

5 Zusammenfassung

Ziel der Untersuchungen war es, aufbauend auf einer Charakterisierung der Normalstruktur von Darmschleimhaut und Darmschleimhautimmunsystem (GALT, gut-associated lymphoid tissue) des Ileums beim Rhesusaffen (*Macaca mulatta*), die bei experimentell SIVmac-infizierten Tieren am Deutschen Primatenzentrum Göttingen (DPZ) in diesem Bereich auftretenden Alterationen darzustellen. Die Ergebnisse sollten mit bei SIV-infizierten Makaken an anderen Primatenzentren und bei HIV-infizierten Patienten erhobenen Befunden verglichen werden.

1. Nach einer umfassenden Literaturübersicht zu den retroviralen Immundefizienzen bei Primaten wurden im ersten Teil der Arbeit die ilealen GALT-Strukturen charakterisiert. Dabei stellten sich die "domes" der Lymphfollikel im Bereich der Peyer'schen Platten als halbkugelförmige Vorwölbungen in das Darmlumen dar. Das Follikel-assoziierte Epithel setzt sich - ähnlich wie beim Menschen - aus den drei Zellpopulationen absorptiver Enterozyt, Becherzelle und M-Zelle zusammen. Diese M-Zelle zeichnet sich ultrastrukturell durch unregelmäßige, stummelförmige Mikrovilli aus.
2. Es konnte bei den SIV-infizierten Rhesusaffen am DPZ ein Spektrum primärer und sekundärer intestinaler Manifestationen dokumentiert werden. Primär SIV-induzierte Alterationen wurden durch eine "SIV-Enteropathie", die sich in Zottenatrophien und Zottenfusionen äußerte und virusinduzierte Riesenzellbildungen (GCD, giant cell disease) in verschiedenen Organen mit Beteiligung des Darmtraktes repräsentiert. In diesen Riesenzellen ließen sich elektronenmikroskopisch Lentiviruspartikel nachweisen. Bezüglich der GCD scheint ein Zusammenhang zum für die Infektion verwandten Virusisolat (SIVmac251/APBL) zu bestehen.

Sekundäre opportunistische Infektionen stellten die häufigste Ursache pathomorphologischer Veränderungen am Magendarmtrakt bei den im DPZ untersuchten Makaken dar. In zwei Fällen konnte eine Beteiligung des Magendarmtraktes an der Ausbildung eines malignen Lymphoms demonstriert werden. Zu den nachgewiesenen Erregern gehörten Balantidien (21mal), Kryptosporidien (17mal), Flagellaten (zwölfmal, davon jeweils einmal *Trichomonas* bzw. Spironukleus), *Trichuris* (achtmal), *Mycobacterium avium*/-intracellulare (einmal) und Zytomegalieviren (einmal). Für die unterschiedliche Inzidenz im Vergleich mit anderen Primatenzentren werden sowohl der hausspezifische Infektions-

druck als auch variable Nachweismethoden verantwortlich gemacht.

3. Ein Vergleich der klinisch kranken Tiere mit denen in der Frühphase der Infektion zeigte, daß eine primäre Enteropathie meist als nur histologisch nachweisbare "SIV-Enteropathie" auftritt, aber auch entsprechend der "AIDS-Enteropathie" als alleinige Ursache klinisch-enteraler Symptome fungieren kann. Als eindeutig mit dem Auftreten klinisch-enteraler Symptome korreliert erwies sich aus dem Spektrum der nachgewiesenen Opportunisten lediglich die Infektion mit Kryptosporidien.
4. Ein Vergleich der im DPZ verwandten Virusisolate zeigte eine hohe Pathogenität des SIVmac251/APBL-Isolates, welches in erster Linie zur Induktion primär SIV-induzierter Alterationen führte (GCD). Das Milzvirus (SIVmac251/32H M63) war enger mit dem Auftreten von Lymphomen korreliert als die anderen Virusisolate.
5. SIV-infizierte Rhesusaffen wiesen mit bei HIV-infizierten Patienten vergleichbare Änderungen der T-Lymphozytensubpopulationen in der Darmschleimhaut auf. Eine verminderte CD4/CD8-Ratio war sowohl auf verringerte CD4-Zahlen als auch auf erhöhte CD8-Werte zurückzuführen.

Die Änderungen waren am deutlichsten bei Tieren mit klinisch-enteralen Symptomen und nicht mit den Werten im peripheren Blut korreliert, so daß bei diesen Tieren auf eine T-Zelldefizienz mit Schwerpunkt im Bereich des GALT geschlossen werden kann.

6. Abschließend läßt sich sagen, daß SIV-infizierte Rhesusaffen, abgesehen von ihrem Nutzen im Rahmen von Impfstoffstudien, ein exzellentes Tiermodell für Untersuchungen zur Pathogenese der "HIV-Enteropathie", opportunistischer intestinaler Infektionen und Untersuchungen an den Lymphozytensubpopulationen im allgemeinen und für die Entwicklung von Therapeutika gegen Infektionen mit Kryptosporidien, *M. avium*/intracelluläre und Zytomegalieviren im besonderen darstellen.

Eva-Maria Kuhn:

Intestinal alterations in SIV-infected rhesus monkeys (*Macaca mulatta*)

The aim of this study was to demonstrate the ultrastructural characteristics of the ileal gut-associated lymphoid tissue (GALT) in the rhesus macaque. Based upon these investigations, intestinal manifestations of simian immunodeficiency virus- (SIV-)infection were studied in experimentally SIVmac-infected animals at the German Primate Center (GPC). The results were designed to be compared with findings in SIV-infected macaques from other Primate Centers and with findings in HIV-infected patients.

1. After a review of the literature on retroviral immunodeficiencies in primates in the first part of this thesis the ileal GALT is morphologically characterized. In the Peyer's patches, hemispherical domes were bulging into the gut lumen. The follicle-associated epithelium was composed of three types of gut epithelial cells: absorptive enterocytes, goblet cells and m cells. The apical membrane of m cells forms irregular protrusions instead of slender microvilli.
2. In experimentally SIVmac-infected rhesus macaques, a spectrum of primary and secondary intestinal manifestations was detected at the GPC. Primary SIV-induced alterations were represented by a "SIV-enteropathy", characterized by villus-blunting and villus-fusions, and by virus-induced syncytial multinucleate giant cell formation (GCF). In these giant cells lentiviral structures were identified by transmission electron microscopy. According to the observations made in this study, there is a relationship between GCF and the virus-stock used for SIV-infection (SIVmac251/APBL).

Secondary opportunistic infections were the most common cause for pathologic alterations of the gastrointestinal tract. In two cases of malignant lymphomas the intestinal tract was involved at the GPC. The following opportunistic agents were detected: *Balantidium* (21x), *Cryptosporidium* (17x), Flagellates (12x) with *Trichomonas* (1x) and *Spironucleus* (1x), *Trichuris* (8x), *Mycobacterium avium/intracellulare* (1x) and *Cytomegalovirus* (1x). Differences in the occurrence of the various opportunists are presumably dependant on both the confrontation with animalhouse-specific pathogens and on different detection methods at different institutes.

3. Comparing animals with advanced immunodeficiency and animals in the early course of infection, a primary virus-induced enteropathy occurred both as only histologically visible "SIV-enteropathy" and as "AIDS-enteropathy" accompanied by clinical signs of enteritis. Among the spectrum of opportunistic organisms, only cryptosporidial infection was correlated with intestinal symptoms or massive histologic alterations.
4. The comparison of the various SIV-strains used at the GPC revealed differences in pathogenicity: SIVmac251/APBL was correlated with severe primary SIV-induced pathologic changes (GCF) and SIVmac251/32H M63-infected animals showed a higher incidence of malignant lymphomas.
5. SIV-infected rhesus macaques showed alterations of the intestinal lamina propria T-cell subpopulations comparable to findings in HIV-infected patients. A reduced CD4/CD8-ratio was due to both reduced CD4-counts and elevated CD8-counts. The most prominent changes were found in animals with clinical signs of enteritis. In these animals, changes in lymphocyte-subpopulations seemed to take place in the GALT-system.
6. Concluded from our findings, in addition to their use in vaccine trials, SIV-infected rhesus monkeys provide an excellent model both for studies on the pathogenesis of "HIV-enteropathy", opportunistic infections and changes in intestinal lymphocyte-subpopulations and for the development of therapies against cryptosporidial, mycobacterial and cytomegalovirus infection.