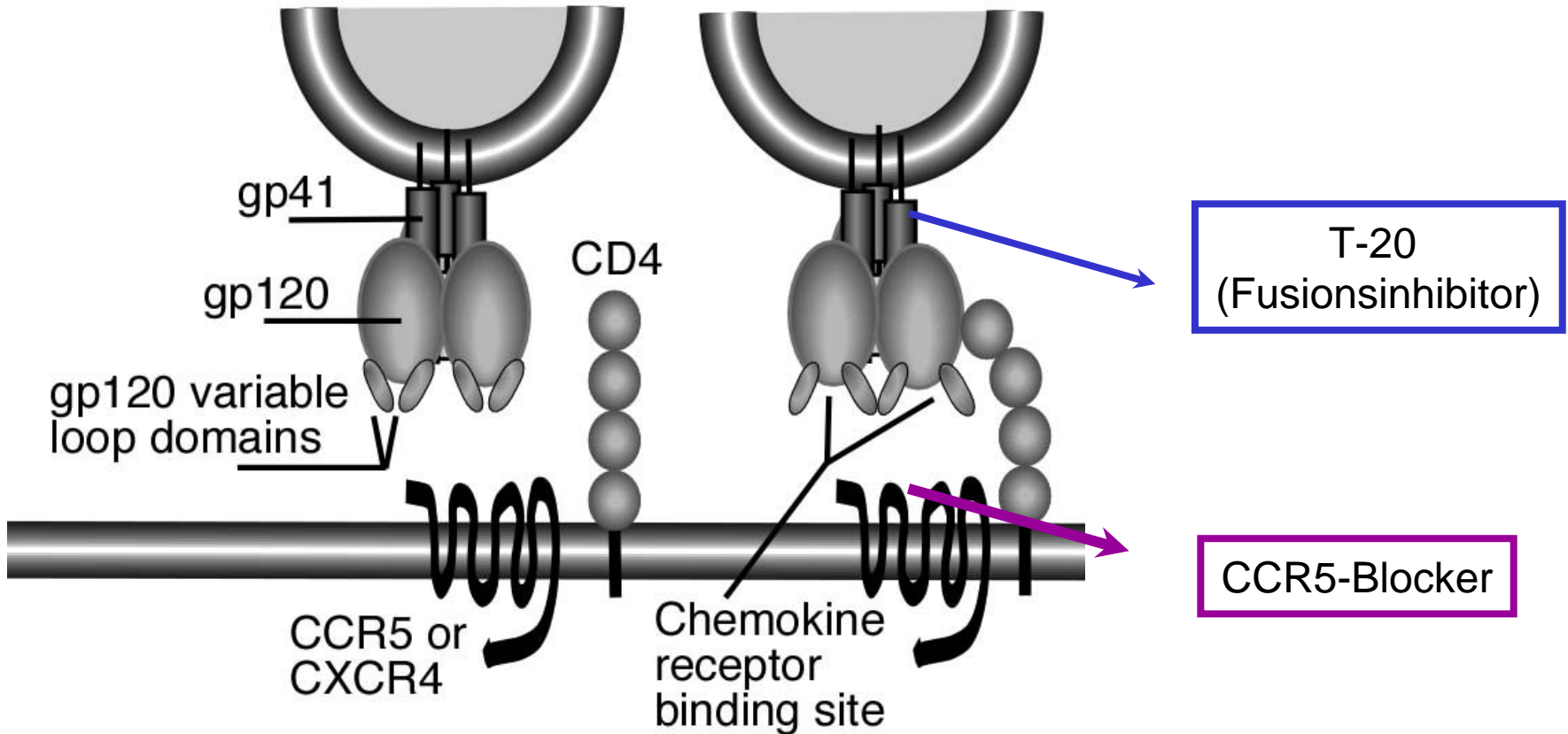


# **Lebenszyklus von HIV-1**

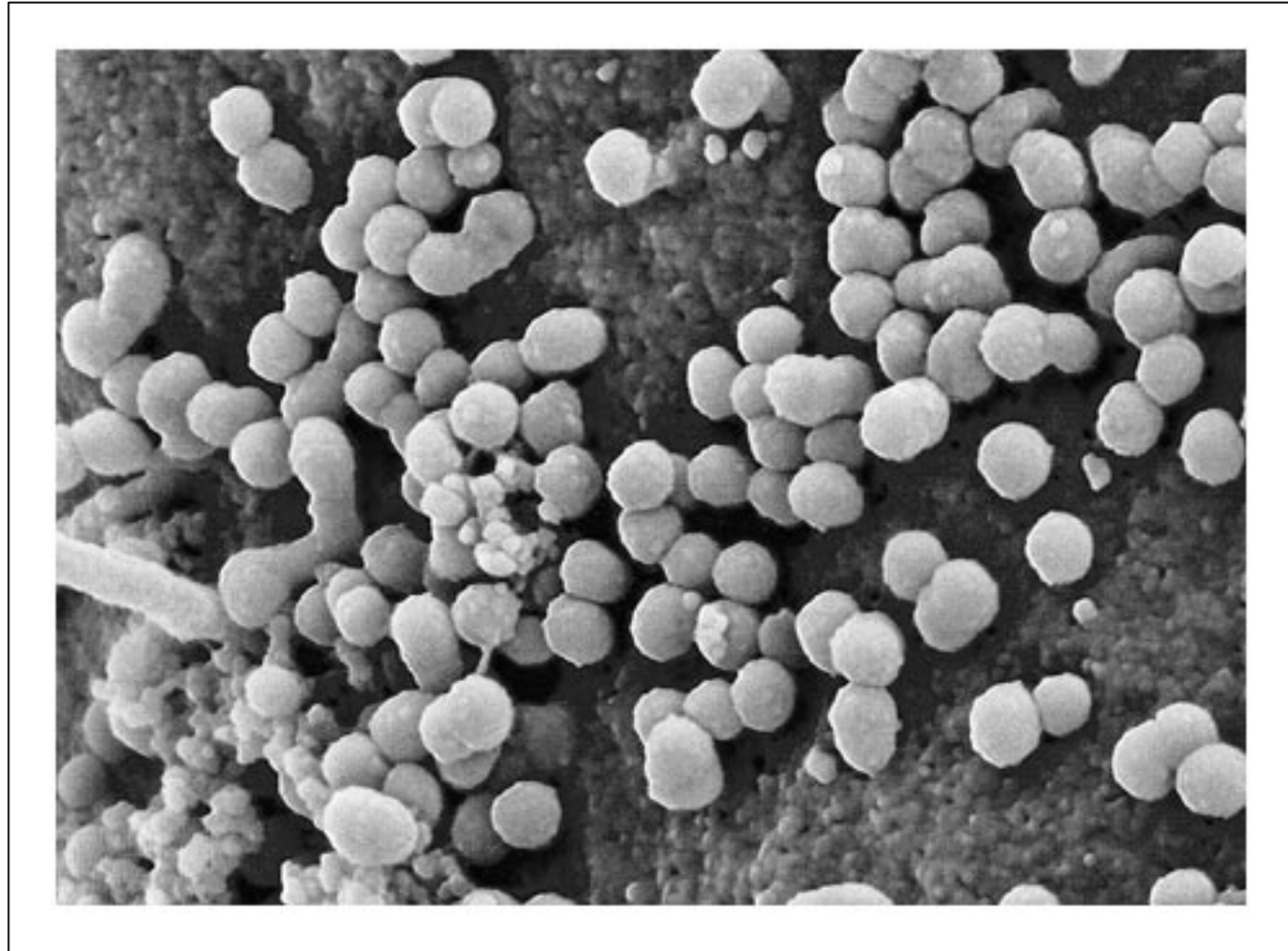
# Human Immunodeficiency Virus



# Eintritt von HIV in den infizierten CD4+ Lymphozyten (T-helferzelle)



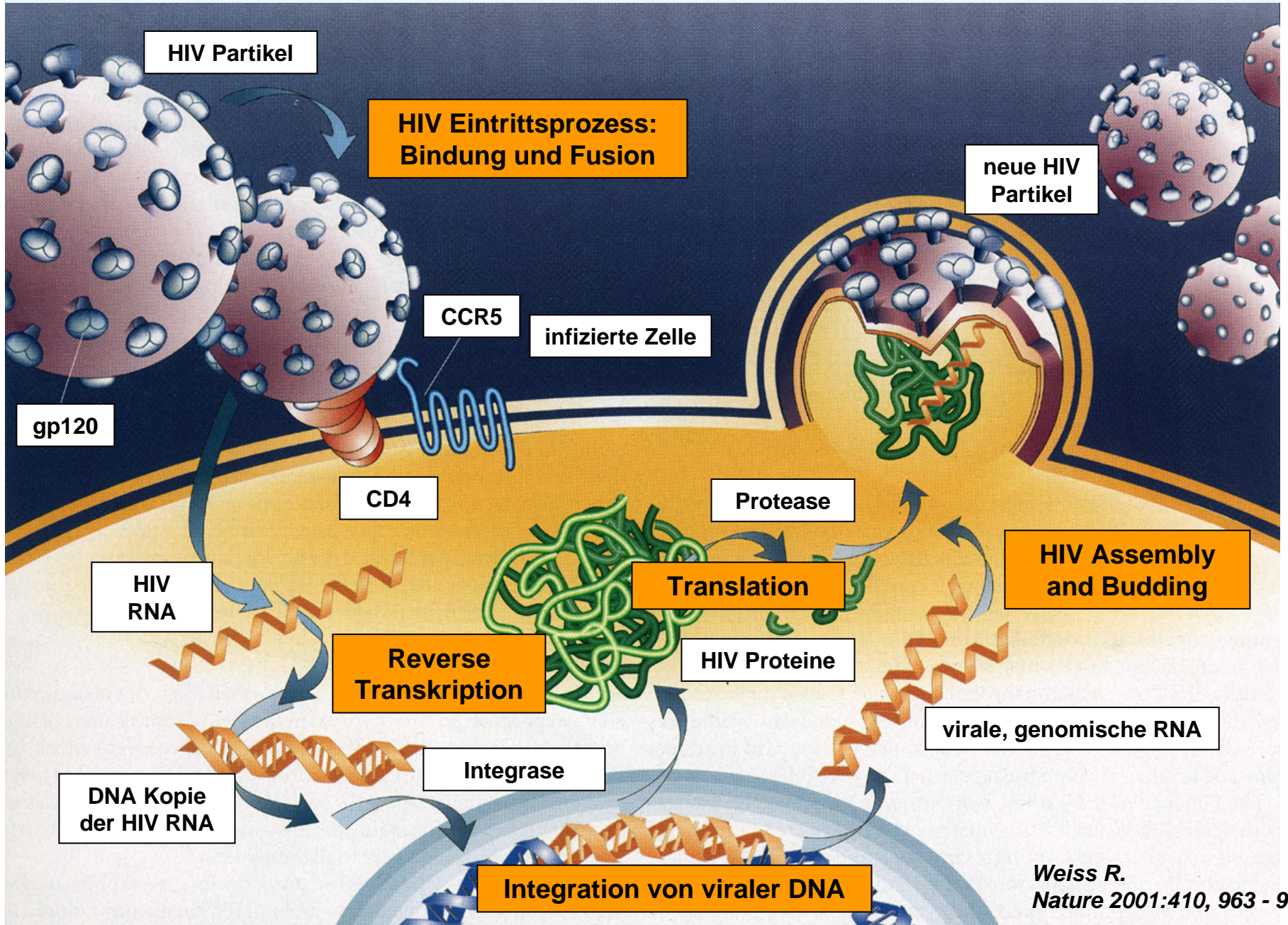
# Viruspartikel auf der Oberfläche einer produktiv-infizierten Zelle



The New England Journal of Medicine -- July 2, 1998 -- Vol. 339, No. Philippe Roingard, Ph.D.



# Der HIV Lebenszyklus



# **Biologische Besonderheiten von HIV-1**

# **Die HIV-Infektion wird uns noch lange erhalten bleiben:**

---

- Latenz (nicht eradizierbar)
- lange asymptomatische Phase
- Uebertragungswege: sexuell / Blut / Mutter >  
Kind
- Keine Impfung

# High genetic diversity of the HIV envelope

Influenza  
HA gene,  
HA1 domain

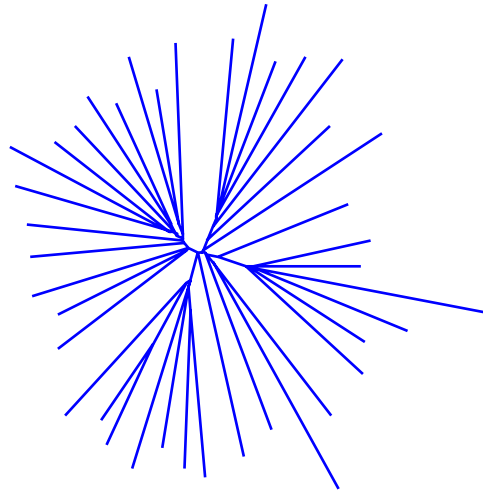


Annual global  
Influenza A

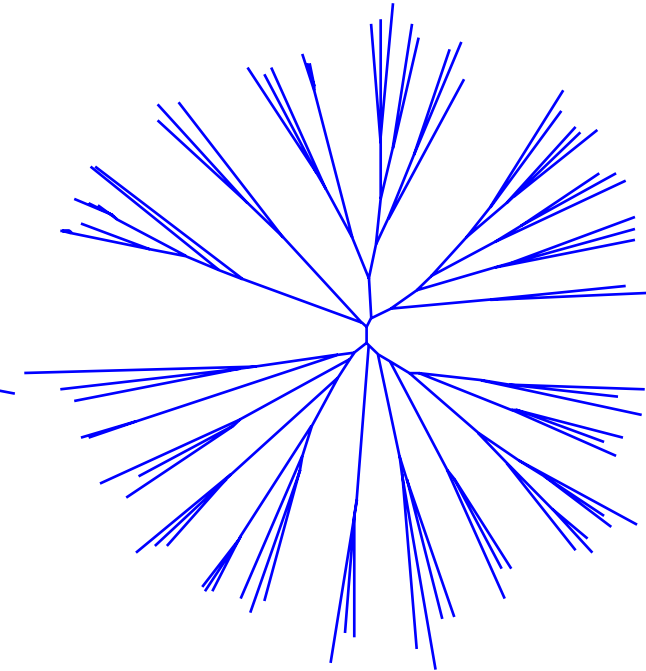
HIV-1 *env* gene, C2-V5



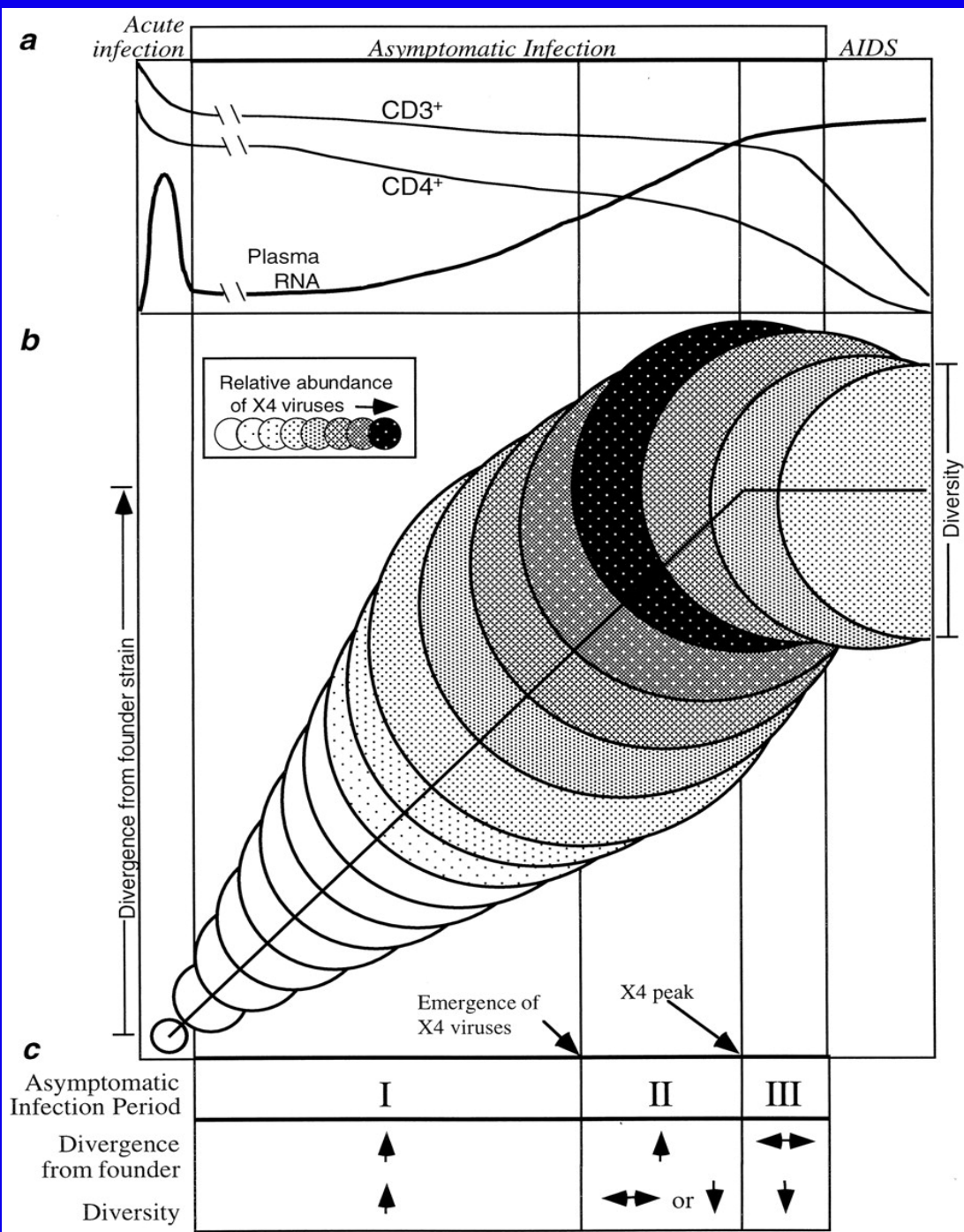
HIV-infected  
patient, 1 year



One HIV-1  
subtype



All HIV-1 subtypes,  
sub-subtypes, CRF



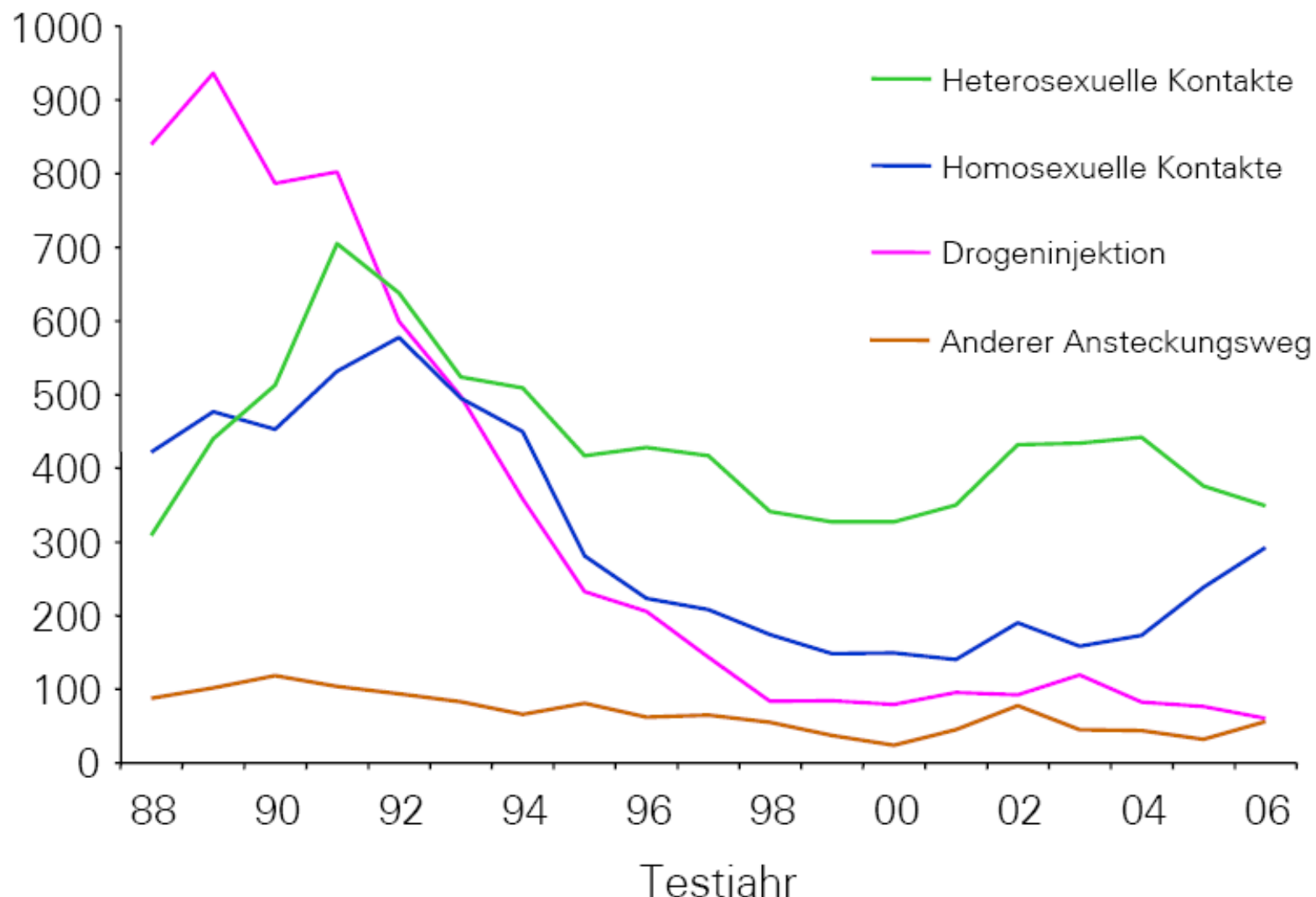
Shankarappa et al.  
 J Virology 1999;73:10489-10502

# **Epidemiologie (Schweiz)**

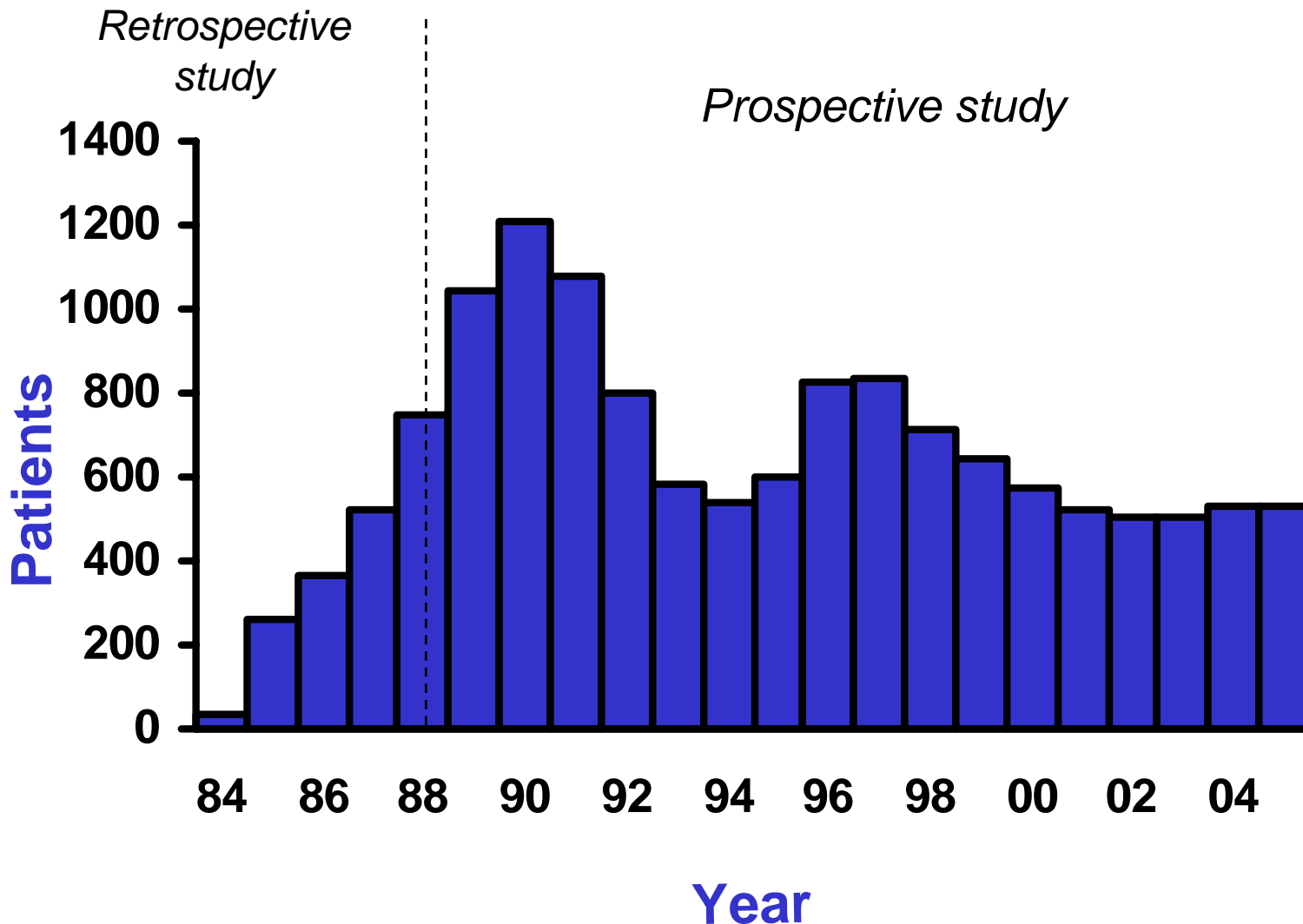


## HIV in der Schweiz

Schätzung der Anzahl neu diagnostizierter HIV-Infektionen nach Ansteckungswegen



# Figure 1: Patients newly registered each year in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS), 1984-2005

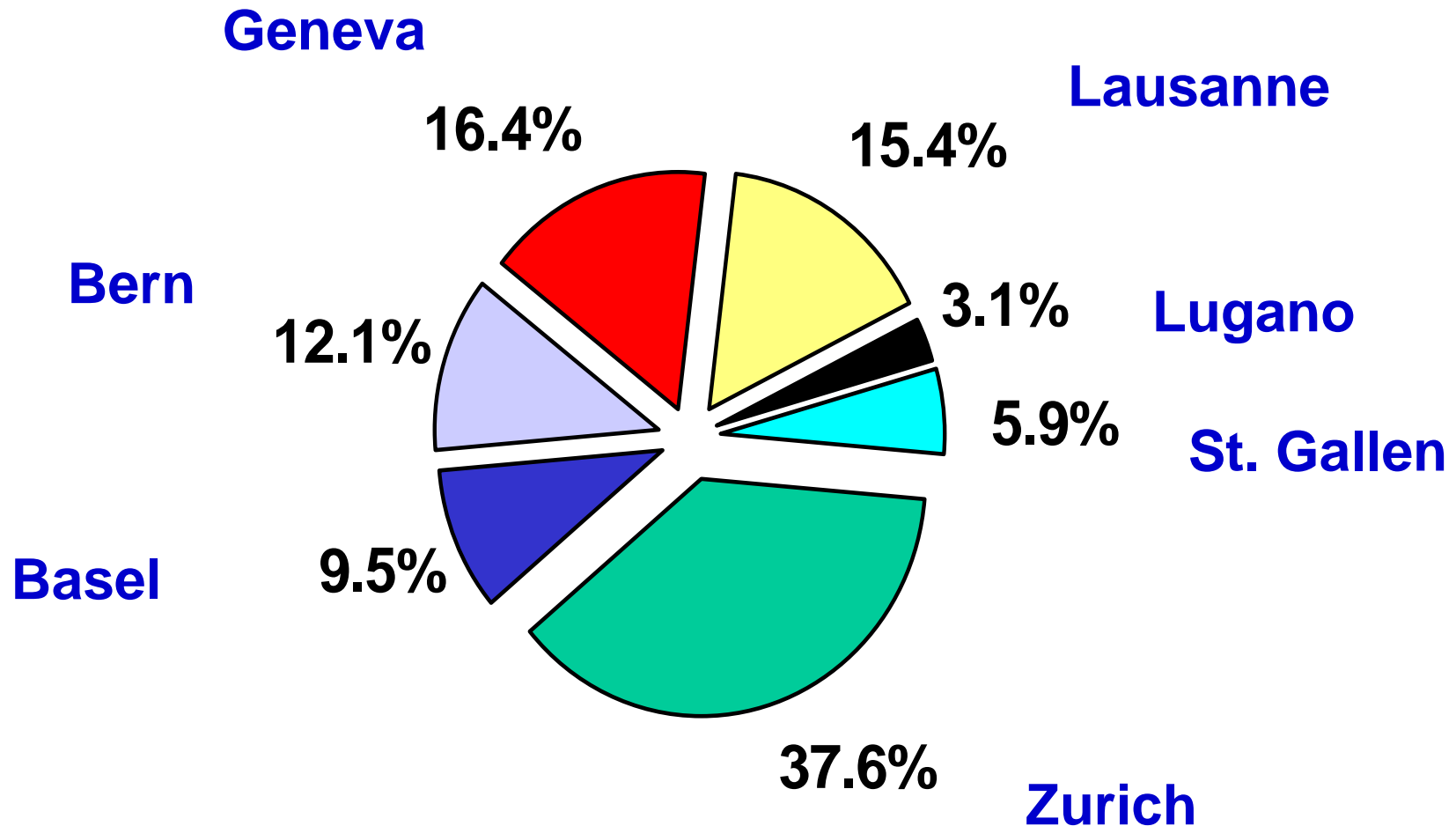


Source : SHCS 05/2006

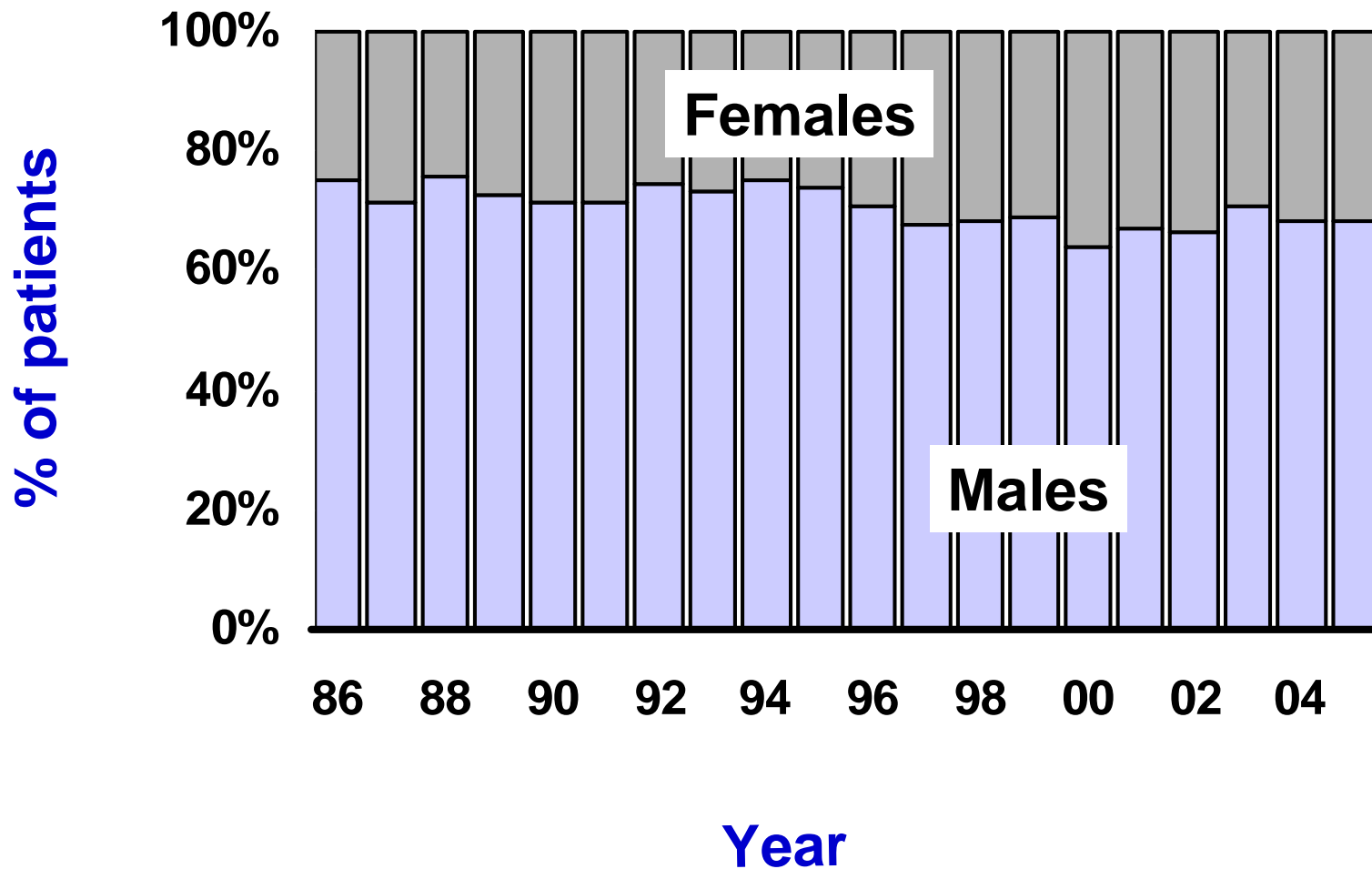


**Figure 2: Distribution of patients ever registered in the SHCS by clinical centre, 1981-2006 (N = 14'016)**

---

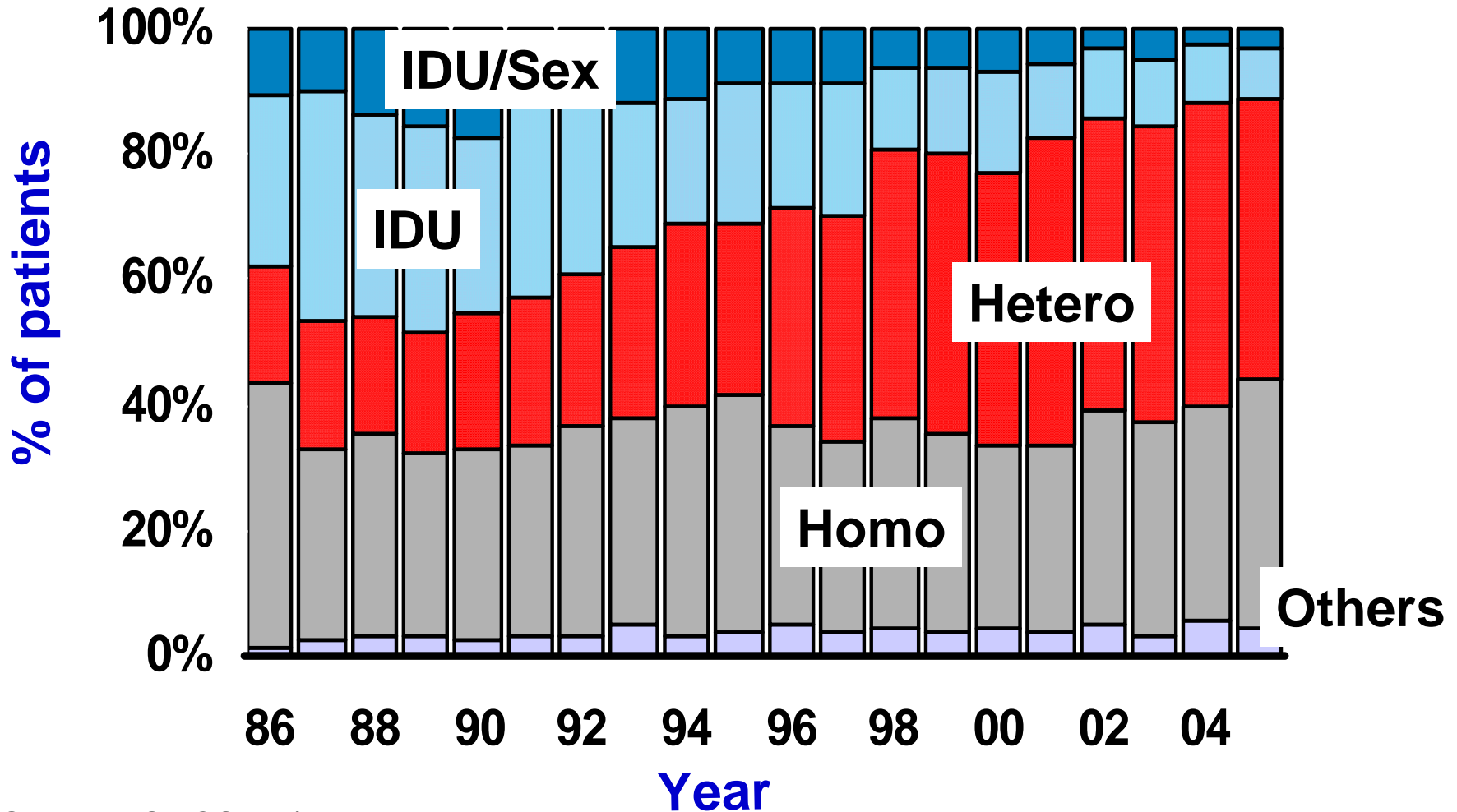


# Figure 3: Distribution of patients registered in the SHCS by gender, 1986-2005



Source : SHCS 05/2006

# Figure 4: Distribution of patients registered in the SHCS by presumed mode of infection, 1986-2005

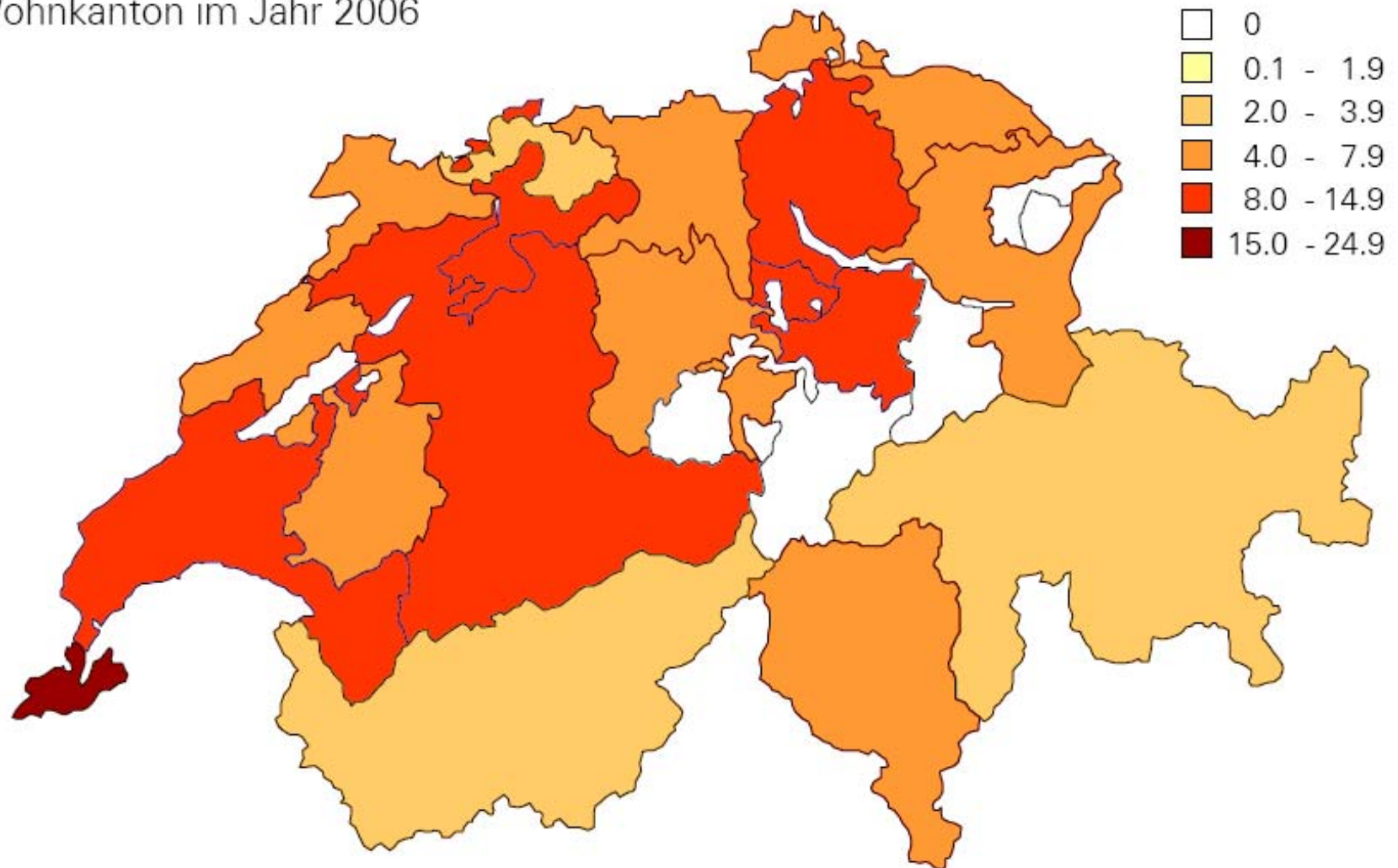


Source : SHCS 05/2006



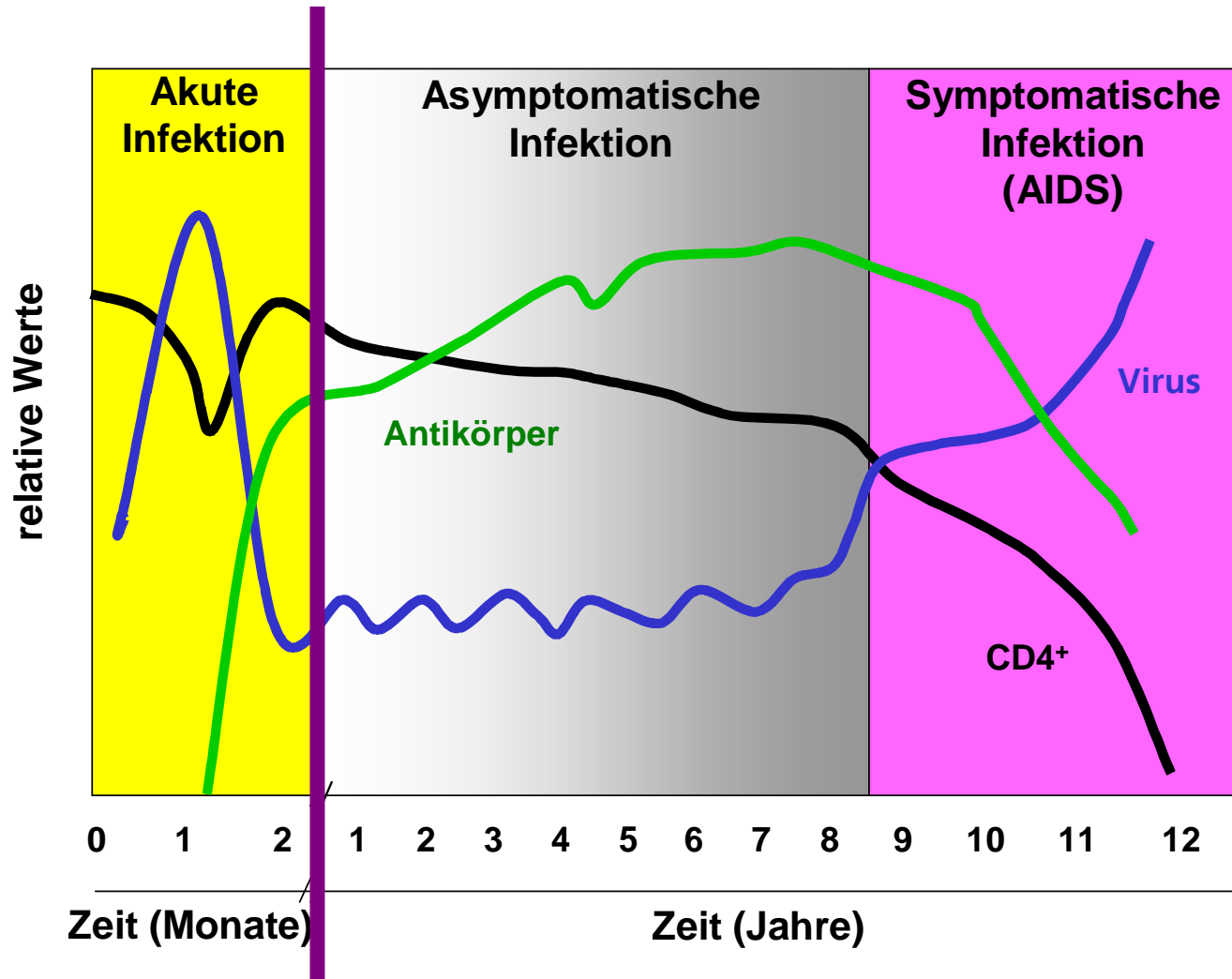
## HIV in der Schweiz

Labormeldungen pro 100'000 Einwohner  
nach Wohnkanton im Jahr 2006



# **Krankheitsverlauf**

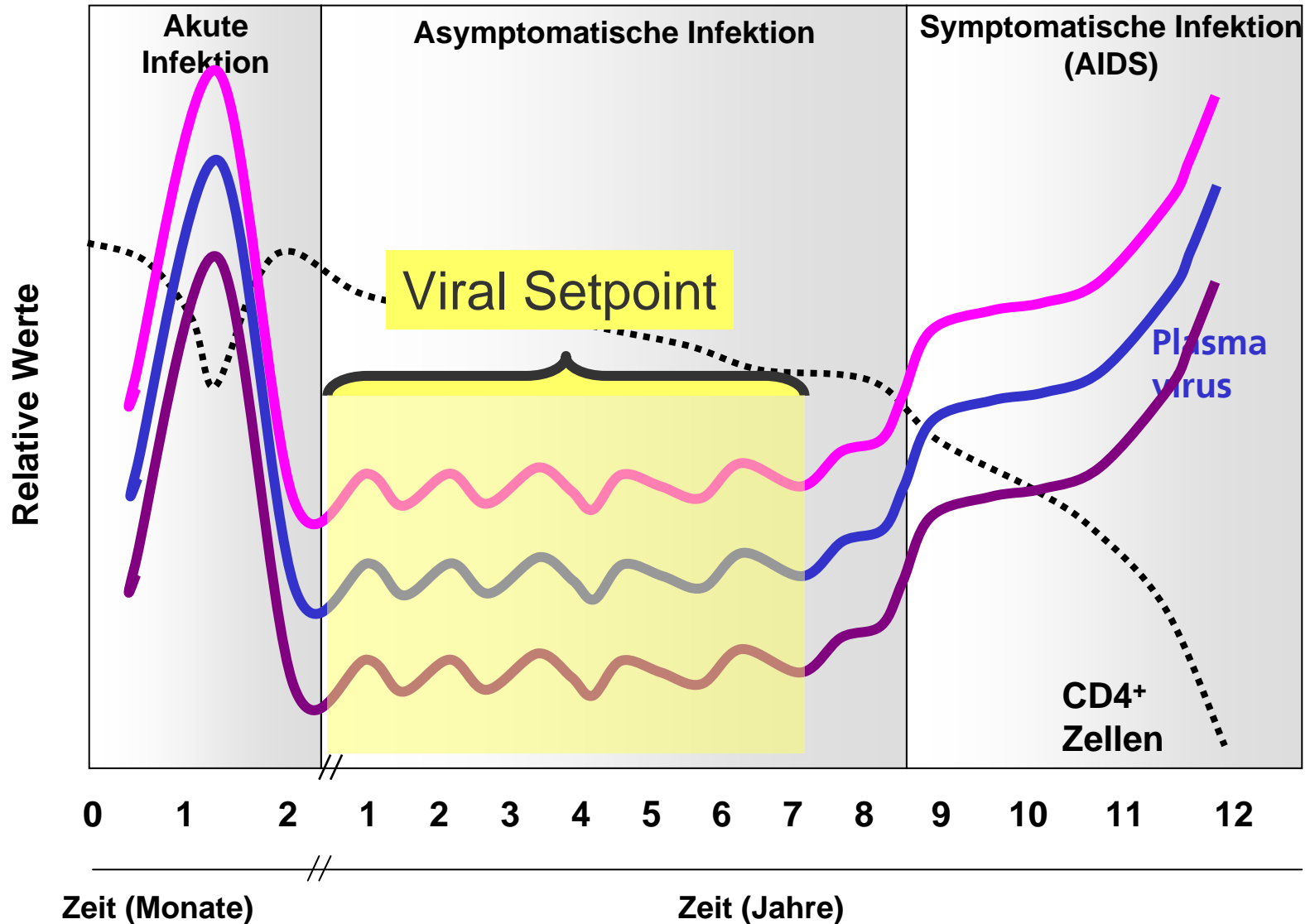
# Zeitlicher Verlauf der HIV - Infektion



3 Monate

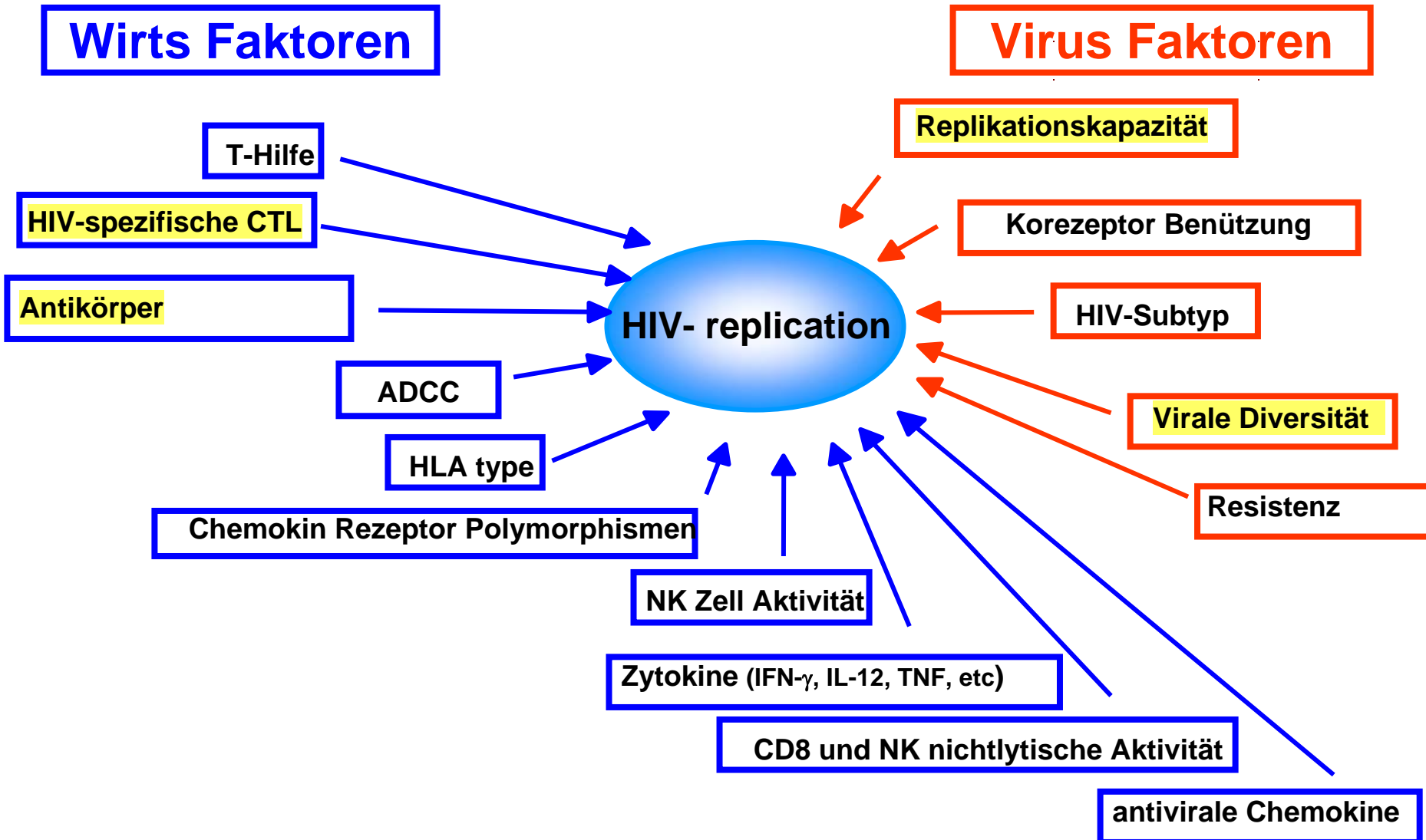
**„Viral Setpoint“**

# Zeitlicher Ablauf der HIV-1 Infektion





# Wirts und Virus Faktoren beeinflussen die HIV Replikation im Menschen



Das “akute retrovirale  
Syndrom”

(ARS)

## Akutes Retrovirales Syndrom (ARS)

- Krankheitsbild das bei ca. 60-80% von PatientInnen auftritt nach frischer HIV-Infektion.
- Schwierig zu diagnostizieren, da häufig eine „Mischung“ von „Allerweltssymptomen“

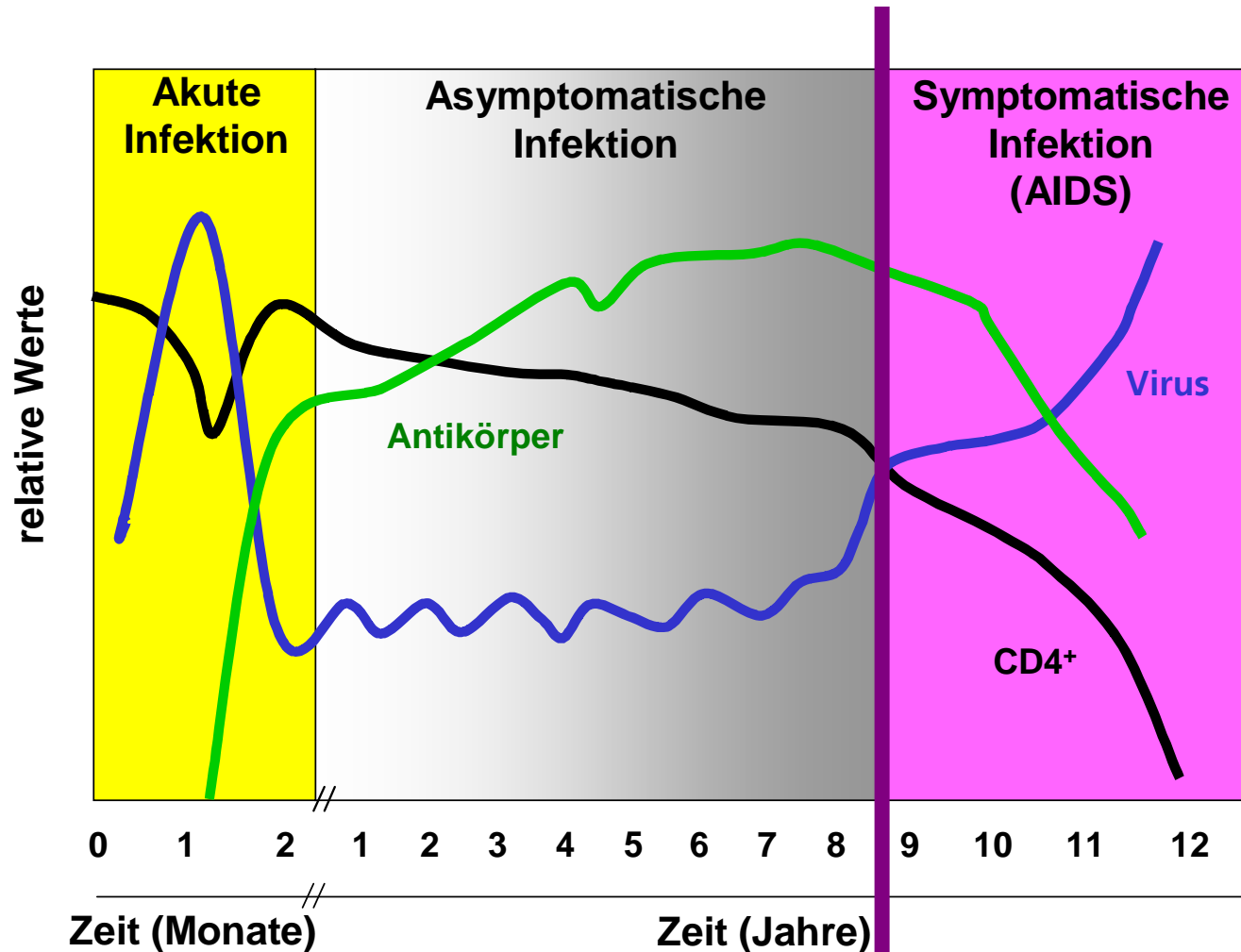
## Krankheitszeichen der akuten HIV-Infektion (ARS)

- Fieber (80-90 %)
- Rachenentzündung (50-70%)
- Abgeschlagenheit / Müdigkeit (50-90%)
- Durchfall „Magendarmgrippe“ (40-60%)
- Hautausschlag (40-60%)
- Lymphknotenschwellungen (40-80%)
- Weiter: Kopfschmerzen, Aphten im Mund/Geschlechtsteilen, Nachtschweiss, Hirnhautentzündung und Hirnentzündung

# **AIDS**

(Acquired Immunodeficiency  
Syndrome)

# Zeitlicher Verlauf der HIV - Infektion



Im Durchschnitt nach 8 -10 Jahren

# AIDS

- Positiver HIV-Status und Auftreten von bestimmten Krankheiten, die im Zusammenhang mit Immunschwäche auftreten
- Immunschwäche wird durch das HI-Virus verursacht.  
(T-Helferzellverlust / CD4-Zell Verlust).

# AIDS

- Infektionskrankheiten:

Pilze / Bakterien / Parasiten / Viren

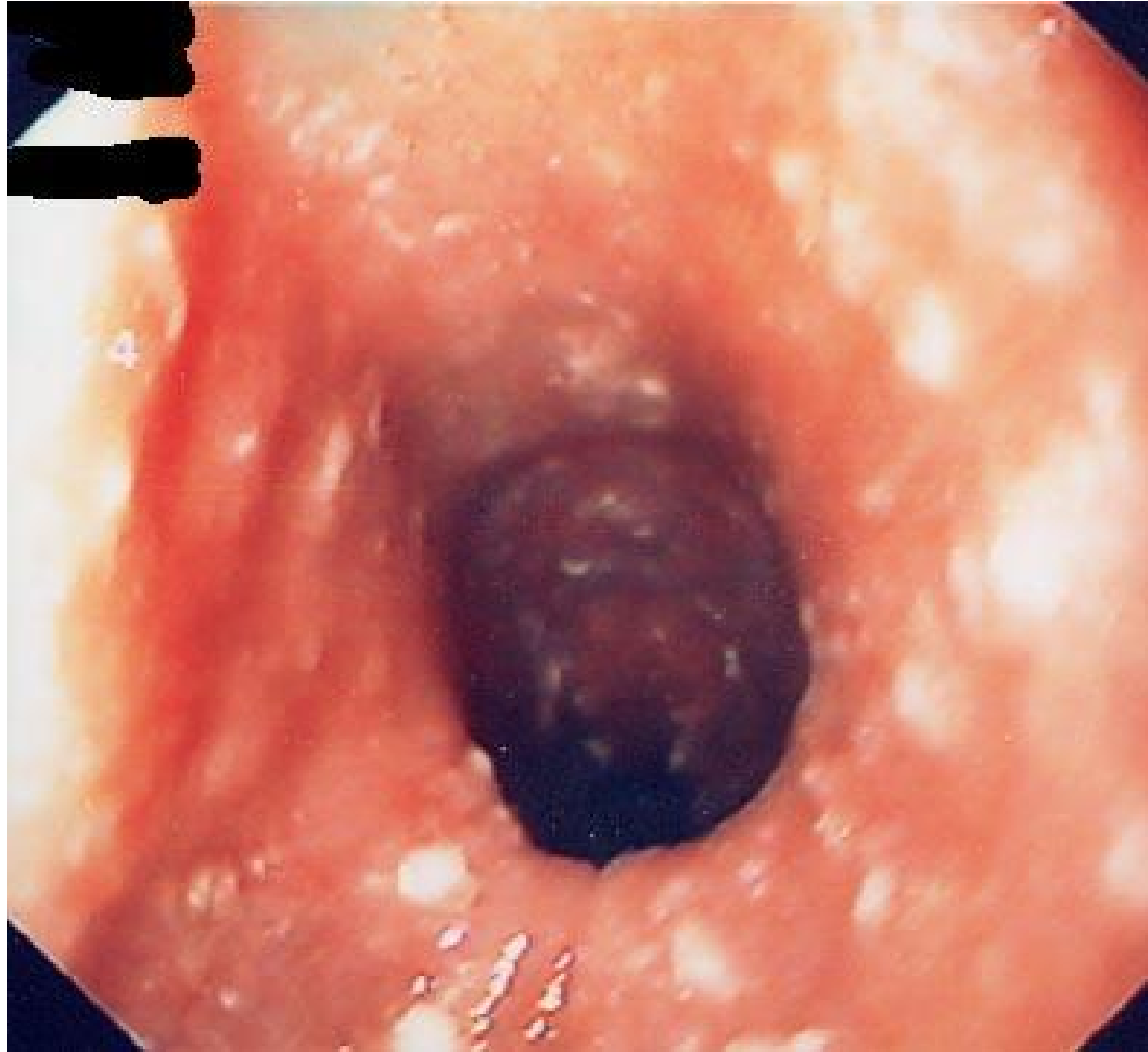
- Bestimmte Krebsarten

- Lymphdrüsenkrebs / Kaposi-Sarkom / Gebärmutterhalskrebs ...



Pilze

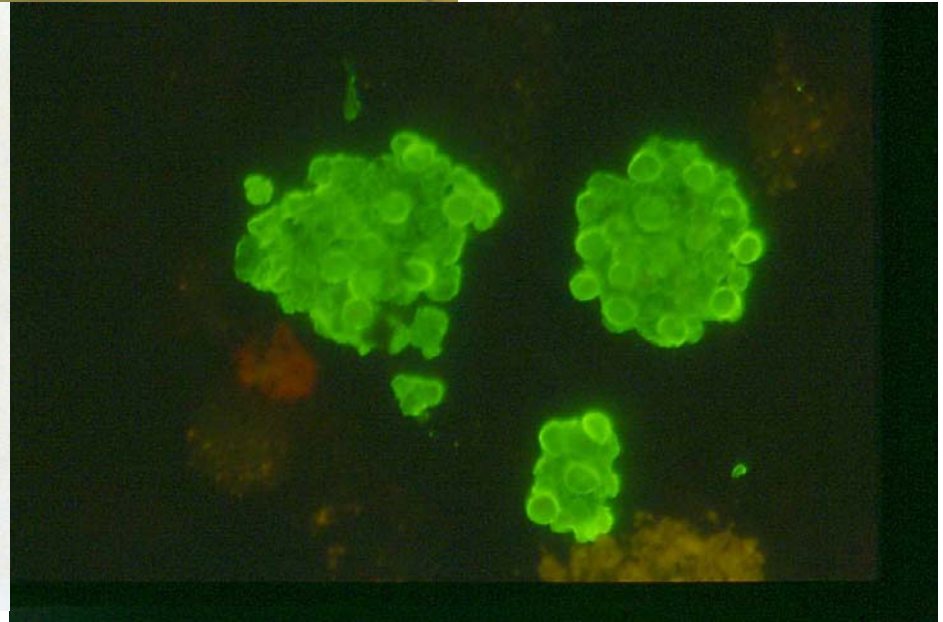
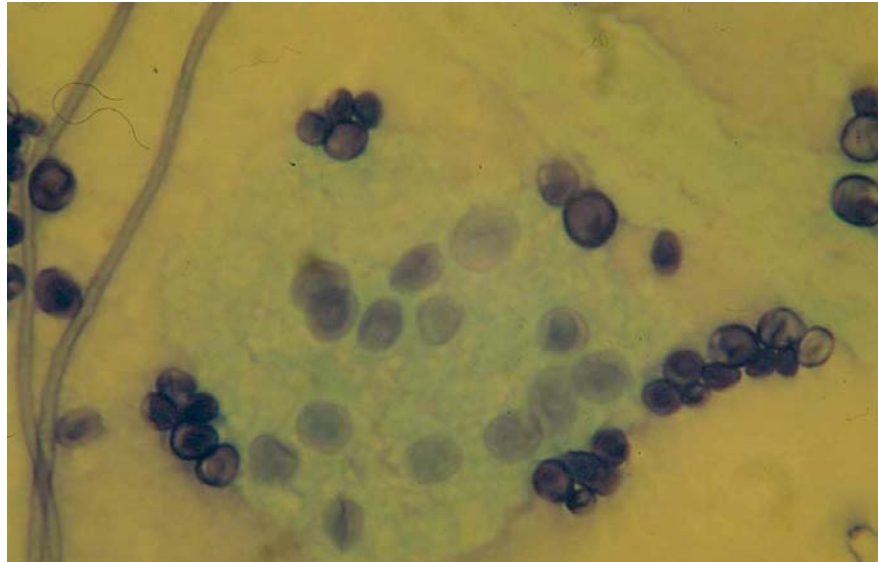
# Pilzbefall der Speiseröhre (Soorösophagitis)



# ***Pneumocystis jiroveci* (carinii) Lungenentzündung**



# *Pneumocystis j.*

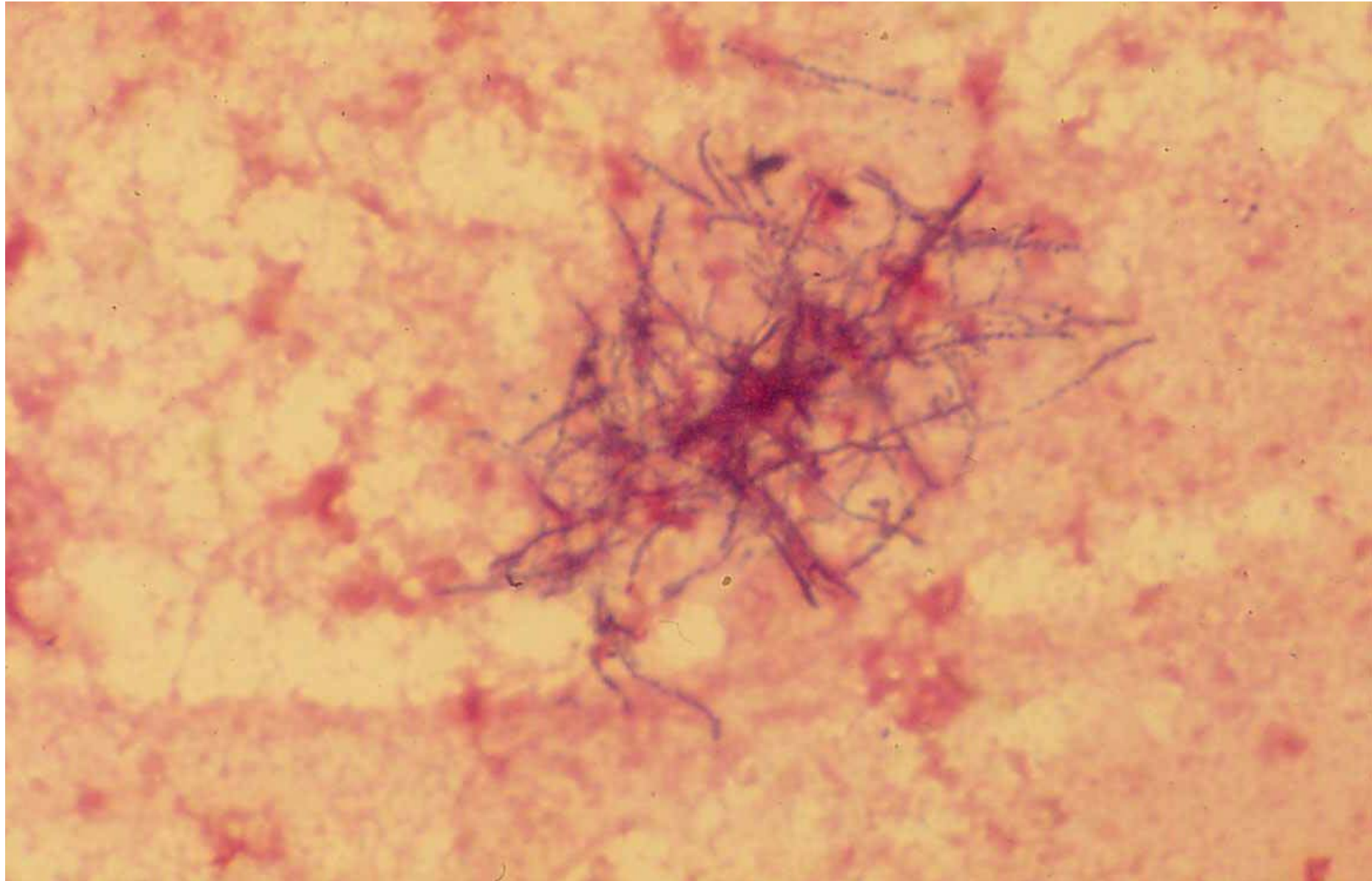


# Bakterien

# Lungentuberkulose



# Tuberkelbakterien

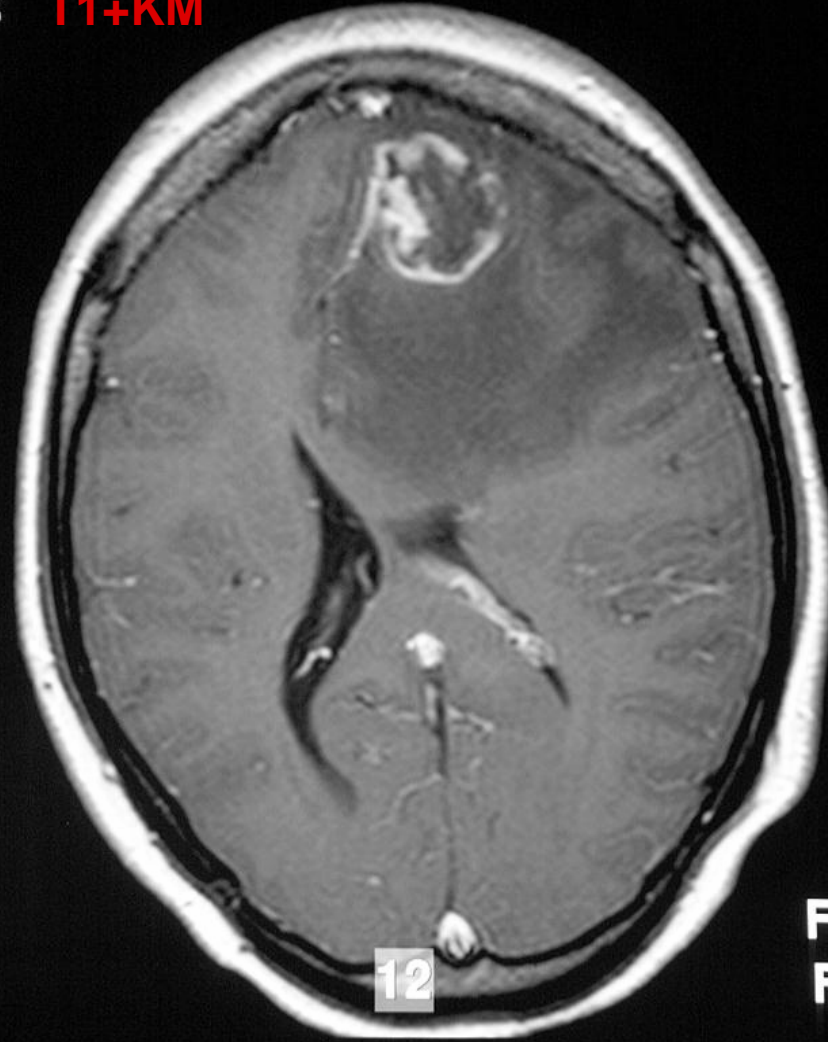


# Parasiten

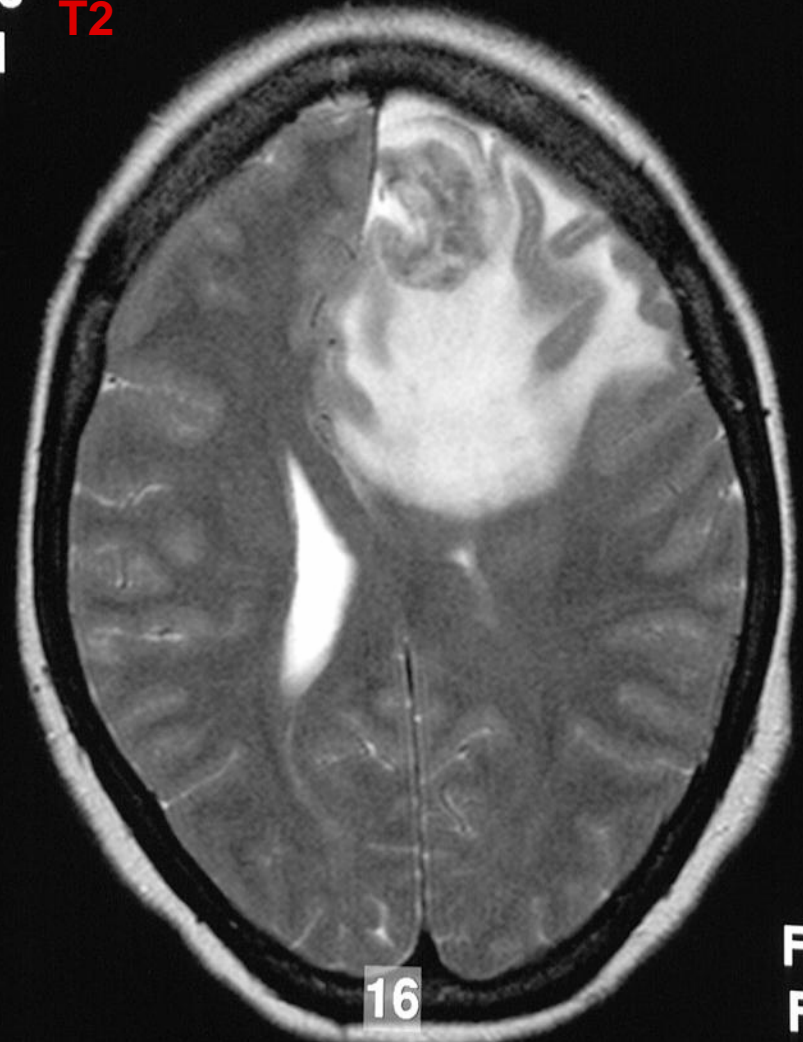


# Zerebrale Toxoplasmose

12 T1+KM



/16  
M T2



Viren

# Zytomegalie-Retinitis



# Krebs (Viren)

# Kaposi Sarkom



# Kaposi Sarkom



# Erfolge und Probleme der HIV Forschung

1) Einführung: Herkunft, Pathogenese, Klinik von HIV-1

2) Therapie

3) Resistenz

4) Impfung: im speziellen “neutralisierende AK gegen HIV-1”

5) Schlussbemerkungen

# Antiretrovirale Medikamente in der CH

---

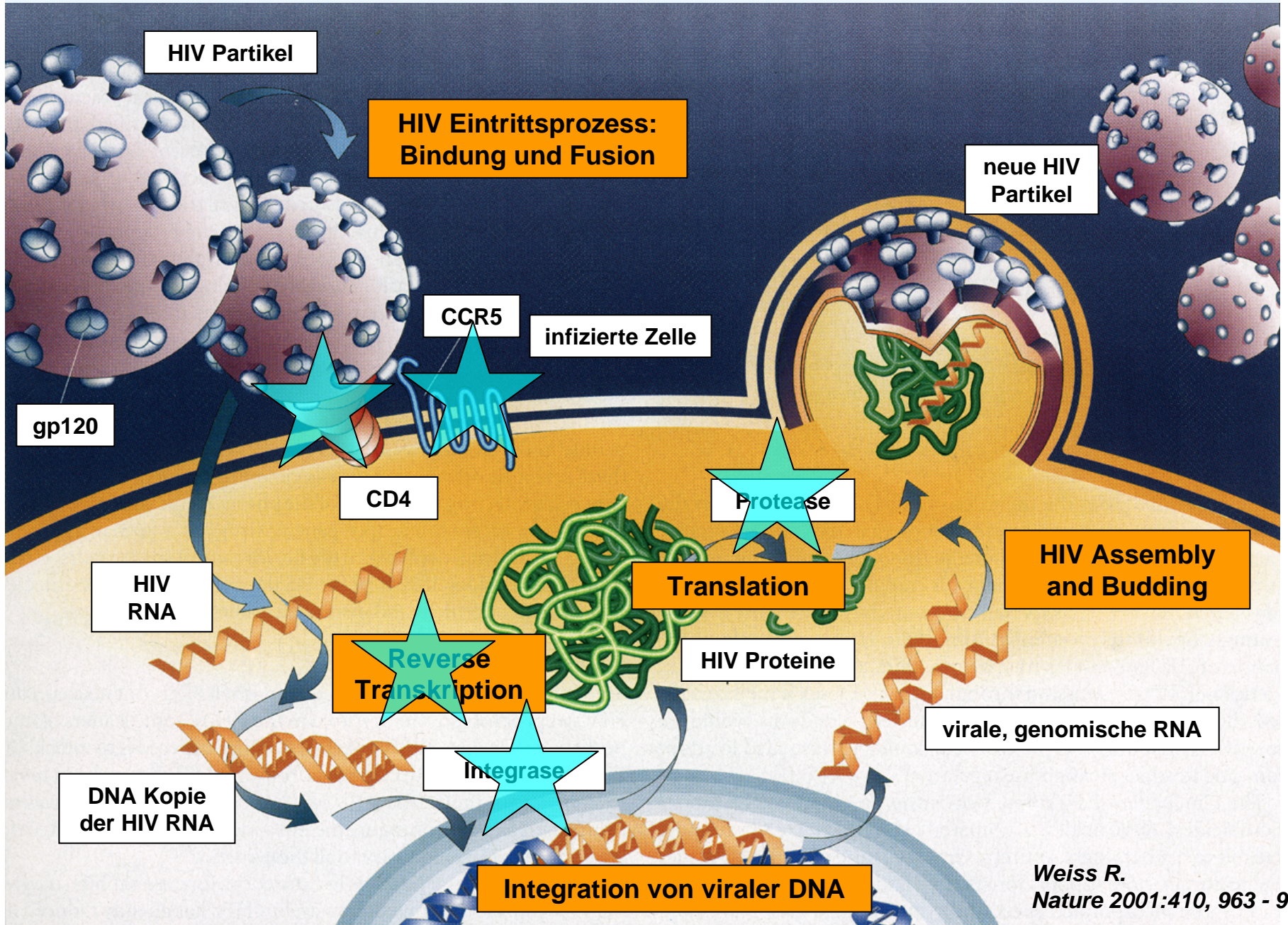
1987	AZT	Retrovir
1992	ddl ddC	Videx Hivid
1996	3TC d4T	3TC/Epivir Zerit
	Saquinavir Ritonavir Indinavir	Invirase Norvir Crixivan
1997	Nelfinavir	Viracept
1998	Saquinavir	Fortovase
	Nevirapin Efavirenz	Viramune Stocrin / Sustiva
1999	Amprenavir	Agenerase
1999	Abacavir	Ziagen
2000	Lopinavir/r	Kaletra
2002	Tenofovir	Viread
2003	T-20 (Enfuvirtide)	Fuzeon
2004	Atazanavir	Reyataz
2005	Fos-Amprenavir	Telzir
2005	Tipranavir	Aptivus
2007	Darunavir	Prezista
2008	Maraviroc Raltegravir Etravirine?	Celsentri Isentress



# Wirkgruppen der Medikamente

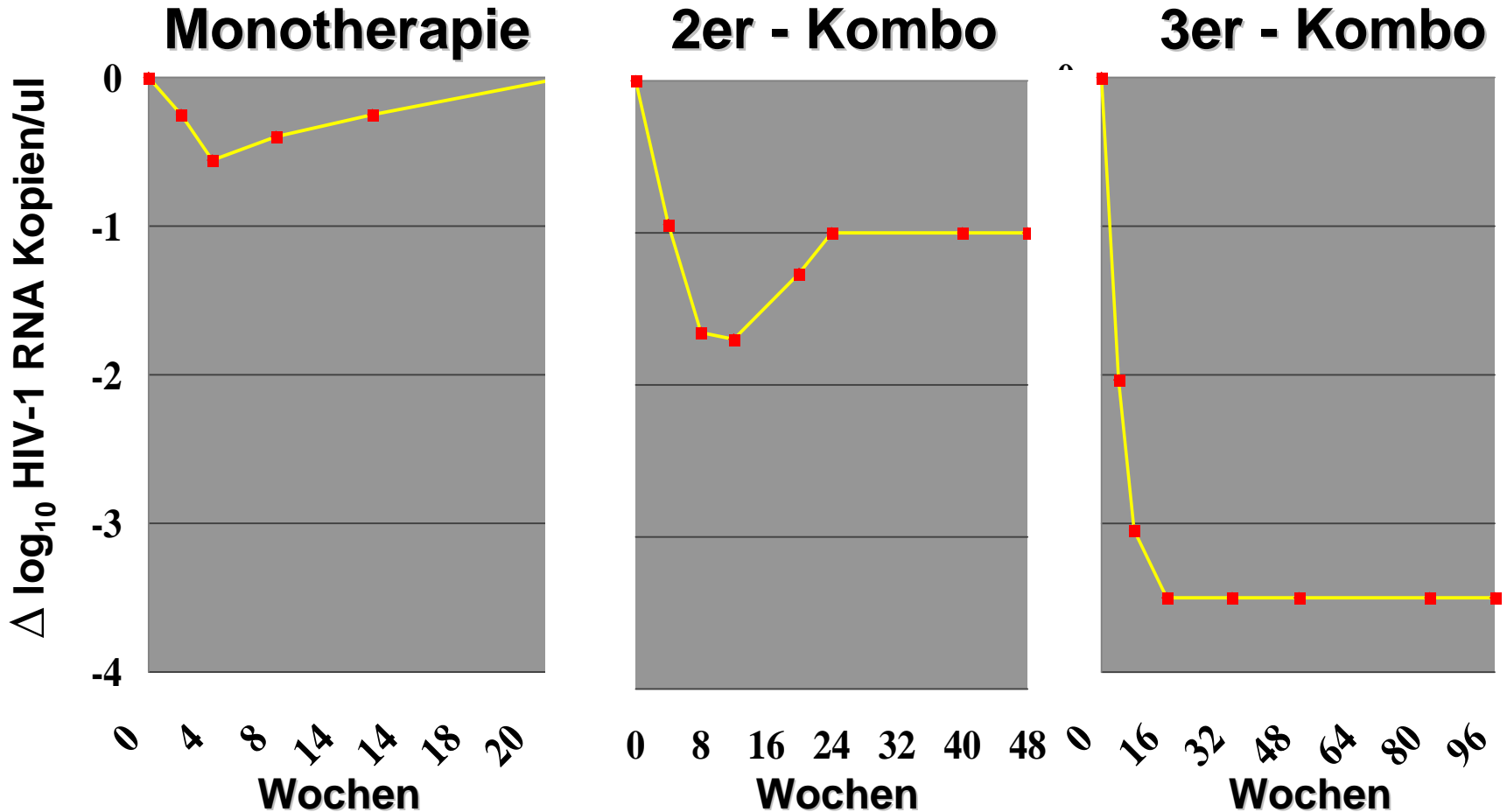
- Nukleosid/Nukleotid Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTIs)
- Nicht-Nukleosid Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTIs)
- Protease Inhibitoren (PIs)
- Eintrittsinhibitoren (Fusionsinhibitor / Korezeptroblocker)
- Integrase Inhibitor (INSTIs)

# Der HIV Lebenszyklus

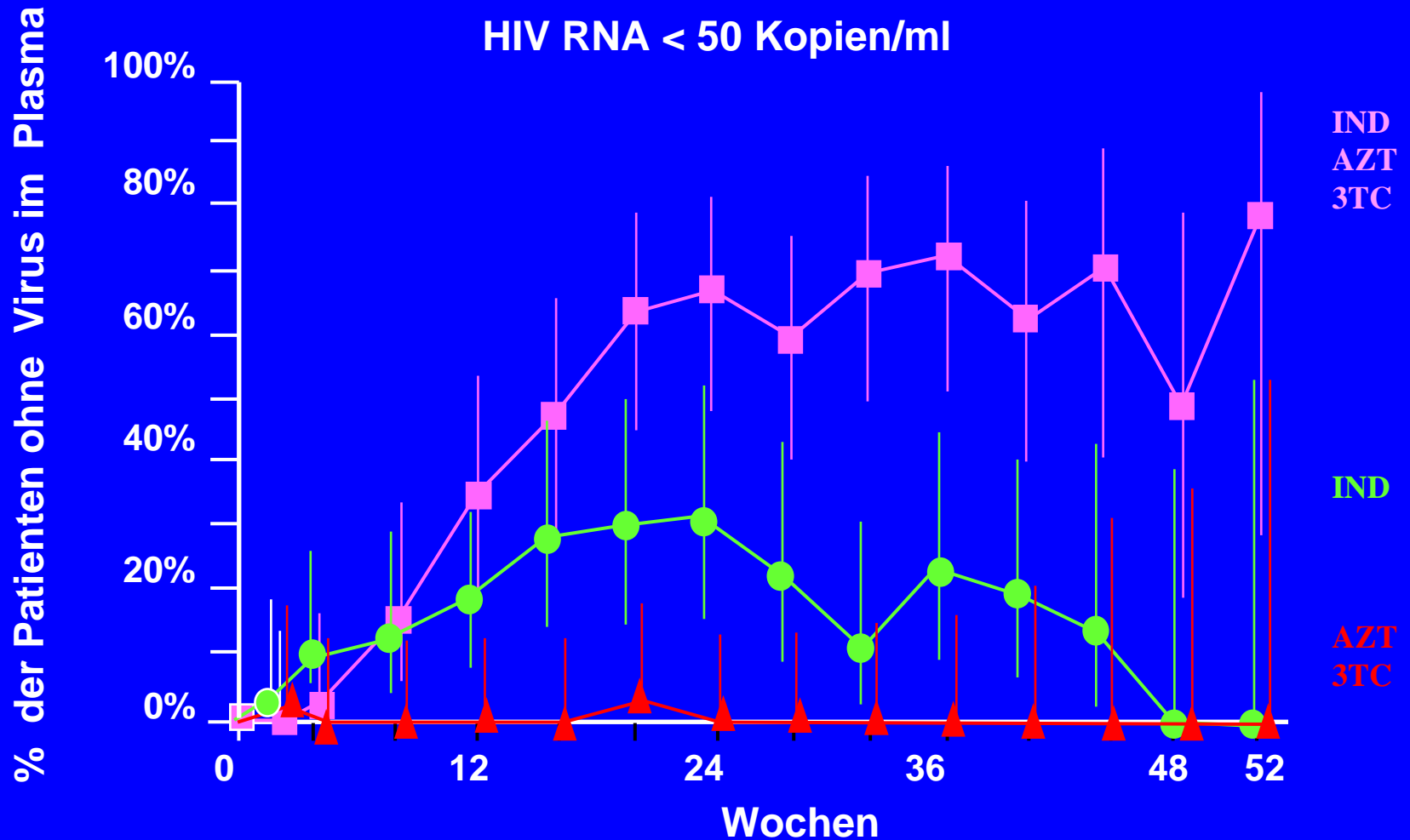


# Antiretrovirale Therapie

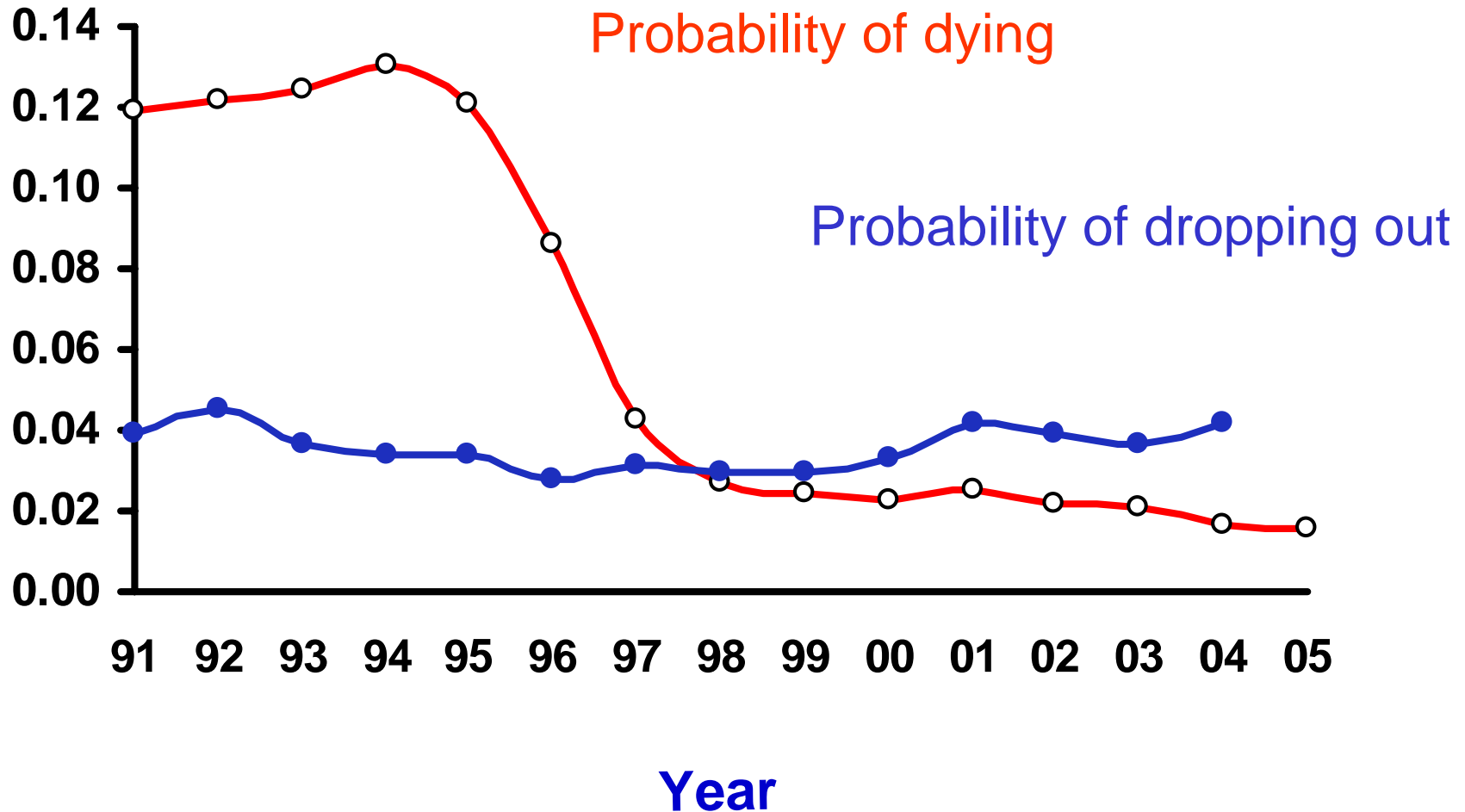
## Fortschritte



# Die „3er“-Kombinationstherapie ist hoch wirksam



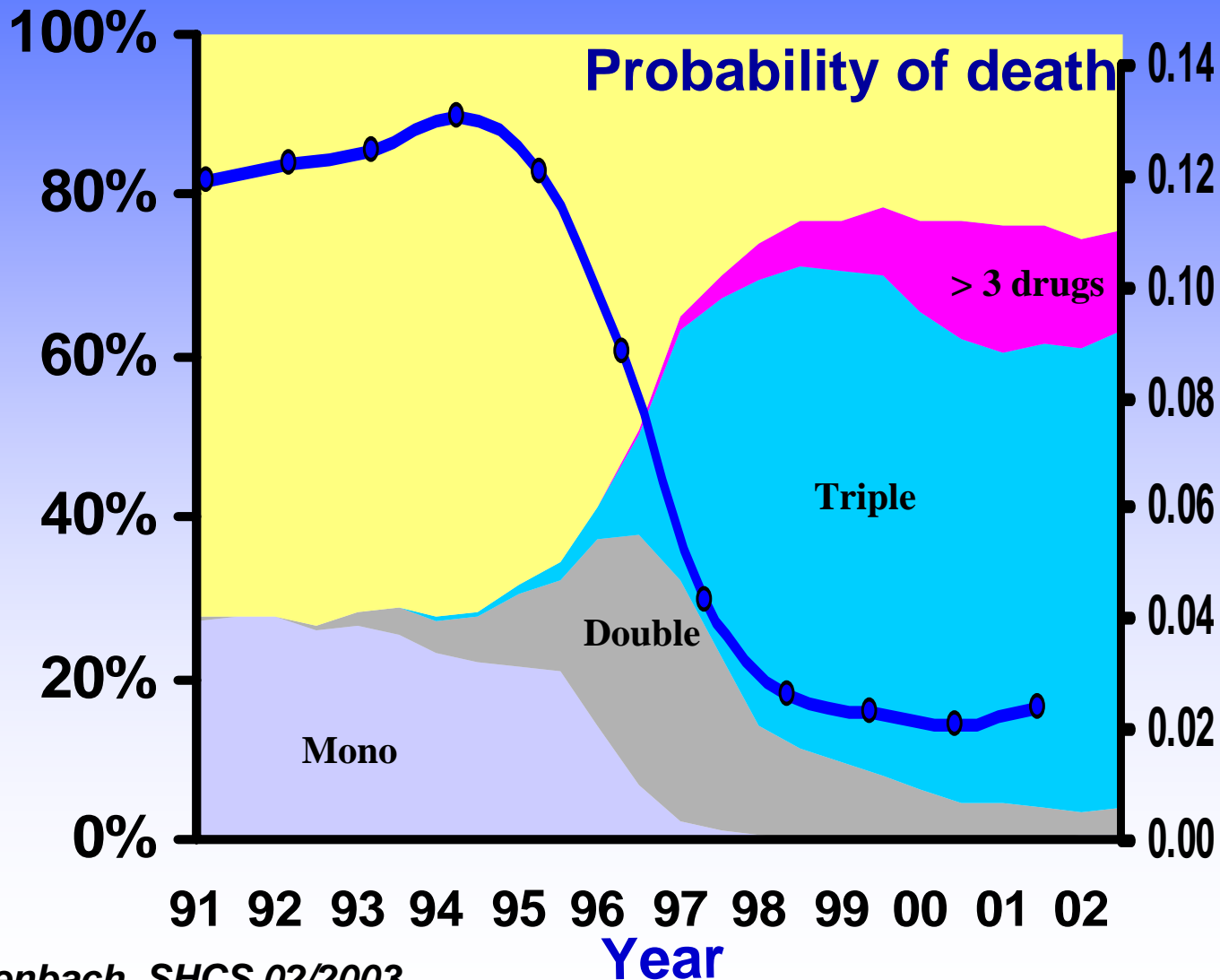
# Figure 8: Probability of dying and dropping out in the SHCS, 1991-2005



# Gemeldete Todesfälle bei Personen mit Aids nach Todesjahr und Geschlecht

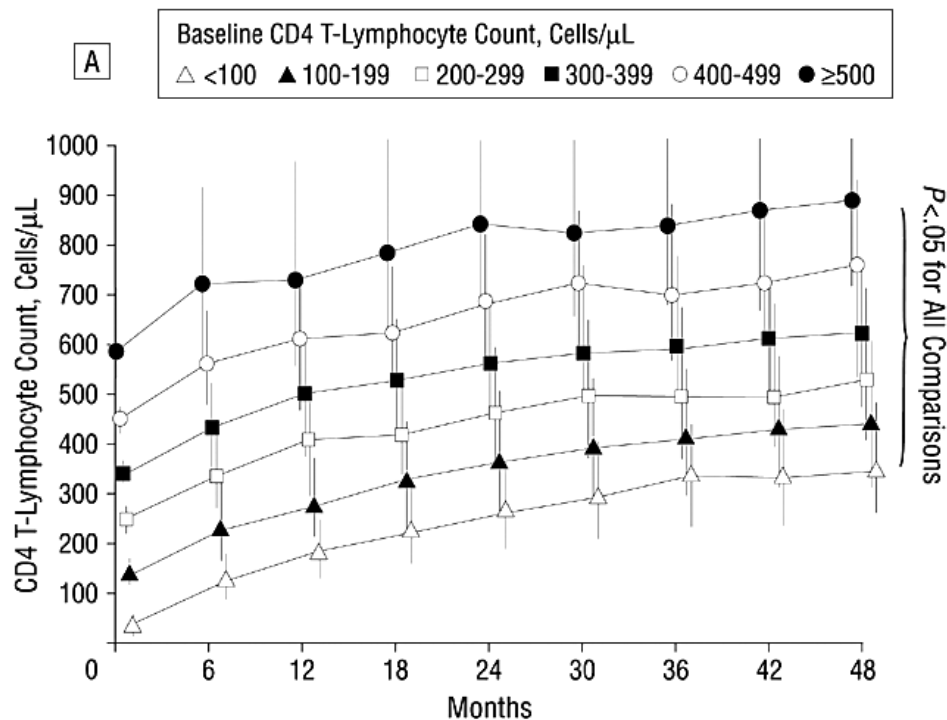
Geschlecht	Todesjahr											Total (bis 31.12.2006)
	<1997	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	
Männlich	3528	164	110	83	86	83	73	73	64	51	24	<b>4339</b>
Weiblich	987	77	46	48	39	35	29	21	23	15	10	<b>1330</b>
<b>Total</b>	<b>4515</b>	<b>241</b>	<b>156</b>	<b>131</b>	<b>125</b>	<b>118</b>	<b>102</b>	<b>94</b>	<b>87</b>	<b>66</b>	<b>34</b>	<b>5669</b>

# Antiretroviral Therapy in the Swiss HIV Cohort Study (1991-2002)



# Immunrekonstitution und Therapieansprechen:

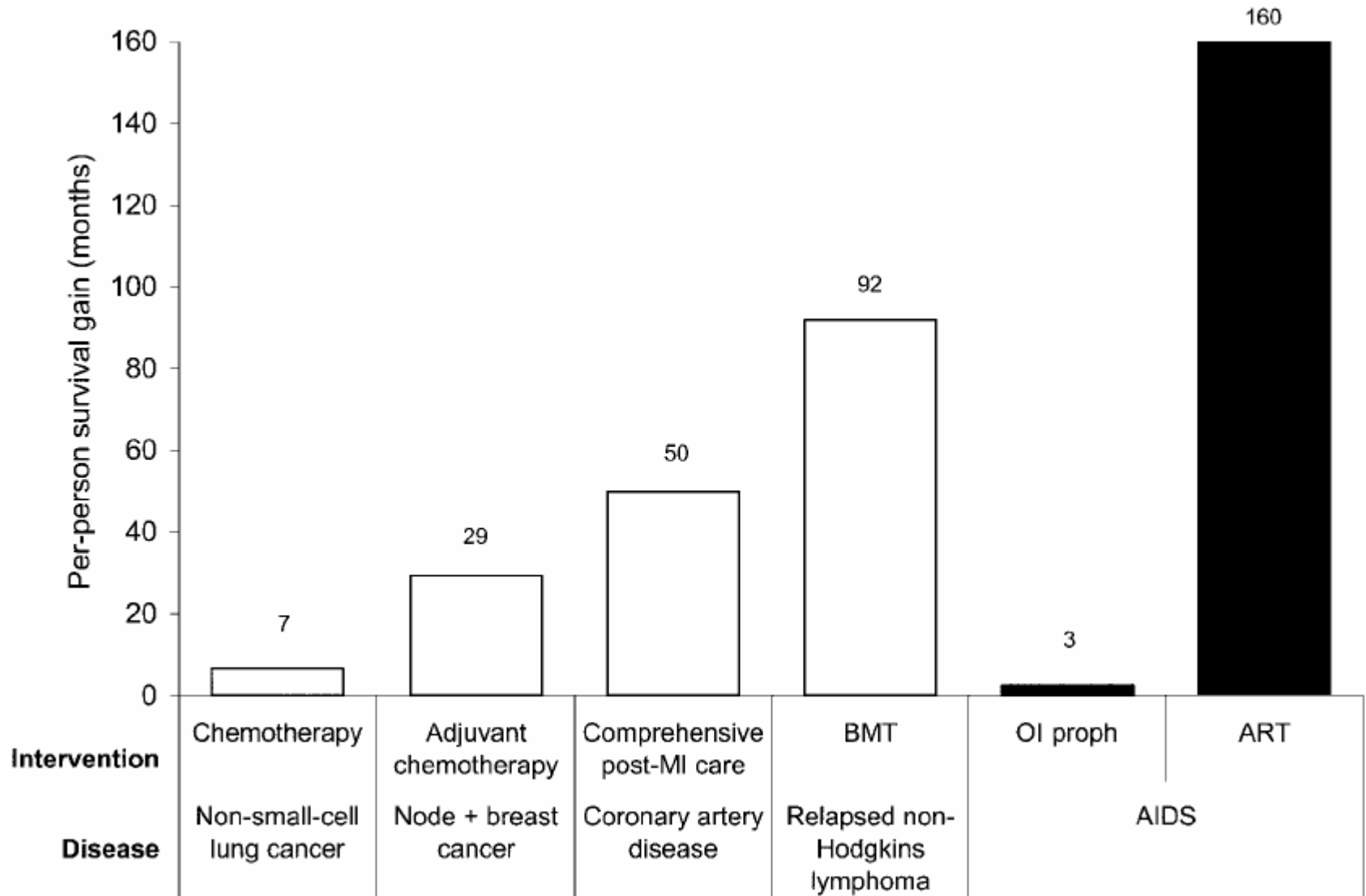
- CD4-Werte erholen sich nicht vollständig bei tiefem nadir:



Kaufmann et al,  
Arch Int Med 2003;163:2187

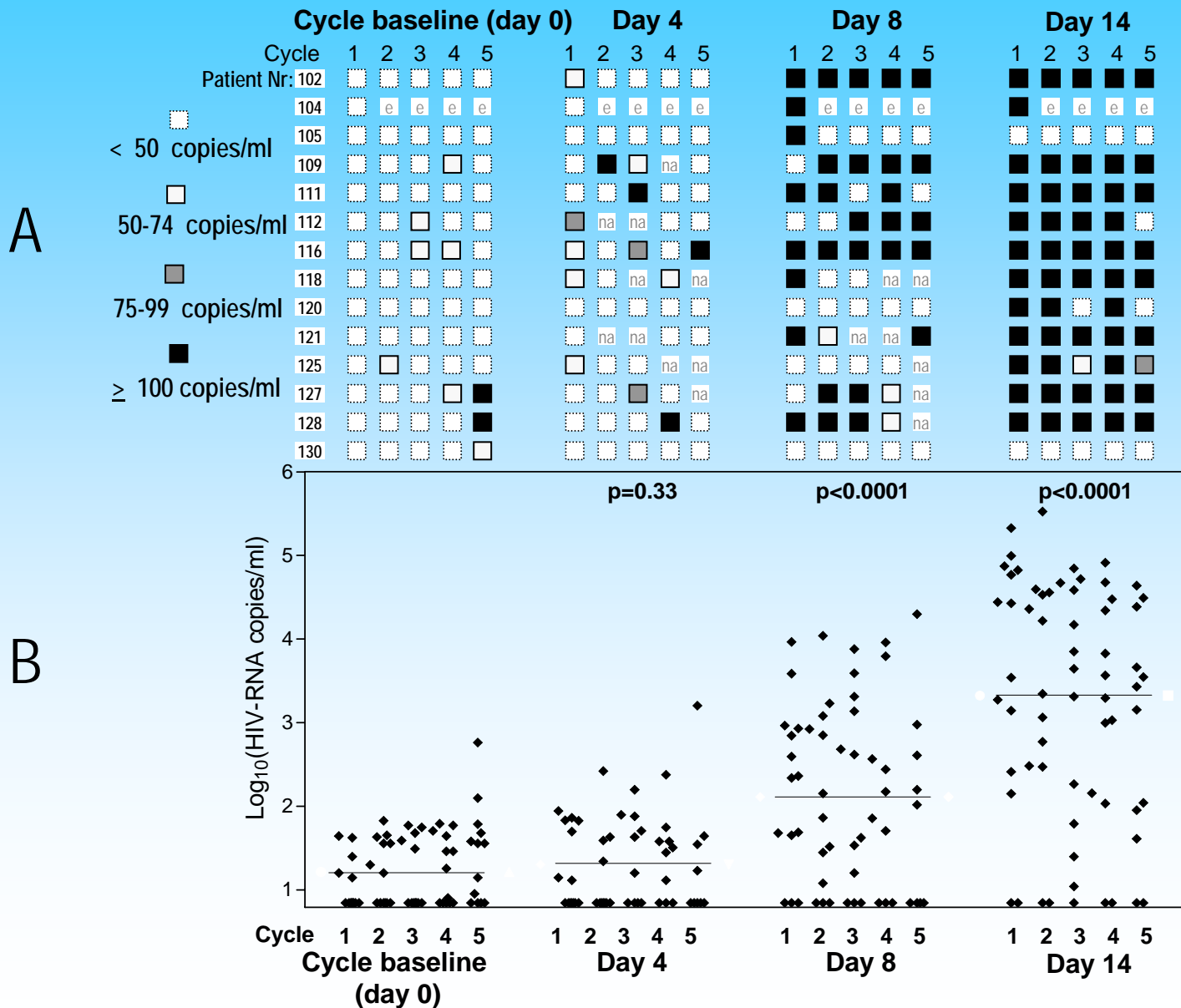


# Effekt verschiedener Interventionen bei chronischen Krankheiten in USA



Was passiert bei Therapie-  
Stop?

# HIV-RNA in plasma rebounds rapidly during STI



Fischer et al.  
AIDS, 2003

# Entscheidende Punkte für erfolgreiche Therapie

- **Kombination von mehreren Substanzen (i.d.R. 3), welche an verschiedenen Punkten im HIV-Lebenszyklus angreifen**
- **Verhinderung von Resistenzbildung**
- **Monitorisierung der Viruslast**
- **Minimierung von Nebenwirkungen und Toxizität**

⇒ Erfolgreiche Therapie = Teamleistung erbracht von PatientIn, Arzt, Pflegefachpersonen, Laboratorien

# Erfolge und Probleme der HIV Forschung

1) Einführung: Herkunft, Pathogenese, Klinik von HIV-1

2) Therapie

**3) Resistenz**

4) Impfung: im speziellen “neutralisierende AK gegen HIV-1”

5) Schlussbemerkungen

## Def. Resistenz:

Anpassung eines Organismus an  
einen “Selektionsdruck”

(Antibiotikum, Virostatikum, Immunsystem (CTLs, Antikörper  
etc.).

# Definitionen I.

- Genotypische Resistenz:

Mutationen, welche die Empfindlichkeit des Virus gegenüber einer oder mehreren antiretroviralen Substanzen herabsetzen.

- Phänotypische Resistenz:

Anstieg der  $IC_{50/90}$  eines HI-Virus, das einem Medikament ausgesetzt ist, im Vergleich zu einem Wildtyp.

- $IC_{50/90/95}$ : Medikamentenkonzentration, die nötig ist, um das Wachstum eines Virus um 50, 90, oder 95% zu hemmen.

# Antiretrovirale Medikamente in der CH

---

1987	AZT	Retrovir
1992	ddl ddC	Videx Hivid
1996	3TC d4T	3TC/Epivir Zerit
	Saquinavir Ritonavir Indinavir	Invirase Norvir Crixivan
1997	Nelfinavir	Viracept
1998	Saquinavir	Fortovase
	Nevirapin Efavirenz	Viramune Stocrin / Sustiva
1999	Amprenavir	Agenerase
1999	Abacavir	Ziagen
2000	Lopinavir/r	Kaletra
2002	Tenofovir	Viread
2003	T-20 (Enfuvirtide)	Fuzeon
2004	Atazanavir	Reyataz
2005	Fos-Amprenavir	Telzir
2005	Tipranavir	Aptivus
2007	Darunavir	Prezista
2008	Maraviroc Raltegravir Etravirine?	Celsentri Isentress



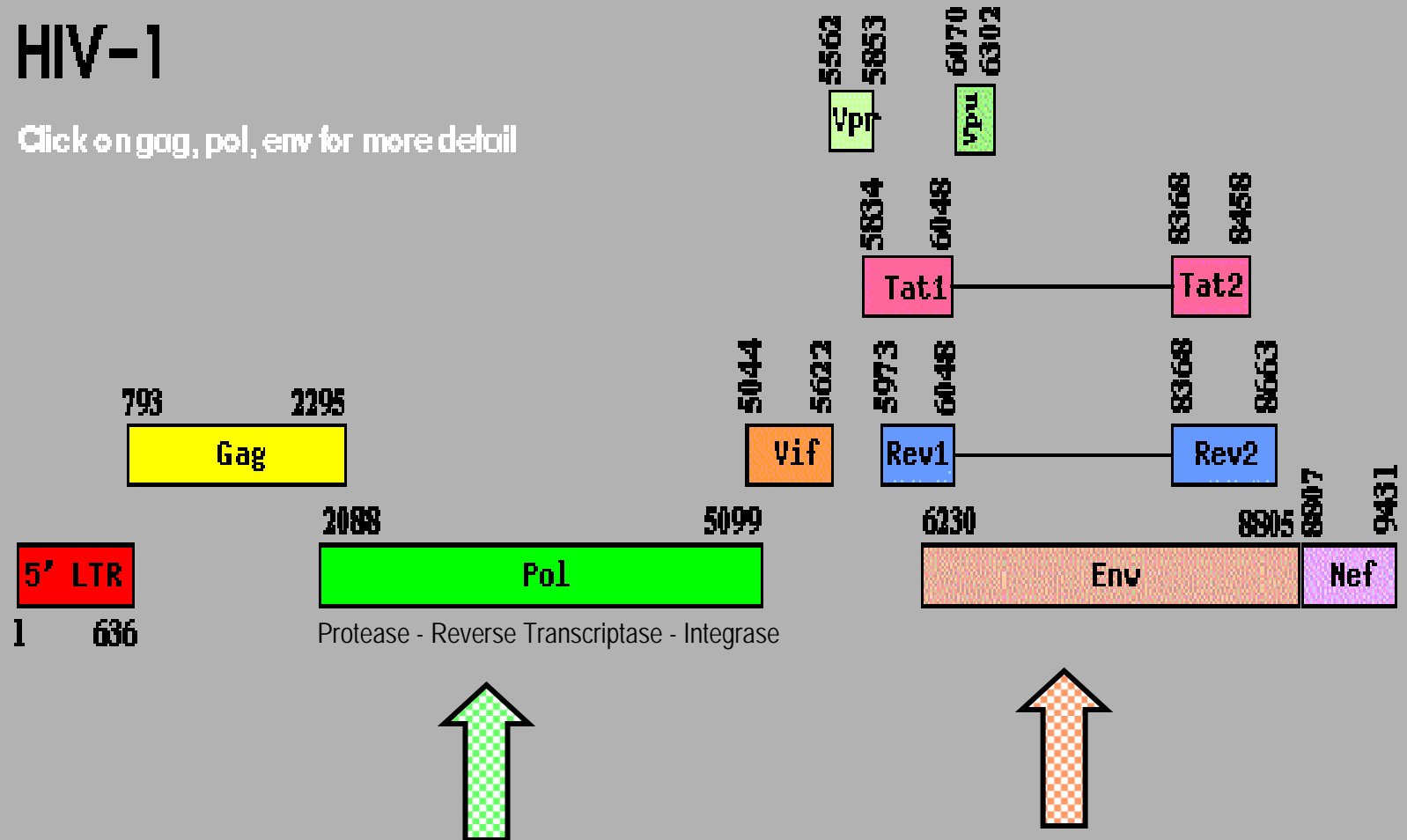
# Definitionen II.

- **Primäre Mutationen:** Verursachen verminderte Inhibitorbindung an das virale Enzym. Werden in der Regel zuerst selektioniert. Relativ spezifisch.
- **Sekundäre Mutationen:** Haben keinen direkten Effekt auf Inhibitorbindung. Indirekter Effekt, indem sie die Fitness des Virus wieder erhöhen, nachdem primäre Mutationen aufgetreten sind. Treten in der Regel nach primären Mutationen auf. Wenig spezifisch.

# Genom von HIV-1

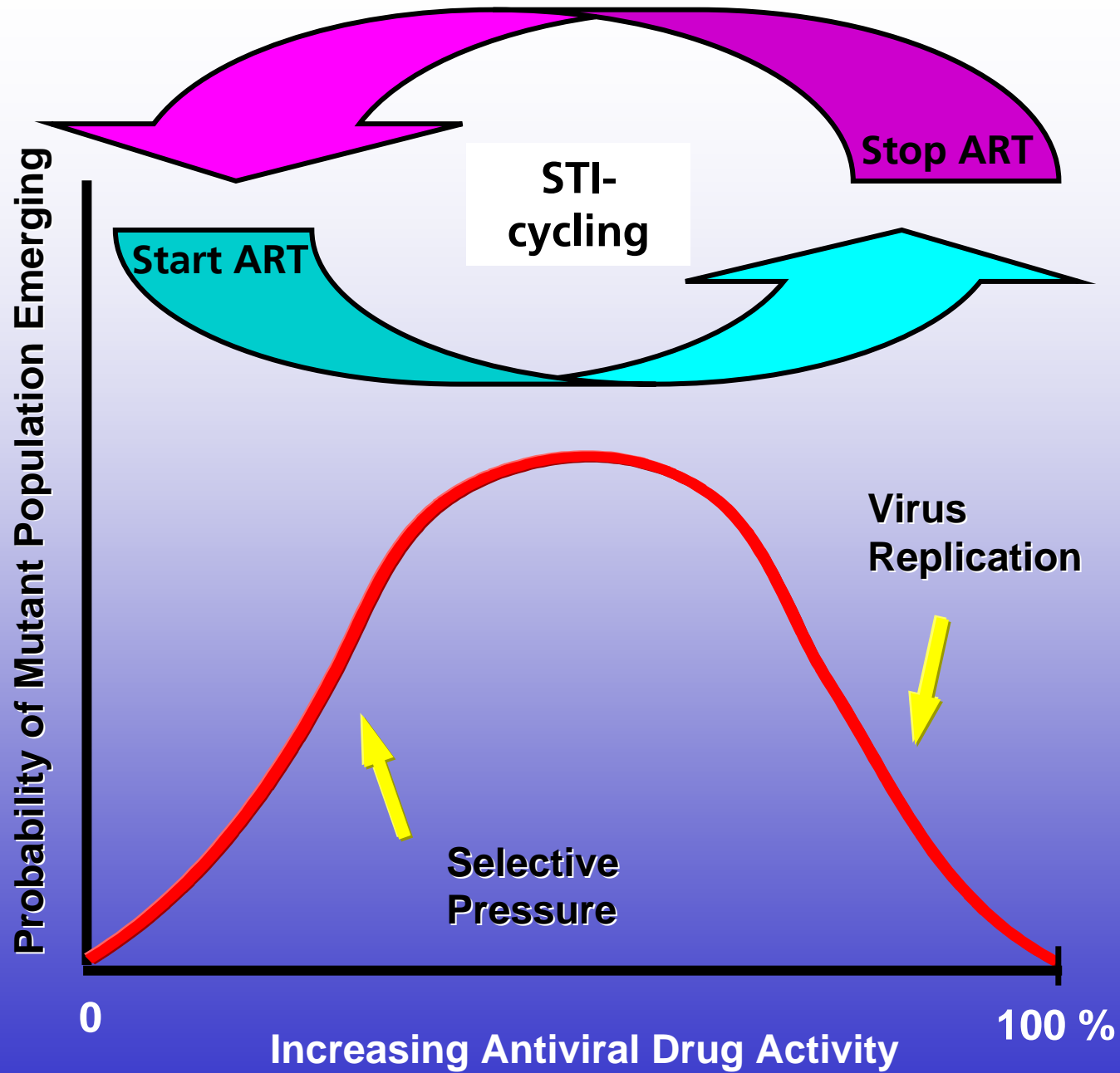
## HIV-1

Click on gag, pol, env for more detail



## Gründe für Resistenzentwicklung:

- **Adhärenz**
- **Therapieregimes mit mangelnder Potenz**
- **Uebertragung von resistenten Viren**
- **Interaktionen (Spiegel messen)**
- Resorption
- genetische Prädisposition
- möglicherweise partiell auch  
Kompartimentenproblem (z.B. ZNS).



# Mutations Selected by nRTIs

Abacavir

K	L	Y	M
<b>65</b>	<b>74</b>	<b>115</b>	<b>184</b>
R	V	F	V

K L

M

D

K

L T K

**41**

**67**

**70**

**210 215 219**

L

N

R

W Y Q

F E

Tenofovir

K	K
<b>65</b>	<b>70</b>
R	E

Zidovudine

M	D	K	L	T	K
<b>41</b>	<b>67</b>	<b>70</b>	<b>210</b>	<b>215</b>	<b>219</b>
L	N	R	W	Y	Q
			F	E	

# Mutations Selected by nRTIs



Multi-nRTI Resistance: 69 Insertion Complex (affects all nRTIs currently approved by the US FDA)

M	A	▼	K				L	T	K
<b>41</b>	<b>62</b>	<b>69</b>	<b>70</b>				<b>210</b>	<b>215</b>	<b>219</b>
L	V	Insert	R				W	Y	Q
								F	E



Multi-nRTI Resistance: 151 Complex (affects all nRTIs currently approved by the US FDA except tenofovir)

	A		V	F		F	Q		
	<b>62</b>		<b>75</b>	<b>77</b>		<b>116</b>	<b>151</b>		
	V		I	L		Y	M		

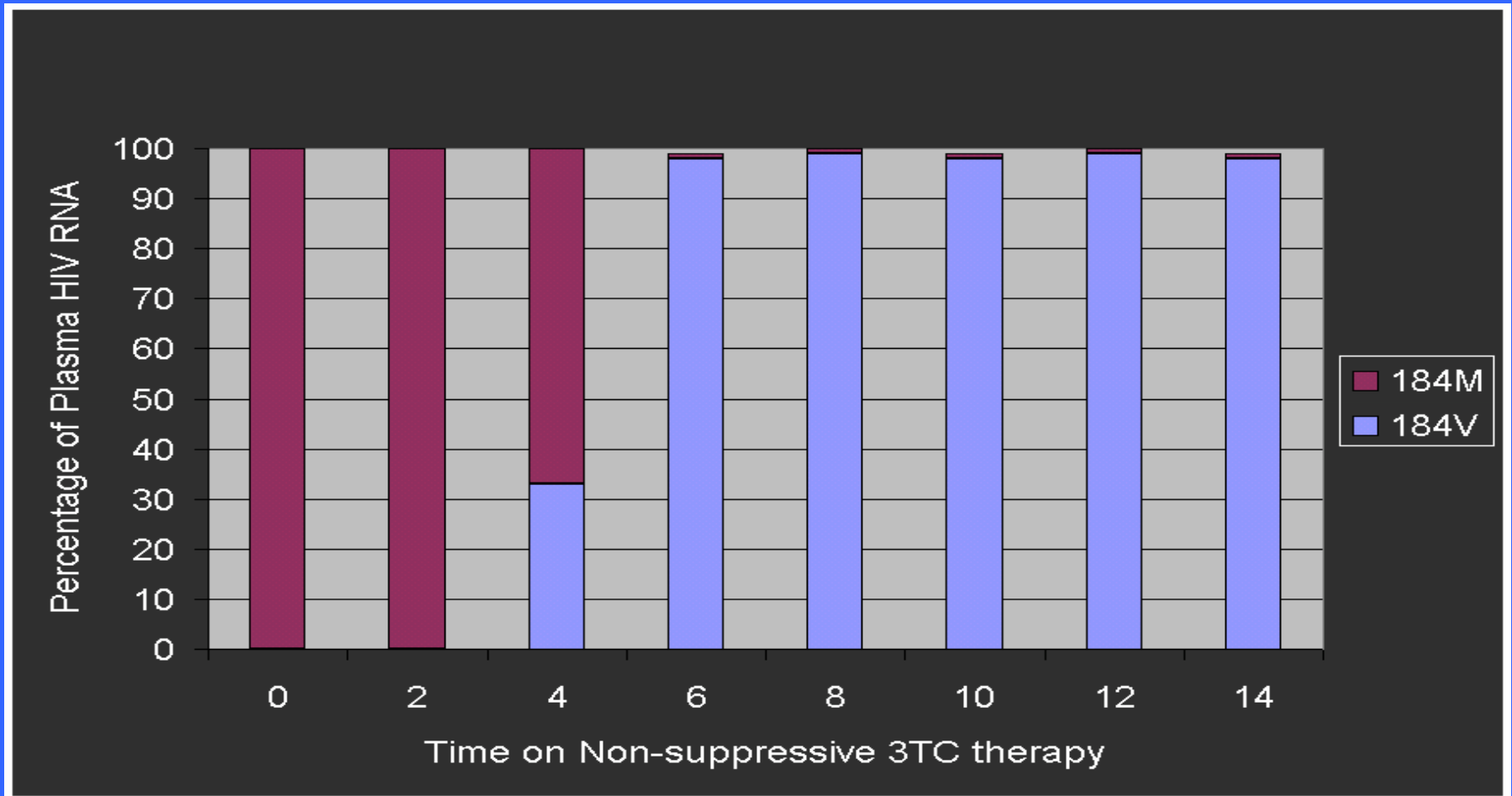
Multi-nRTI Resistance: Thymidine Analogue-associated Mutations (TAMs; affects all nRTIs currently approved by the US FDA)

M		D	K				L	T	K
<b>41</b>		<b>67</b>	<b>70</b>				<b>210</b>	<b>215</b>	<b>219</b>
L		N	R				W	Y	Q
								F	E

**Resistenzentwicklung ist  
dynamisch:**

**Ein Beispiel.**

Die 184V Mutation wird rasch und zuverlässig selektioniert im Plasma von Patienten, die eine nicht-suppressive Therapie mit AZT/3TC erhielten.



Strain, Günthard, Havlir et al, PNAS 2003:100;4819-4824



# Mutations Selected by NNRTIs

Efavirenz		L	K	V	V		Y	Y	G	P
		<b>100</b>	<b>103</b>	<b>106</b>	<b>108</b>		<b>181</b>	<b>188</b>	<b>190</b>	<b>225</b>
		I	N	M	I		C	L	S	H
							I	A		

Etravirine (expanded access)		V	A	L	K	V		V	Y	G
		90	98	100	101	106		179	181	190
		I	G	I	E	I		D	C	S
				P			F	I	A	
								V		

Nevirapine		L	K	V	V		Y	Y	G
		<b>100</b>	<b>103</b>	<b>106</b>	<b>108</b>		<b>181</b>	<b>188</b>	<b>190</b>
		I	N	A	I		C	C	A
			M				I	L	H

# Mutations Selected by PIs

## Atazanavir +/-ritonavir

L	G	K	L	V	L	E	M	M	G	I	F	I	D	I	I	A	G	V	I	I	N	L	I
10	16	20	24	32	33	34	36	46	48	<b>50</b>	53	54	60	62	64	71	73	82	<b>84</b>	85	<b>88</b>	90	93
I	E	R	I	I	I	Q	I	I	V	L	L	L	E	V	L	V	C	A	V	V	S	M	L
F		M			F	L		L			Y	V			M	I	S	T					M
V		I			V	V						M			V	T	T	F					
C		T										T			L	A	I						
		V										A											

## Fosamprenavi ritonavir

L				V				M	I		I					G	L	V	I		L	
10				32				46	47	<b>50</b>	54					73	76	82	<b>84</b>		90	
F				I				I	V		V	L				S	V	A	V		M	
I								L				V						F				
R												M						S				
V																		T				

## Darunavir/ritonavir

V				V	L			I		I	I					G	L		I		L	
11				32	33			47		<b>50</b>	<b>54</b>					73	<b>76</b>		<b>84</b>		89	
I				I	F			V		V	M					S	V		V		V	
											L											

## Indinavir/ritonavir

L	K	L	V	M	M					I					A	G	L	V	V	I	L	
10	20	24	32	36	<b>46</b>					54					71	73	76	77	<b>82</b>	<b>84</b>	90	
I	M	I	I	I	I			I		V					V	S	V	I	A	V	M	
R	R				L										T	A			F			
V																			T			

## Lopinavir/ritonavir

L	K	L	V	L	M	I	I	F	I					L	A	G	L	V	I	L		
10	20	24	<b>32</b>	33	46	<b>47</b>	50	53	54					63	71	73	76	<b>82</b>	84	90		
F	M	I	I	F	I	V	V	L	V					P	V	S	V	A	V	M		
I	R				L	A			L						T			F				
R									A									T				
V									M									S				
									T													
									S													

# Mutations Selected by PIs (cont)

## Nelfinavir

L	D	M	M	A	V	V	I	N	L
10	<b>30</b>	36	46	71	77	82	84	88	<b>90</b>
F I	N	I	I L	V T	I	A F T S	V	D S	M

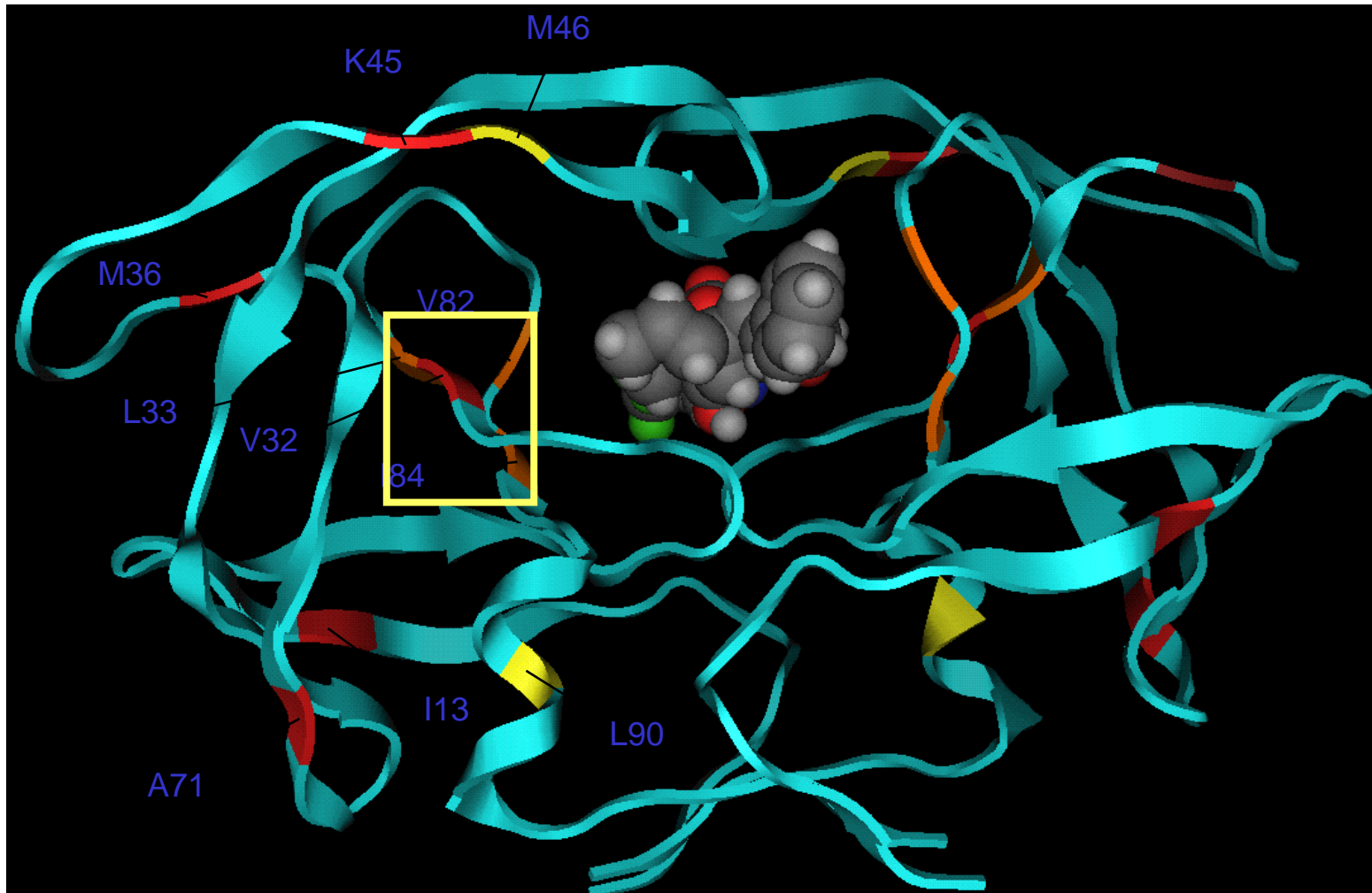
## Saquinavir/ ritonavir

L	L	G	I	I	A	G	V	V	I	L
10	24	<b>48</b>	54	62	71	73	77	82	84	<b>90</b>
I R V	I	V	V L	V	V T	S	I	A F T S	V	M

## Tipranavir/ ritonavir

L	I	K	L	E	M	K	M	I	I	Q	H	T	V	N	I	L
10	13	20	<b>33</b>	35	36	43	46	47	54	58	69	74	<b>82</b>	<b>83</b>	<b>84</b>	90
V	V	M R	F	G	I	T	L	V	A M V	E	K	P	L T	D	V	M

# Lokalisierung der Tipranavir-assoziierten Resistenzmutationen in der HIV-Protease



# Mutations in the Integrase Gene Associated With Resistance to Integrase Inhibitors

Raltegravir  
(expanded  
access)

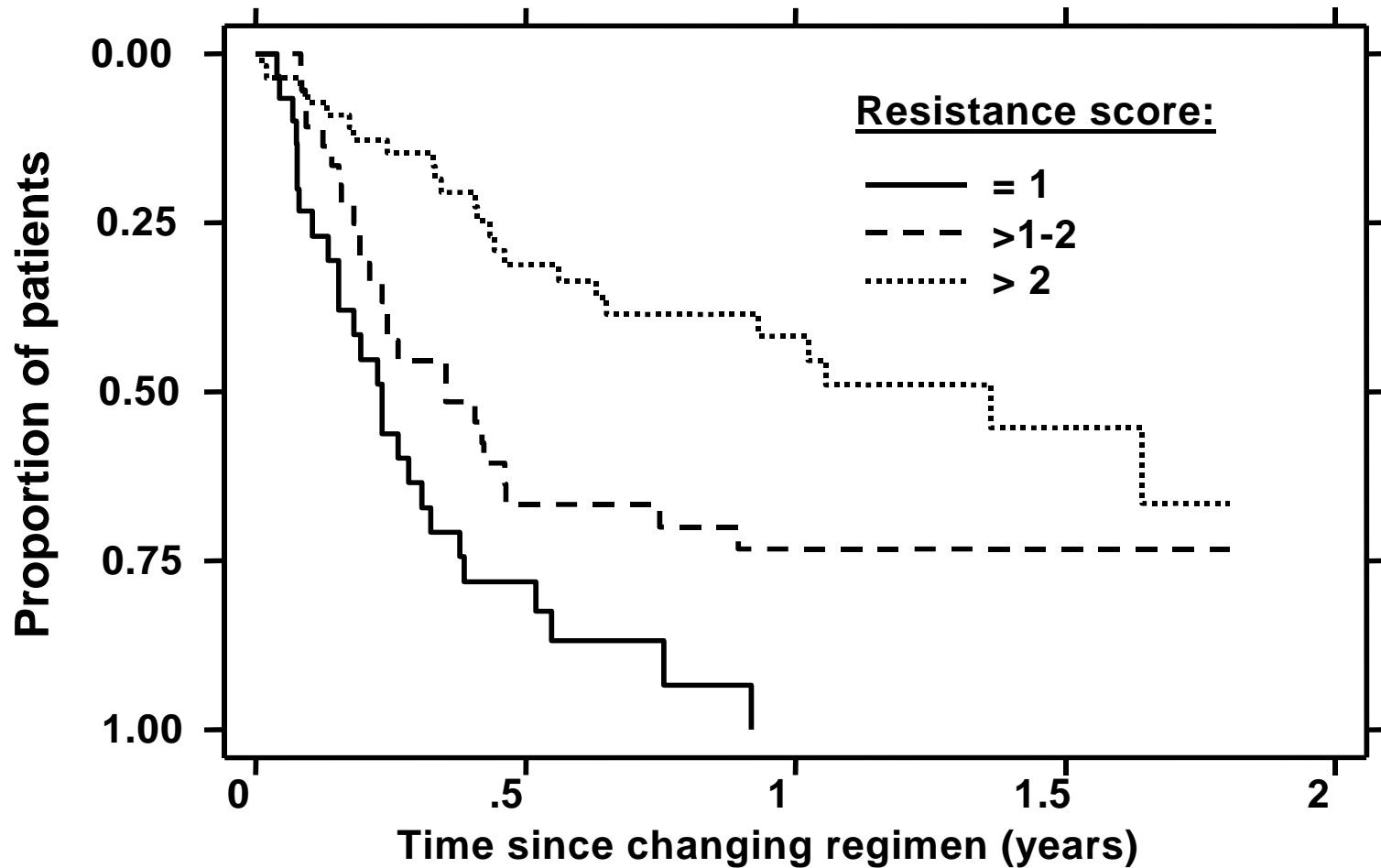
	Q	N
	148	155
	H K R	H

L74M+E138A  
E138K  
G140S  
Most common:  
Q148H+G140S

L74M  
E92Q  
T97A  
E92Q+T97A  
Y143H  
G163K/R  
V151I  
D232N

Zeit bis < 50 HIV-RNA Kopien/ml Plasma erreicht wurden.

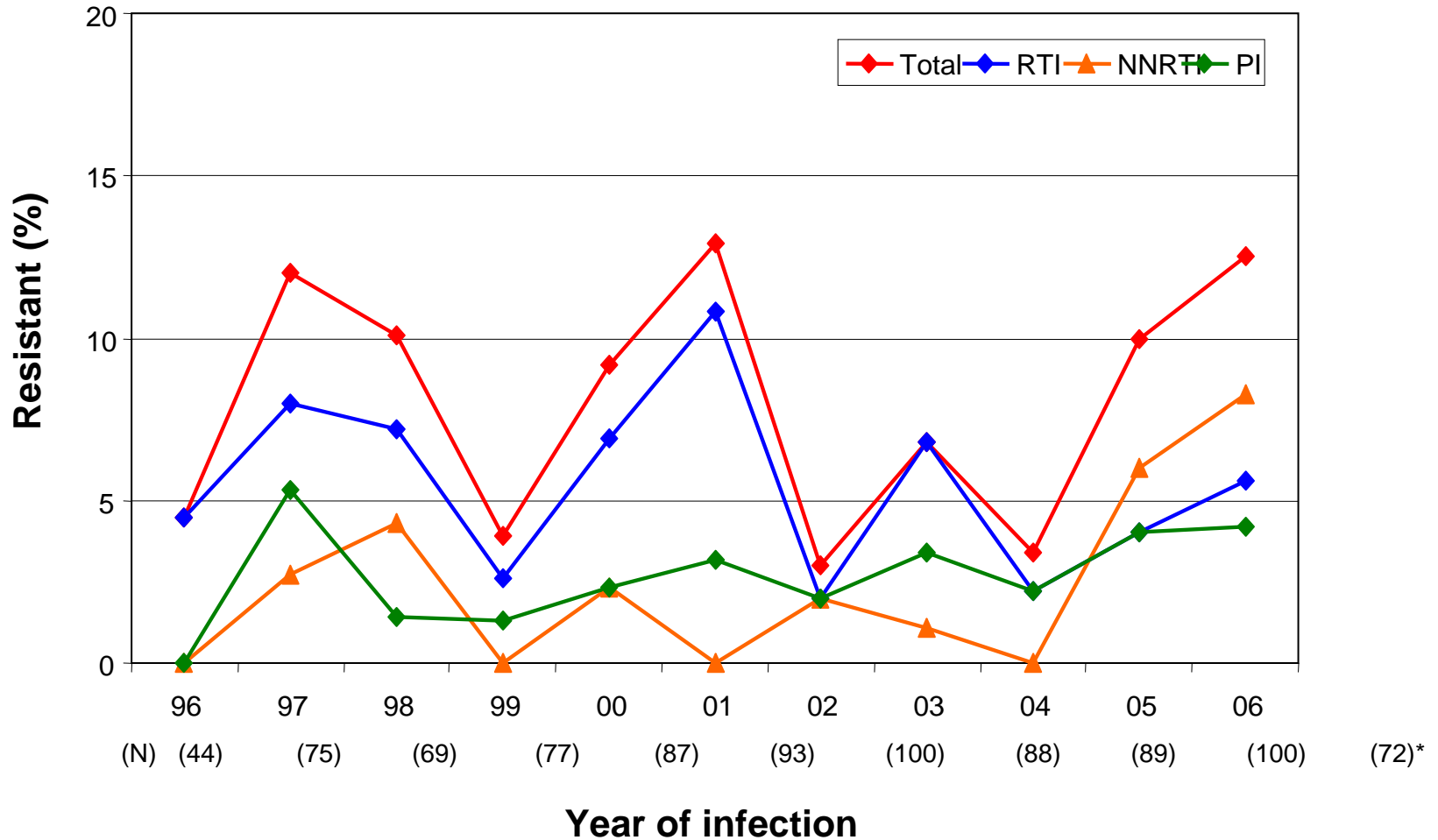
**b:**



# Akute HIV-Infektion und Uebertragung von Resistenz

- In Schweiz ca. 10% Transmission von resistentem Virus
- In Zürich (2002 – 2005: ~ 2%)

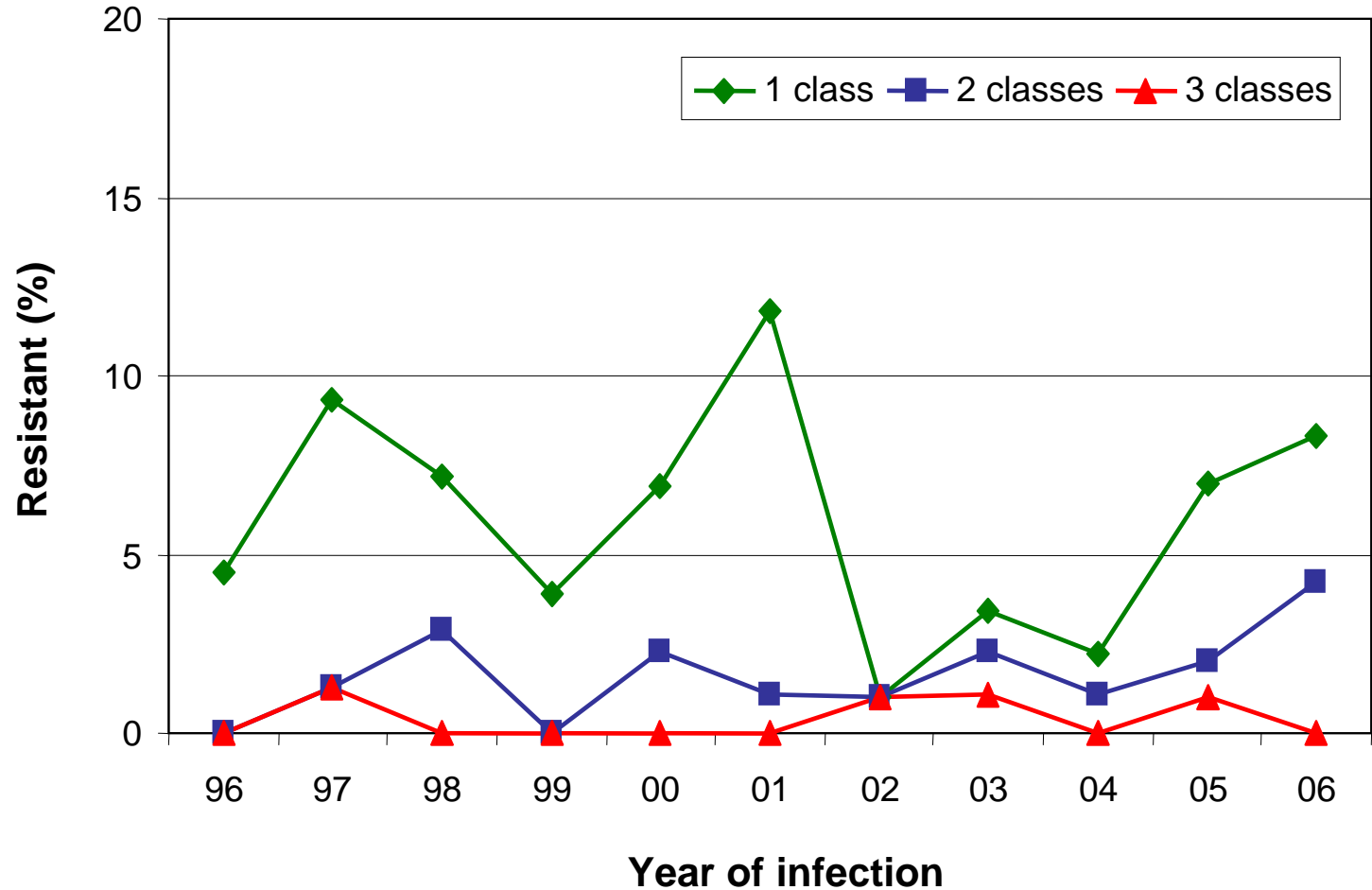
# Prävalenz der Resistenzübertragung nach Medikamententyp





# Meistens wird nur Resistenz gegenüber 1 Klasse übertragen

---



# Wichtige Punkte Resistenz und HIV-1

- Resistenz ist substanzspezifisch
- Resistenz kann Therapieerfolg hemmen
- Resistente Viren können in Abwesenheit von Medikament einen Fitnessverlust haben.
- Resistenz kann übertragen werden!!

⇒ In jeglicher HIV-1 Therapie müssen Resistenzüberlegungen einbezogen werden.

# Erfolge und Probleme der HIV Forschung

- Therapie! (Eradikation, Resistenz, NW, Toxizität)
- Prävention?
- Impfung (bisher totaler Misserfolg)
- Zukunft: HIV- wird uns noch lange erhalten bleiben.....
- Anstrengungen bezüglich Prävention, Forschung und Therapie sind von absoluter Notwendigkeit, nachlassen kann zu Desaster führen

# **Dank**

**Allen Patientinnen und Patienten**

# Dank

## Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, Universitätsspital Zürich

### Klinik

Rainer Weber

Roland Hafner

Christina Grube

Christine Schneider

Mike Winiger

Ursi Berberat

Leonardo Aceto

Ingrid Nievergelt

Christine Vögtli

Allen AerztInnen und Study Nurses, die  
in irgendeiner Form bei unseren  
Projekten mitgearbeitet haben.

### Epidemiologie

Bruno Ledergerber

Viktor von Wyl

### Labor

Alexandra Trkola

Marek Fischer

Beda Joos

Herbert Kuster

Peter Rusert

Amapola Manrique

Michael Huber

Christine Leemann

Erika Schläpfer Nadal

Friederike Burgener

# Dank

## Kollaborationen Schweiz

**Institut für Mikrobiologie,  
ETH Zürich**  
Annette Oxenius  
Manuela Rehr

**Universitätsspital Genf,**  
Bernard Hirschel  
Luc Perrin  
Sabine Yerly



# Dank

## Kollaborationen Ausland

### **Polymun Scientific AG, Wien**

Hermann Katinger

Gabriela Stiegler

Brigitta Vcelar

### **University of San Diego**

**/ San Francisco**

Joseph Wong

# Dank

## Kollaborationen Privatärzte

### **HIV- Prakt Aerzte, Zürich**

Thomas Frei

René Jaccard

André Seidenberg

und weitere Kollegen

### **Zentrum für Infektionskrankheiten, Zürich**

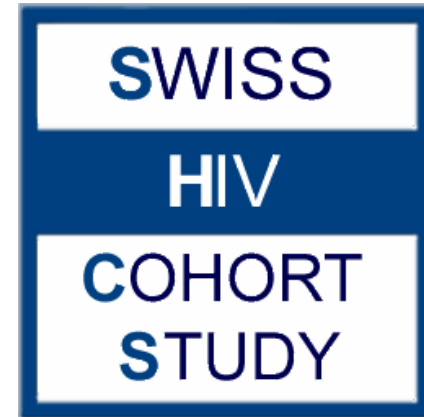
Markus Flepp

Joseph Jost



# Dank

## Finanzielle Unterstützung



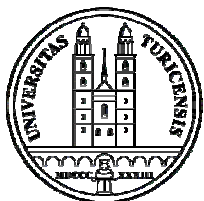
UBS foundation

— GEBERT RUF STIFTUNG —  
WISSENSCHAFT BEWEGEN

EMBDO Stiftung

FAIR  
FOUNDATION FOR AIDS & IMMUNE RESEARCH

National Institute of Health



Universität Zürich



UniversitätsSpital  
Zürich

The logo is a blue square with a white stylized 'U' shape inside, positioned on a yellow triangular background.