

## 5 Zusammenfassung

Seit dem Auftreten des erworbenen Immundefizienzsyndroms (AIDS) befassen sich zahlreiche Untersuchungen mit verschiedenen Fragestellungen zur Pathogenese, Prophylaxe und Therapie dieser weltweit bedeutenden, durch HIV verursachten Infektionskrankheit. In diesem Zusammenhang wird auch an Tiermodellen gearbeitet, wobei experimentelle Infektionen von Rhesusaffen (*Macaca mulatta*) mit verschiedenen Varianten des simianen Immundefizienzvirus (SIV) im Mittelpunkt stehen. Bei diesem Tiermodell wurden in der Spätphase der Infektion, wie bei der HIV-Infektion des Menschen, im Rahmen elektronenmikroskopischer Untersuchungen in verschiedenen Zellen tubuloretikuläre Strukturen (TRS) festgestellt, die in ihrer Bedeutung unklar sind. Diese Strukturen sind Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Da der Darmtrakt ein Zielorgan der SIV/HIV-Infektion ist, wurden bei acht experimentell mit SIV-infizierten Rhesusaffen und bei zwei Kontrollen Rektumbiopsien vor und nach der Infektion (Tag 3; 1, 2, 4, 12 Wochen p. i.) gewonnen und transmissionselektronenmikroskopisch bzw. immunhistochemisch untersucht. Ziel war, das Vorkommen und Ausmaß tubuloretikulärer Strukturen in frühen Infektionsstadien festzustellen und beteiligte Zellen zu bestimmen. An parallel gewonnenen Biopsien wurden SIV-positive Zellen quantifiziert, um Aussagen zum direkten Einfluß der SIV-Infektion in den betroffenen Regionen treffen zu können. Dabei wurden folgende Ergebnisse erzielt:

1. Ab der ersten Woche p. i. wurden bei allen Versuchstieren immer tubuloretikuläre Strukturen (TRS) festgestellt, wobei grundsätzlich mehrere Zellen betroffen waren.
2. Bei fünf Kontrollbiopsien wurden ebenfalls TRS detektiert, die aber nur singulär, wenig ausgeprägt auftraten. Dies galt auch für Biopsien von drei Versuchstieren am dritten Tag nach der Infektion.
3. Die tubuloretikulären Strukturen entsprachen den bei SIV/HIV-Infektionen beschriebenen TRS und zeigten Tubuli mit einem Durchmesser von 20 – 30 nm. Sie lagen in regelmäßigen parakristallinen Formationen vor und bildeten intrazytoplasmatisch heterogene, polymorphe Ansammlungen. Nur in Zellen mit hohem ER Anteil ließen sich räumliche Beziehungen zum endoplasmatischen Retikulum (ER) feststellen.
4. Betroffene Zelltypen waren in der intestinalen Lamina propria Makrophagen, Endothelzellen, Plasmazellen, Lymphozyten, Fibroblasten und neutrophile Granulozyten.
5. Mit Hilfe der Immunhistochemie gelang der Nachweis SIV-positiver Zellen ab der ersten Woche nach Infektion. Für die verschiedenen Tiere ergaben sich aber sehr heterogene Zellzahlverlaufskurven, wobei als allgemeine Tendenz Tiere mit schnellem Krankheitsverlauf eher einen raschen Anstieg SIV-positiver Zellen zeigten als Tiere mit einem langsameren Verlauf.
6. Wenn SIV-positive Zellen auftraten, waren in parallel gewonnenen Biopsien ultrastrukturell immer TRS nachzuweisen, während umgekehrt der Nachweis von TRS unabhängig von SIV-befallenen Zellen möglich war.

Die TRS bilden im Rektum, wenn sie als größere Formationen in mehreren Zellen nachzuweisen sind, ein auffälliges, sehr früh im Infektionsverlauf auftretendes morphologisches Kriterium für eine SIV-Infektion. Sie haben bedingt diagnostische und prognostische Aussagekraft, da sie bei SIV-infizierten Tieren im Vergleich mit Kontrolltieren erheblich vermehrt und ausgeprägter sind. Ihre pathogenetische Bedeutung, insbesondere ein Zusammenhang zwischen TRS und Interferonen, ist mit der vorliegenden Arbeit nicht zu klären.

## 6 Summary

Sávio Freire Bruno

### **Studies on the occurrence of tubuloreticular structures in rectal biopsies of SIV infected rhesus monkeys.**

Since the first description of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), numerous investigations has been carried out into questions of pathogenesis, prophylaxis and therapy of this globally significant, HIV induced infectious disease. In this context, animal models were developed, in particular the experimental infection of rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) with different variants of simian immunodeficiency virus (SIV). As in human HIV infection with late stage of the disease, electron microscopic investigations of this animal model have revealed tubuloreticular structures (TRS) cells whose significance remains unclear. These structures are the focus of the present study.

Since the intestine is a known target organ of SIV/HIV infection, rectal biopsies were taken from eight rhesus monkeys with experimental SIV infection and two control animals prior to and after infection (day 1 and 1, 2, 4, 12 weeks p.i.) and analysed using transmission electron microscope and immunohistochemistry. This aimed at (1) establishing the occurrence and frequency of tubuloreticular structures during early stages of the disease and (2) determining the nature of the affected cells. Using biopsies taken at the same time, SIV positive cells were quantified in order to establish the direct influence of SIV infection in the affected regions. The following results were obtained:

1. Tubuloreticular structures could always be observed from the first week p. i., with several cells affected.
2. Five control biopsies also showed TRS, but only single cells were affected with very small amounts of TRS. This was the same situation in biopsies of three animals, day 3 p.i.
3. The tubuloreticular structures corresponded to structures that occur as part of SIV/HIV infections and revealed tubuli with a diameter of 20-30nm. They mainly occurred as regular, paracrystalline formations and formed intracytoplasmically heterogenous, polymorphous accumulations. Only in cells with high amounts of ER a spatial relationship could be shown to the endoplasmatic reticulum (ER).
4. Affected cells in the intestinal lamina propria were macrophages, endothelial cells, plasma cells, lymphocytes, fibroblasts and neutrophilic granulocytes.
5. Using immunohistochemistry SIV positive cells could be demonstrated from the first week p.i. Different animals revealed a highly heterogenous development of SIV positive cell numbers, where animals with a rapid progression of the disease showed a greater propensity to a rapid increase of SIV positive cells than animals with a slower progress of disease.

6. Where SIV positive cells did occur, the ultrastructure of biopsies taken at the same time always revealed TRS. Vice versa, TRS could be demonstrated independently of SIV infected cells.

When occurring as larger formations in several cells, TRS offer an obvious, early morphological criterion during early stages of a SIV infection. They have a limited value for diagnosis and prognosis. In comparison to controls, their occurrence in SIV infected animals is more extensive and prominent. Their pathogenic significance, in particular the relationship between TRS and interferons, remains unclear.