

MUTAZIONI e RESISTENZE nella terapia antiretrovirale dell'HIV-1

Novembre 2006

Gestione del paziente HIV+

Risulta oggi necessario acquisire conoscenze precise riguardo attività, tossicità ed interazioni dei vari farmaci disponibili, al fine di garantire le maggiori probabilità di successo virologico della terapia antiretrovirale. Tale aspetto diviene sempre più rilevante alla luce della trasformazione dell'infezione da HIV in malattia cronica di durata pluriennale: l'approccio deve essere basato su principi razionali di sequenziabilità dei farmaci, di durata dell'effetto antivirale, di conservazione di opzioni future. Obiettivo primario è quello del mantenimento del controllo virologico per tempi molto lunghi, anche per tutta la vita, sapendo che da tale controllo deriva il mantenimento di uno status immunitario favorevole, nonché condizioni cliniche di sostanziale benessere, a fronte di un virus avente straordinarie capacità di eludere la pressione selettiva dei farmaci antivirali. Una terapia basata sul controllo della replicazione oggi, con uno sguardo alla conservazione delle terapie di domani, rappresenta il migliore approccio a questa malattia.

Su tutte queste basi, per nulla semplici da coniugare, è possibile impostare una personalizzazione della terapia antiretrovirale che permetta di ottenere il massimo successo riducendo i problemi che essa stessa può comportare, in un approccio terapeutico cronico, complesso e multifattoriale, quale deve essere quello del paziente HIV-positivo.

E' apparso dunque opportuno, in questa sede, approfondire il tema delle "mutazioni e resistenze nella terapia antiretrovirale dell'HIV-1", quale specifica ulteriore all'interpretazione dei test di resistenza.

Come leggere questo compendio

Il gruppo di lavoro sulle mutazioni che provocano resistenza ai farmaci antiretrovirali della International AIDS Society – USA ha pubblicato le Tabelle aggiornate di tali mutazioni su *Top HIV Med. 2006; 14(3):125-130*.

I criteri secondo cui esse sono state identificate e aggiornate sono i seguenti:

- *Studi in vitro finalizzati alla valutazione di sviluppo di resistenza, e/o validazione del contributo della mutazione allo sviluppo di resistenza, utilizzando la metodica "site-directed mutagenesis".*
- *Test di suscettibilità utilizzando isolati virali di laboratorio o clinici.*
- *Sequenziamento genetico dei virus dai pazienti in cui il farmaco fallisce.*
- *Studi di correlazione tra il genotipo all'inizio del trattamento farmacologico e la risposta virologica.*

Nonostante il fatto che il gruppo di lavoro controlli continuamente lo stato dell'arte, non può essere garantito che tutte le mutazioni siano riportate nelle Tabelle. I lettori sono dunque incoraggiati ad aggiornarsi continuamente e leggere i dati di letteratura resi disponibili in questa materia. Va infine ricordato che l'utilizzo di queste Tabelle è soprattutto pensato per la pratica clinica e conseguentemente per la gestione dei regimi terapeutici: più attenzione invece va riportata per l'utilizzo delle stesse per studi epidemiologici o di sorveglianza. Alcune sostituzioni di aminoacidi, in particolare le cosiddette mutazioni minori, rappresentano in realtà polimorfismi naturali non necessariamente legati alla pressione selettiva di un farmaco utilizzato in precedenza. Pertanto esse possono essere non direttamente associate a riduzione della suscettibilità ad esso.

Test di resistenze: linee guida europee

Le linee guida europee per l'utilizzo in pratica clinica dei test di resistenze (*Antivir Ther 2004*) ne raccomandano l'uso nei seguenti casi:

- **Pazienti naive con infezione recente e/o acuta.** *Raccomandazione ad eseguire il test di resistenza sul campione di sangue più precoce.* Ciò non deve ritardare l'inizio del trattamento antivirale (se ritenuto necessario), ma eventualmente permettere di aggiustare la terapia in corso d'opera.
- **Fallimento terapeutico.** *Forte raccomandazione ad eseguire il test di*

resistenza in tutti i pazienti che falliscono la terapia antivirale, indipendentemente dal numero di terapie eseguite e di fallimenti trascorsi.

Il campione da testare per resistenza deve essere prelevato quando il paziente è ancora in terapia, prima di interruzioni o di cambiamenti.

- **Donne in gravidanza.** *Forte raccomandazione ad eseguire il test di resistenza sul campione biologico prelevato prima di iniziare la terapia.*

- **Pazienti pediatrici.** *Forte raccomandazione ad eseguire il test di resistenza sul campione prelevato al momento dell'inizio o del cambio di terapia, viste le caratteristiche di maggior aggressività della patologia nei pazienti pediatrici, e il minor numero di opzioni terapeutiche disponibili.*

- **Per paziente origine in caso di trattamento PEP.** *Forte raccomandazione ad eseguire il test, senza ritardare l'inizio della terapia, eventualmente aggiustabile in corso d'opera sulla base del test di resistenza (il cui risultato va reso disponibile nel più breve tempo possibile).*

Le linee guida raccomandano l'utilizzo del test di resistenza anche nei pazienti naive con infezione cronica, se è sospettata un'infezione con ceppi potenzialmente resistenti, e/o l'area geografica di riferimento è caratterizzata da una prevalenza di ceppi resistenti nei pazienti naive superiore al 10%. Recenti dati di sorveglianza epidemiologica a livello europeo e italiano confermano, nella nostra area geografica, prevalenze dei ceppi resistenti superiori al 10%. Pertanto, anche nel nostro Paese vale la raccomandazione ad eseguire il test prima dell'inizio della terapia in pazienti con infezione cronica.

In tutti gli altri casi l'utilizzo del test di resistenza nei pazienti naive cronici va considerato, ma non è raccomandato.

Pur mancando nelle linee guida una raccomandazione formale di preferenza tra genotipo e fenotipo, viene ricordato che il genotipo ha dato risultati più brillanti del fenotipo sia in studi prospettici che retrospettivi (il fenotipo solo in studi retrospettivi) e che il genotipo offre maggiori possibilità di utilizzo per ragioni di costo, accessibilità del test, e tempo di consegna del referto. Sempre nelle linee guida viene indicato uno spazio specifico del fenotipo per farmaci nuovi, e in pazienti altamente pre-trattati in cui il test genotipico fornisce risultati non facilmente interpretabili.

Pratica clinica: interpretare il test genotipico

Nel processo decisionale relativo alla scelta terapeutica, la valutazione dei risultati del test genotipico dovrebbe includere i seguenti punti:

- *verificare se l'insieme (pattern) delle mutazioni è consistente con la storia antiretrovirale del paziente;*
- *ricordare che un farmaco utilizzato in passato (ma attualmente assente dallo schema terapeutico) può aver generato mutazioni e ceppi ad esso resistenti, al momento non riscontrabili con i comuni sistemi di analisi e che potrebbero essere presenti nei reservoirs. Utile può essere a tale proposito il testare campioni di plasma prelevati e conservati a suo tempo durante l'utilizzo di quel farmaco; è infatti possibile che terapie di salvataggio incongrue, non sufficientemente potenti, o comunque non in grado di inibire il modo massimale la replicazione virale, possano favorire la rapida "nuova emersione" di ceppi resistenti, portatori di mutazioni per farmaci utilizzati nel passato, conferenti resistenza all'intero pattern di farmaci finora utilizzati;*
- *ricordare che il fallimento virologico del primo regime terapeutico è spesso legato a resistenza a solo 1 o 2 dei farmaci attualmente in uso, normalmente caratterizzati da bassa barriera genetica (farmaci quali 3TC/FTC e NNRTI, verso cui il virus può generare resistenza, sviluppando una singola mutazione specifica). L'assenza di resistenza ad alcuni dei farmaci presenti nello schema terapeutico fallito è frequente, ed è dovuta principalmente all'alta barriera genetica di alcuni farmaci (inibitori della proteasi potenziati con ritonavir, analoghi timidinici, ecc.), che impedisce lo sviluppo rapido di mutazioni conferenti resistenza. Il fallimento può inoltre derivare da scarsa pressione farmacologica legata a scarsa aderenza, oppure ad interazioni farmacologiche, oppure a scarsa penetrazione dei farmaci nelle cellule.*

MUTAZIONI NEL GENE DELLA TRASCRITTASI ASSOCIATE A RESISTENZE AGLI INIBITORI DELLA TRASCRITTASI INVERSA

Inibitori nucleosidici e nucleotidici della trascrittasi inversa (nRTI) ⁽¹⁾

Resistenza Multi-nRTI: complesso di inserzione 69 ⁽²⁾ (riguarda tutti gli nRTI ad oggi approvati dall'FDA)

M	A	▼	K	L	T	K
41	62	69	70	210	215	219
L	V	inserzione R		W	Y	Q
					F	E

Resistenza Multi-nRTI: complesso I51 ⁽³⁾ (riguarda tutti gli nRTI ad oggi approvati dall'FDA eccetto il tenofovir)

A	V	F	F	Q
62	75	77	116	151
V	I	L	Y	M

Resistenza Multi-nRTI: mutazioni associate agli analoghi timidinici (4,5) (TAM; riguardano tutti gli nRTI ad oggi approvati dall'FDA)

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

	K	L	Y	M
Abacavir (6)	65	74	115	184
	R	V	F	V

	K	L
Didanosina (7,8)	65	74
	R	V

	K	M
Emtricitabina	65	184
	R	V
		I

	K	M
Lamivudina	65	184
	R	V
		I

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

	K	K
Tenofovir (11)	65	70
	R	E

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

	K	K
Zidovudina (4,5,9,10)	65	70
	R	E

Tabella 1

Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) ^(1,12)

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

	L	K	V	V	Y	Y	G
Nevirapina	100	103	106	108	181	188	190
	I	N	A	I	C	C	A
			M		I	L	H

Tabella 2

Note di lettura

Tabella 1 e Tabella 2

(1) Numerose mutazioni associate agli analoghi nucleosidici o nucleotidici (nRTI), come la M41L, L210W e la T215Y, possono portare ad ipersuscettibilità virale agli analoghi non nucleosidici (NNRTI) in pazienti trattati con nRTI. La presenza di queste mutazioni può migliorare la conseguente risposta virologica ai regimi contenenti gli NNRTI in pazienti naive a questa classe (Schulman et al, *AIDS*, 2004; Demeter et al, *11° CROI*, 2004; Haubrich et al, *AIDS*, 2002; Tozzi, *J Infect Dis*, 2004; Katzenstein et al, *AIDS*, 2003; Clarck et al, *AIDS* 2006). L'ipersuscettibilità agli NNRTI può essere conferita da due fenotipi distinti: l'aumentata suscettibilità enzimatica agli NNRTI (es.:V118I/T215Y) o la diminuzione dei livelli di trascrittasi inversa associata ai virioni, cioè particelle di HIV (es.: H208Y/T215Y e V118I/H208Y/T215Y). I virus che contengono quantità di trascrittasi inversa minore replicano in modo meno efficiente rispetto a quelli che contengono quantità di trascrittasi inversa paragonabile a quella del ceppo selvaggio (Clark et al, *AIDS*, 2006). Mentre i dati di ipersuscettibilità a NNRTI di alcuni lavori derivano da osservazioni in vivo e/o sono stati confermati nella pratica clinica, altri dati, soprattutto gli ultimi descritti, non hanno ancora ricevuto validazione clinica. In modo analogo, alcune mutazioni associate agli NNRTI, come la Y181C, possono sopprimere la resistenza verso alcuni nRTI, tra cui la zidovudina (Larder et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 1992; Selmi et al, *J Biol Chem*, 2003). Anche in questo caso, i dati non hanno ancora ricevuto validazione clinica.

(2) Il complesso di inserzione 69 consiste in una sostituzione al codone 69 (tipicamente il T69S) e dall'inserimento di due o più aminoacidi (S-S, S-A, S-G, o altri) prima dell'aminoacido 70. Tale complesso è associato a resistenza a tutti gli nRTI approvati dall'FDA, quando presente con 1 o più mutazioni associate agli analoghi timidinici (TAM) ai codoni 41, 210, o 215 (Miller et al, *J Infect Dis*, 2004). E' anche possibile che mutazioni dell'aminoacido 69, senza necessariamente inserzione, siano associate a resistenza ad ampio spettro agli nRTI.

(3) Il tenofovir mantiene attività antivirale nei confronti delle mutazioni del complesso Q151M (Miller et al, *J Infect Dis*, 2004).

(4) Le mutazioni associate alla resistenza Multi-nRTI sono chiamate anche NAM. Di queste, in particolare le TAM includono la M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F e la K219Q/E. Le TAM sono dunque un sottoinsieme delle NAM e sono selezionate dagli analoghi timidinici zidovudina e stavudina e sono associate a resistenza crociata agli nRTI attualmente approvati dall'FDA (Larder et al, *Science*, 1989; Kellam et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992; Calvez et al, *Antivir Ther*, 2002; Kuritzkes et al, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004). Le TAM sono generalmente raggruppate in due gruppi definiti TAM1 (comprendente le mutazioni M41L, L210W e T215Y), e TAM2 (comprendente le mutazioni D67N, K70R, T215F, e K219E/Q) (Hanna et al, *J Infect Dis*, 2000; Cozzi-Lepri et al, *Antivir Ther*, 2005). Questa distinzione è importante da un punto di vista clinico in quanto i ceppi virali con le TAM1 sono resistenti anche alla didanosina e al tenofovir mentre i ceppi virali con le TAM2 sono invece generalmente sensibili a tali farmaci (Marcelin et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 2005; Miller et al, *J Infect Dis*, 2004; Blanco et al, *AIDS*, 2006). Le mutazioni al dominio C-terminale della trascrittasi inversa (aminoacidi 293-560) al di fuori delle regioni indicate in Figura potrebbero essere importanti per la determinazione di resistenze ai farmaci antiretrovirali. Le mutazioni nei domini di connessione (A371V) e nei domini RNase H (Q509L) della trascrittasi inversa sono co-selezionate nello stesso genoma delle TAM ed aumentano significativamente la resistenza alla zidovudina quando combinate con le TAM stesse (Brehm et al, *13° CROI*, 2006). Le mutazioni A371V e Q509L, seppur in modo minore, aumentano anche la resistenza crociata a lamivudina, abacavir e tenofovir, ma non a stavudina o didanosina (Brehm et al, *Antivir Ther*, 2006). In pazienti trattati con zidovudina è stato dimostrato, attraverso il test di farmaco-suscettibilità, che nel dominio C-terminale, le mutazioni G335C, N348I e A360I conferiscono un aumento di resistenza a zidovudina rispettivamente di 30, 35 e 30 volte (Nikolenko et al, *Antivir Ther*, 2006). 3 mutazioni (N348I, T369I e E399D) nel terminale C della trascrittasi inversa sono associate ad aumentata resistenza a zidovudina e NNRTI. Le mutazioni a questo livello potrebbero modulare la resistenza agli NNRTI interessando la dimerizzazione degli eterodimeri p66/p51 (Gupta et al, *Antivir Ther*, 2006). La rilevanza clinica di queste mutazioni non è stata valutata.

(5) Le mutazioni E44D e V118I aumentano il livello di resistenza a zidovudina e stavudina nell'insieme delle TAM ed in corrispondenza conferiscono resistenza crociata agli altri nRTI. Il significato della E44D o V118I, quando esse si manifestano isolate, è sconosciuto (Romano et al, *J Infect Dis*, 2002; Walter et al, *Antimicrob Agents Chemoter*, 2002; Girouard et al, *Antivir Ther*, 2002).

(6) La mutazione M184V quando presente da sola non sembra essere associata ad una ridotta risposta virologica all'abacavir in vivo (Harrigan et al, *J Infect Dis*, 2000; Lanier et al, *Antivir Ther* 2004). Quando presente con 2 o 3 TAM, la mutazione M184V contribuisce a ridurre la suscettibilità ad abacavir ed è associata ad alterata risposta virologica in vivo (Lanier et al, *Antivir Ther*, 2004). La M184V associata a ≥ 4 TAM provoca una mancata risposta virologica in vivo (Lanier et al, *Antivir Ther*, 2004).

(7) La mutazione K65R può essere selezionata dalla didanosina ed è associata in vitro ad una ridotta suscettibilità al farmaco (Winters et al, *Antimicrob Agents Chemoter*, 1997). L'impatto della mutazione K65R in vivo non è chiaro. Dati di letteratura mostrano come il trattamento con didanosina selezioni più rapidamente la mutazione K65R nei ceppi virali appartenenti al sottotipo C rispetto ai ceppi virali appartenenti al sottotipo B (Doualla-Bell et al, *Antimicrob Agents Chemoter*, 2006). L'impatto clinico di questa mutazione non è stato ancora chiarito.

(8) La presenza di 3 delle mutazioni M41L, D67N, L210W, T215Y/F e K219Q/E è stata associata a resistenza alla didanosina (Marcelin et al, *Antimicrob Agents Chemoter*, 2005). Le mutazioni K70R e M184V non sono state associate ad una diminuzione della risposta virologica alla didanosina in vivo (Molina et al, *J Infect Dis*, 2005).

(9) La presenza della mutazione M184V sembra ritardare o prevenire l'emersione delle TAM (Kuritzkes et al, *AIDS*, 1996). Tale effetto può essere ridotto o perso se il virus accumula altre TAM o altre mutazioni, tra cui la H208Y (Sturmer et al, *Antimicrob Agents*, 2003). Il significato clinico di questo effetto non è stato ancora pienamente chiarito.

(10) Dati sulle mutazioni revertanti nel codone 215 indicano che le sostituzioni T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V conferiscono un aumento del rischio di fallimento virologico di zidovudina e stavudina in adulti naive alla terapia antiretrovirale che iniziano il regime con questi farmaci (Riva et al, *Antivir Ther*, 2002; Chappey et al, *Antivir Ther*, 2003; Violi et al, *AIDS*, 2004). Studi in vitro e studi preliminari clinici suggeriscono che il mutante T215Y potrebbe emergere rapidamente da queste mutazioni in presenza di zidovudina o stavudina (Garcia-Lerma et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001; Lanier et al, *Antivir Ther*, 2002; Riva et al, *Antivir Ther*, 2002).

(11) La mutazione K65R è associata ad una ridotta suscettibilità al tenofovir in vivo. Una risposta virologica ridotta si verifica in presenza di ≥ 3 TAM che includano o la M41L o la L210W. È stato riscontrato un aumento lieve della risposta virologica a tenofovir in presenza della mutazione M184V (Miller et al, *J Infect Dis*, 2004). Dati di letteratura mostrano come la selezione della mutazione K65R sotto trattamento con tenofovir sia più rapida nei ceppi virali appartenenti al sottotipo C rispetto ai ceppi virali appartenenti al sottotipo B (Brenner et al, *AIDS*, 2006). L'impatto clinico di questo risultato non è stato ancora valutato.

(12) La risposta virologica a lungo termine dell'utilizzo sequenziale degli NNRTI è scarsa, in particolare quando presenti 2 o più mutazioni (Antinori et al, *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2002; Lecossier et al, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005). Le mutazioni K103N o Y188L da sole possono ridurre in modo sostanziale l'utilità clinica di tutti gli NNRTI attualmente approvati dall'FDA (Antinori et al, *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2002). La mutazione V106M è più comune nel ceppo C di HIV piuttosto che nel B e conferisce resistenza crociata a tutti gli NNRTI attualmente approvati. (Brenner et al, *AIDS*, 2003; Cane et al, *J Clin Micro*, 2001).

MUTAZIONI NEL GENE DELL'ENVELOPE GP41 ASSOCIATE A RESISTENZE AGLI INIBITORI DI INGRESSO

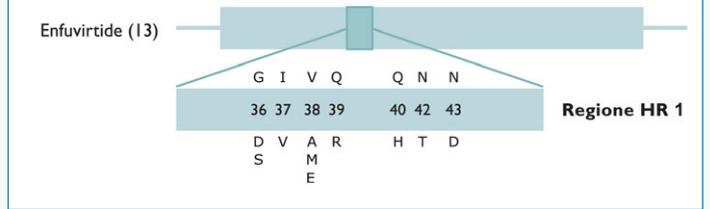


Tabella 3

(13) Sebbene la resistenza a enfuvirtide (T-20) sia stata associata principalmente a mutazioni nella regione HR1 della proteina gp41, ceppi virali che non contengono mutazioni in questa regione possono variare la suscettibilità al farmaco fino a 500 volte (Labrosse et al, *J Virol*, 2003; Greenberg et al, 10° CROI, 2003, Ab 141). Tuttavia, queste differenti suscettibilità pre-trattamento non correlano con differenze nella risposta clinica (Labrosse et al, *J Virol*, 2003). Inoltre è possibile che mutazioni e/o polimorfismi in altre regioni dell'envelope (come la regione HR2 o altre non ancora identificate in gp120), come anche l'utilizzo di differenti co-recettori e la loro densità sulla superficie cellulare, possano influire sulla suscettibilità ad enfuvirtide (Reeves et al, *PNAS*, 2002; Reeves et al, *J Virol*, 2004; Xu et al, *Antimicrob Agents Chemoter*, 2005; Su et al, *J Clin Virol*, 2006). Quindi fare il test per verificare le sole mutazioni della regione HR1 potrebbe non essere utile nella pratica clinica per validare un eventuale fallimento a regimi terapeutici che includono enfuvirtide. Pertanto i dati generati in questo contesto devono essere letti insieme alle resistenze alle altre componenti del regime terapeutico (Reeves et al, *J Virol*, 2004; Menzo et al, *Antimicrob Agents Chemoter*, 2004; Povera et al, *J Med Virol*, 2004; Sista et al, *AIDS*, 2004; Su, *Antivir Ther*, 2004; Su et al, *J Clin Virol*, 2006).

Tabella 4

(14) Solitamente emergono le stesse mutazioni se gli inibitori della proteasi (IP) sono potenziati (ossia boostati o boosterati) o meno con basse dosi di ritonavir, sebbene possa cambiare la frequenza relativa delle mutazioni. I dati sulla selezione delle mutazioni nei pazienti naive alla terapia antiretrovirale nei quali un IP potenziato stia fallendo sono limitati. Sono spesso necessarie molte mutazioni per impattare negativamente la risposta virologica ad un inibitore potenziato. Sebbene il numero vari da farmaco a farmaco, solitamente sono necessarie ≥ 3 mutazioni.

(15) Le mutazioni associate a resistenza, presenti nel gene della proteasi sono classificate come "maggiori" o "minori", se vi sono dati a disposizione.

Maggiori. In generale le mutazioni maggiori sono o selezionate prima delle minori in presenza del farmaco; o determinano un'alterazione del legame del farmaco sull'enzima bersaglio (a livello biochimico), o comunque causano una inibizione della replicazione virale. Da sole, le mutazioni maggiori incidono anche sulla suscettibilità fenotipica. Esse si manifestano prevalentemente a livello degli aminoacidi che rappresentano il sito di legame del farmaco sull'enzima virale.

Minori. In generale le mutazioni minori appaiono dopo quelle maggiori e da sole non hanno un effetto significativo sul fenotipo. In alcuni casi si ritiene che esse possano migliorare la fitness virale diminuita dalla presenza di mutazioni maggiori. Tuttavia, alcune mutazioni minori sono presenti come comuni polimorfi nei ceppi di HIV-1 non B, come la K201/R, M36I, e la L89M nella proteasi. Benché la mutazione L89M non sia riportata in Tabella in quanto il suo ruolo nel sottotipo B non è stato ancora ben definito, tale mutazione in ceppi virali appartenenti al sottotipo F conferisce resistenza crociata a tutti gli IP (Calzans et al, *J Infect Dis*, 2006).

(16) Il ritonavir non è elencato separatamente in quanto è attualmente utilizzato a basso dosaggio come potenziatore farmacologico (booster) per altri IP. A più alti dosaggi precedentemente testati in umani, il ritonavir somministrato come monoterapia produce mutazioni simili a quelle prodotte da indinavir (Molla, *Nature Med*, 1996).

(17) I cambiamenti nei siti di clivaggio di Gag di HIV-1 possono causare resistenze agli IP in vitro. È stato osservato che mutazioni nella parte N-terminale di gag (MA: E40K; L75R; K113E e CA: M200I; A224A/V), al di fuori del sito di clivaggio, contribuiscono direttamente alla resistenza agli IP aumentando globalmente l'elaborazione di Gag derivata dal ceppo selvaggio di proteasi. Il significato clinico di queste mutazioni non è stato ancora chiarito.

(18) In molti pazienti nei quali un regime contenente atazanavir/ritonavir stava fallendo virologicamente, si è riscontrato l'accumulo delle seguenti 13 mutazioni: L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46/I/L, I54L/V/M/T, D60E, I62V, A71I/T/L, V82A/T, I84V, I85V, L90M e I93L. Le seguenti 7 mutazioni sono state incluse nello score di atazanavir: L10F/I/V,

LEGENDA GENERALE

MUTAZIONI

Aminoacido, ceppo selvaggio — L

Aminoacido Posizione Maggiore (carattere neretto; solo proteasi) is — 90

Aminoacido, sostituzione che conferisce resistenza — M

Inserzione

54

Minore (carattere normale; solo proteasi) is

Per ogni residuo aminoacidico, la lettera sopra la barra indica l'aminoacido presente nel ceppo selvaggio, mentre la(e) lettera(e) sotto la barra indica(n) la(e) sostituzione(i) che conferisce(-scono) resistenza. Il numero mostra la posizione dell'aminoacido mutato. HR1 indica la prima regione "heptad repeat"; nRTI indica gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa; NNRTI indica gli inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa; IP indica gli inibitori della proteasi; NAM/TAM: vedi nota (4).

Abbreviazioni degli aminoacidi: A, alanina; C, cisteina; D, acido aspartico; E, acido glutammico; F, fenilalanina; G, glicina; H, istidina; I, isoleucina; K, lisina; L, leucina; M, metionina; N, asparagina; P, prolina; Q, glutamina; R, arginina; S, serina; T, treonina; V, valina; W, triptofano; Y, tirosina.

