



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Selektion varianter Formen des feline Immundefizienzvirus im
zentralen Nervensystem**

Autor: Simone Thiel
Institut / Klinik: Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene / Virologie
Doktorvater: Prof. Dr. R. Dörries

Obwohl die Inzidenz der HIV-Enzephalopathie seit Einführung der HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) rückläufig ist, gehören die zentralnervösen Komplikationen nach wie vor zu den bedeutendsten Manifestationen der HIV-Infektion. Eine der Ursachen hierfür ist darin zu suchen, dass die derzeit verfügbaren Chemotherapeutika nur in unzureichendem Maße die Barriere zwischen peripherem Blutgefäßsystem und Gehirngewebe, die sogenannte Blut-Hirn-Schranke (BHS), überwinden können. Die lokal erreichbaren Wirkspiegel reichen in der Regel nicht aus, um die zentralnervöse Virusinfektion effektiv zu bekämpfen. Trotz enormer Forschungsanstrengungen in den letzten Jahrzehnten ist es bislang nicht gelungen, die Pathomechanismen der HIV-induzierten neurologischen Symptome zu erklären. Man geht jedoch im Augenblick davon aus, dass die HIV-Infektion ZNS-residenter Mikrogliazellen zur Freisetzung neurotoxischer Mediatoren führt. In diesem Zusammenhang wird zudem diskutiert, ob spezielle neurovirulente und/oder neuropathogene Virusvarianten eine Rolle spielen. Da entsprechende Untersuchungen am Menschen nur unzureichend durchgeführt werden können, war es das Ziel der vorgelegten Arbeit, im Modell der FIV-Infektion von Hauskatzen die Zusammensetzung der zentralnervösen Viruspopulation zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Infektion zu untersuchen. Hierbei sollte die Charakterisierung der verschiedenen Virusisolate durch molekularbiologische Analyse der 3. variablen Region (V3-Bereich) des FIV-Hüllproteins erfolgen, die den viralen Tropismus determiniert. Nach Inokulation mit einem FIV-Isolat, das aus einer Katze im terminalen Stadium der FIV-Infektion entnommen worden war, wurden Mikrogliazellen aus jeweils zwei Tieren nach 14/(28), 92 und 183 Tagen isoliert. Parallel wurden Serumproben aus denselben Tieren entnommen. Im Anschluss an die Extraktion viraler RNA wurde diese revers transkribiert, amplifiziert und schließlich einer Single-strand Conformation Polymorphismus (SSCP)-Analyse unterzogen. Mit Hilfe dieses Verfahrens ist es möglich, Unterschiede in der Basensequenz von Nukleinsäurefragmenten bis hin zu einzelnen Basensubstitutionen zu erfassen. Die in der vorgelegten Arbeit erzielten Ergebnisse lassen vermuten, dass bereits in der Frühphase der FIV-Infektion unterschiedliche Viruspopulationen in ZNS und Peripherie existieren. Im Gegensatz zu peripheren Isolaten, die sich in der SSCP-Analyse identisch verhielten wie der inokulierte Virusstamm, wiesen zentralnervöse Viren zahlreiche Abweichungen auf. Es scheint somit möglich, dass bereits sehr früh nach Infektion eine Selektion von Viren stattfindet, die bevorzugt in das Gehirn eindringen bzw. dort replizieren können. Welche pathogenen Virussequenzen sich aus der Existenz solcher Virusisolate ergeben, müssen künftige Untersuchungen zeigen.