

Resistencia a los inhibidores de la integración del Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1

Recibido: 21/07/2010 Aceptado: 06/10/2010

Daria J. Hazuda*.

Resumen *En esta revisión, se resume el rol de la integrasa en la infección por VIH-1, el mecanismo de los inhibidores de la integrasa y la resistencia, con énfasis en el Raltegravir (RAL), el primer inhibidor de la integrasa autorizado para tratar la infección por VIH-1.*

Palabras clave: antirretrovirales, inhibidores de la integrasa, raltegravir.

Introducción

La replicación de todo retrovirus, incluyendo el Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 (VIH-1), requiere la presencia de tres enzimas virales: la transcriptasa reversa (RT), la proteasa (Pr) y la integrasa (In). El desarrollo de inhibidores de la transcriptasa reversa y de la proteasa, y su ulterior inclusión en regímenes de drogas combinadas que aumentan la eficacia y la durabilidad general de la terapia revolucionaron el tratamiento de la infección por VIH a mediados de la década del '90. Como la última de las tres enzimas esenciales del VIH-1, a la integrasa se la consideró como un blanco atractivo para el desarrollo de drogas antirretrovirales, al igual que la proteasa y la transcriptasa reversa, pero fue recién después de una década que el primer inhibidor de la integrasa, raltegravir (RAL, MK-0518) logró la aprobación regulatoria (1), mientras que los demás inhibidores de la integrasa, el elvitegravir (EVG, GS-9137, JTK303) y el soltegravir (S1360) se encuentran aún en su etapa de desarrollo clínico. En esta revisión,

ofreceremos un panorama general de la biología y la bioquímica de los inhibidores de la integrasa y una actualización de lo que entendemos actualmente respecto de la resistencia de esta novísima clase de agentes antirretrovirales.

El rol de la integrasa en la replicación del VIH-1

La integrasa media en la inserción o integración irreversible del ADN del VIH-1 en el ADN genómico del huésped (revisión en 2, 3, 4). La integración se requiere para mantener al genoma del VIH-1 en la célula infectada y para que haya una expresión efi-

Ph.D. Merck Research Labs.
DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA
West Point PA 19486, EE.UU.
daria_hazuda@merck.com

ciente de todas las proteínas virales permitiendo la generación de nuevos virus. La integrasa media en las tres etapas muy específicas y coordinadas que se requieren para la integración (Figura 1). Inicialmente, la integrasa *ensambla* en secuencias específicas dentro de la región terminal repetida larga (LTR) de cada uno de los extremos del ADN del VIH-1 que ha sido retrotranscrito en su totalidad. En el contexto de este complejo (denominado complejo pre-integración o PIC), la integrasa cataliza entonces las subsiguientes reacciones enzimáticas: *procesamiento final de 3'*, que elimina el dinucleótido terminal 3' de cada uno de los extremos del ADN viral y la *transferencia de cadenas* que se produce por el acoplamiento covalente del ADN viral con el ADN del huésped (5). Hasta la fecha, todos los inhibidores de la integrasa en desarrollo clínico tienen como blanco específico la reacción de la transferencia de cadenas (6, 7, 8) y, por ende, se los llama, alternativamente, inhibidores de la integrasa (INIs) o, más específicamente, inhibidores de transferencia de cadenas (InSTIs). En el contexto del proceso de infección viral, la inhibición de la integración trae aparejado un bloqueo irreversible a la replicación del VIH-1, ya que el ADN viral no integrado se ve sujeto al metabolismo de una diversidad de enzimas celulares (Figura 1). Aunque la mayoría del ADN viral no integrado se degrada, los procesos de recombinación y reparación celular también pueden generar subproductos circulares del ADN de 1 y 2 LTRs. Primeramente, estos círculos se describieron como virus VIH-1 de integración defectuosa pero, actualmente, constituyen una característica distintiva del efecto de los inhibidores de la integrasa, tanto *in vitro* como *in vivo* (11, 12).

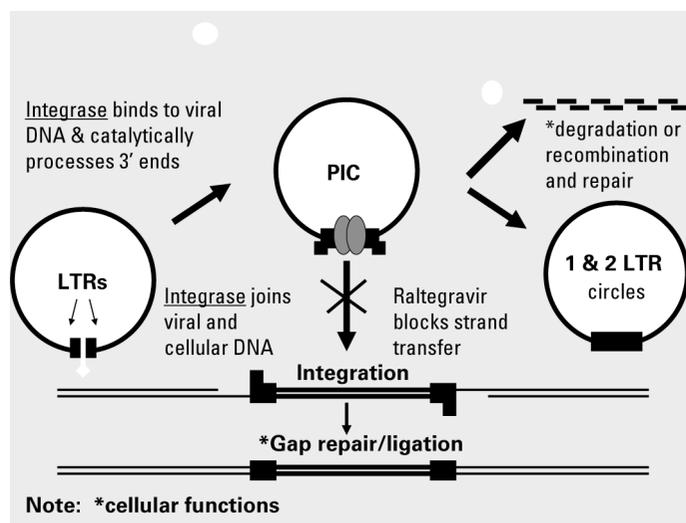


Figura 1. Representación esquemática del proceso de integración en múltiples etapas.

La bioquímica de los inhibidores de la integrasa

Los *inhibidores de la transferencia de cadenas de la integrasa*, o InSTIs, tienen un efecto mínimo sobre la integración del complejo ADN de la integrasa o sobre la reacción en el proceso final de 3'. Su efecto selectivo sobre la reacción de transferencia de cadenas es el resultado directo de un mecanismo de acción ahora bien definido en el que el inhibidor: 1) se acopla solamente al complejo específico entre la integrasa y el ADN viral y no a la integrasa en ausencia del ADN; y 2) interactúa con los dos cofactores esenciales del ión magnesio en el sitio activo de la integrasa, post-ensamblaje (13). Por lo tanto, todos los InSTIs tienen dos componentes esenciales en su estructura química, un farmacóforo que secuestra al magnesio del sitio activo y un grupo hidrofóbico que interactúa con el ADN viral y con la enzima del complejo (Figura 2). La porción de unión al metal de estos compuestos es absolutamente esencial para la inhibición, mientras que el componente hidrofóbico de esta estructura química es el principal responsable de aumentar la afinidad y la especificidad del inhibidor en el complejo del ADN - integrasa (14). La reciente co-cristalización del complejo ADN - integrasa del virus espumoso, o *intasome*, con RAL y EVG (15) corrobora muchas de las observaciones bioquímicas originales que condujeron a este modelo y provee una base estructural para comprender la amplitud de la actividad antiviral que se ha observado en los InSTIs sobre todos los subtipos de VIH-1, como así también otros retrovirus, incluyendo el HIV-2 y el XMRV (16, 17, 18, 19, 20, 21, 22). En la estructura del co-cristal, la arquitectura general y los aminoácidos dentro del sitio activo del virus espumoso *intasome* se encuentran altamente conservados en otras integrasas retrovirales, como así también lo están las interacciones inmediatas de los alrededores con los InSTIs.

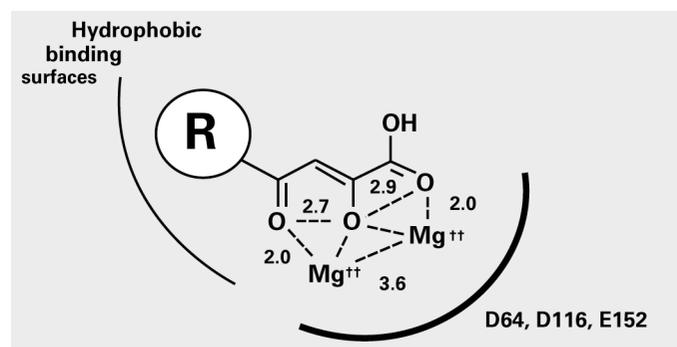


Figura 2. Modelo de interacciones de InSTIs con el sitio activo de la integrasa (basado en Grobler, Stillmock et al. 2002).

La sorprendente conservación de las interacciones del sitio activo en el *intasome* sería consistente con la observación de que las mutaciones que generan resistencia a los InSTIs no parecen estar presentes basalmente como polimorfismos en las cuasiespecies del HIV-1 en pacientes sin experiencia en inhibidores de la integrasa (23, 24, 25). No se ha detectado resistencia basal al RAL en varios de los estudios realizados, incluso al analizar los subtipos B y no-B. Tampoco se han detectado mutaciones primarias de InSTIs en individuos sin experiencia con InSTIs, independientemente de su exposición a otros agentes antirretrovirales o a la duración de la enfermedad por HIV-1. Sin embargo, se producen naturalmente polimorfismos del InSTI como puede observarse para todas las proteínas del HIV-1, particularmente en pacientes con infección por virus de subtipo no-B (19). La consecuencia clínica de los polimorfismos de la integrasa en la respuesta y en la resistencia de los InSTIs está aún por determinarse, aunque la limitada información con que se cuenta hasta al presente sugiere que no hay diferencia en la respuesta clínica general al RAL entre las infecciones por HIV-1 subtipo B y no-B (18). Los estudios en los que se ha evaluado *in vitro* la susceptibilidad al RAL y al EVG, empleando grandes paneles de aislamientos clínicos con múltiples subtipos de HIV-1, también han demostrado que el número de cambios en la IC50 a estos inhibidores están por debajo del umbral biológico (26). Además, los virus HIV-1 del grupo O y HIV-2, que muestran una significativa heterogeneidad en el gen de la integrasa en comparación con los virus del grupo M, evidencian una similar susceptibilidad al RAL.

El mecanismo de acción común y el conservado modo de unión de los InSTIs tiene también sus implicancias cuando se trata de comprender la resistencia cruzada dentro de la clase. En principio, las mutaciones de resistencia pueden afectar a las interacciones entre el farmacóforo acoplador de metales y el magnesio en el sitio activo de la integrasa o, afectar directamente, a las interacciones entre los grupos dependientes en el inhibidor y la enzima y el ADN viral. Las mutaciones que generan resistencia a los InSTIs casi siempre se ubican dentro del sitio activo de la integrasa, cerca de los residuos aminoacídicos que coordinan a los cofactores esenciales del magnesio (27, 15), en lugar de afectar las interacciones con la enzima del ADN viral. Dada la naturaleza crítica de los cofactores metálicos en relación a la función de la integrasa, estas mutaciones tienen un efecto pernicioso sobre la actividad enzimática y la replicación viral. No obstante, estas mutaciones también generan una significativa resistencia cruzada y, aunque los diferentes InSTIs tienen distinta resistencia, hay un significativo

solapamiento en la resistencia a muchos de estos inhibidores (28, 29).

Resistencia a los InSTIs *in vitro* e *in vivo*

Actualmente, ya se ha documentado el desarrollo de resistencia a InSTIs estructuralmente diversos, tanto *in vitro* como *in vivo* (11, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 28). *In vitro*, se ha demostrado que la selección de resistencia requiere múltiples pasajes de HIV-1 en cultivo celular, posiblemente como resultado tanto de la acumulación secuencial de mutaciones como de la reducida adaptabilidad de estos mutantes (30, 31). Mientras que los diversos InSTIs pueden seleccionar distintas mutaciones, casi todos los residuos de aminoacídicos relacionados con la resistencia a los InSTIs se localizan dentro del sitio activo de la integrasa cercano a los residuos aminoacídicos que participan en la coordinación de los cofactores metálicos, lo que es consistente con un mecanismo común de secuestro de metales (8). Es importante que la resistencia a los InSTIs no afecta a la susceptibilidad a otros agentes antirretrovirales, incluidos los PIs, NNRTIs, NRTIs y las distintas clases de inhibidores de la entrada.

La selección de resistencia a los primeros y prototípicos inhibidores de la integrasa y el desarrollo de candidatos clínicos ha permitido identificar a toda una variedad de vías genéticas que son definidas por una única característica o distintiva mutación de resistencia (38, 39). En los ensayos clínicos, se han observado tres vías mutacionales primarias que confieren un alto nivel de resistencia al RAL: 1) N155H en combinación con L74M, E92Q o G163R, 2) Q148H/R/K con E138K o G140S/A y 3) Y143R/C más otras mutaciones (40). Para el RAL, estos patrones generales se han confirmado en una diversidad de estudios de cohortes (41, 42). En cuanto al EVG, en pacientes que experimentaron fallas en el tratamiento se seleccionaron también virus con mutaciones en E92Q, E138K, Q148H/R/K y N155H, así como en otras mutaciones (32, 33). *In vitro*, se ha demostrado que otros InSTIs seleccionan distintas mutaciones, incluyendo S153Y (27). A pesar de que la magnitud en general del efecto de toda mutación individual específica puede variar para los distintos InSTIs, hay considerable coincidencia entre los patrones de resistencia de los InSTIs, incluyendo los tres actuales candidatos clínicos (Figura 3).

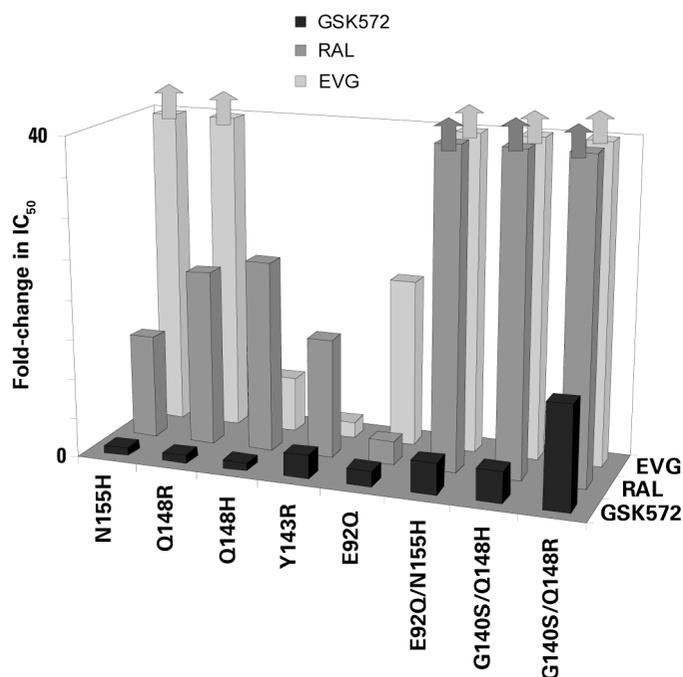


Figura 3. Resistencia y resistencia cruzada entre InSTIs (RAL, EVG y GS572). El efecto de las mutaciones asociadas a resistencia (RAMS) del RAL en la actividad antiviral in vitro a través de mutaciones de sitio-dirigido.

Con el RAL, la mutación N155H confiere una pérdida de sensibilidad superior a 10 veces, mientras que las mutaciones Q148H, Q148K y Q148R confieren una resistencia mayor entre 20 - 40 veces. Entre otros cambios aminoacídicos individuales estudiados, sólo el Y143R le confirió al RAL una resistencia superior a las 10 veces. Todas las demás sustituciones (E92Q, T97A, V151I, G140A, G140S) han tenido efectos significativamente menores (menos de 4 veces). Dada la frecuencia con la que se los ha observado, tanto en ensayos clínicos como en estudios de cohortes y la observación de que cada una de estas mutaciones, individualmente, confiere una pérdida de susceptibilidad al RAL superior a 10 veces, las mutaciones de Y143, Q148 y N155 se consideran "mutaciones primarias", mientras que las demás mutaciones que confieren un cambio limitado en la susceptibilidad al RAL y que aparecen casi exclusivamente en el contexto de estas sustituciones "primarias" se consideran como mutaciones "secundarias". Sin embargo, debe hacerse notar que puede haber efectos de contexto adicionales que contribuyan a la resistencia y que la magnitud del efecto tanto de mutaciones individuales como múltiples de InSTIs puede variar en los aislamientos clínicos.

Se ha demostrado que la evolución de las mutaciones secundarias en el contexto de una mutación primaria

incrementa el nivel de resistencia general al RAL tanto en el contexto de mutantes sitio-dirigidos como en aislamientos clínicos (40) (Figura 4). El agregado de L74M, E92Q, T97A, Y143H, E92Q+T97A, V151I o G163R al N155H incrementa la IC₅₀ a RAL entre 10 veces (N155H solo) a tanto como 100 veces (rango: 20 a >100 veces). El agregado de la mutación G140 a Q148R o H aumenta la resistencia de una manera sorprendentemente específica; exhibiendo un aumento en la resistencia de 405 y 521 veces mayores para G140S/Q148R y G140S/Q148H, respectivamente.

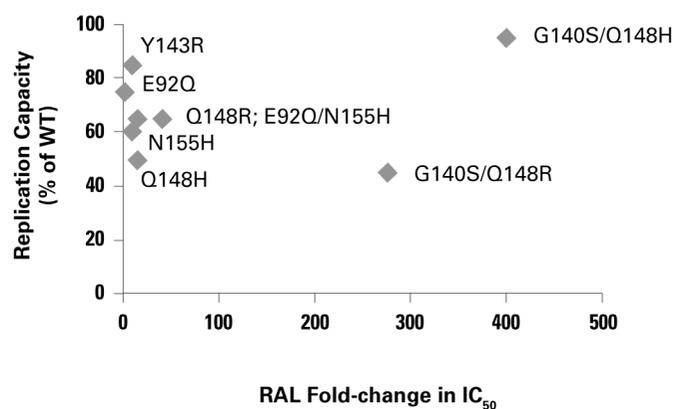


Figura 4. Efectos de las mutaciones de resistencia sobre la actividad del RAL y la capacidad de replicación viral medidos en un ensayo de infectividad por HIV-1 de ciclo único.

Dada la naturaleza muy conservada de los residuos de aminoacídicos relacionados con la resistencia primaria al RAL, no sorprende que los virus con estas mutaciones evidencien una reducida capacidad de replicación (40 a 60% de tipo salvaje) (Figura 4). En cambio, contrastando con lo observado de que, generalmente, las mutaciones secundarias incrementan el nivel de resistencia al RAL cuando se las combina con mutaciones primarias, el efecto de las mutaciones secundarias sobre la capacidad de replicación de virus con mutaciones InSTI primarias puede variar significativamente. Aunque, en la mayoría de los casos, las mutaciones secundarias no tienen efecto alguno o reducen aún más la capacidad de replicación, un caso sorprendente, el agregado de la mutación secundaria G140S a la Q148H compensa los defectos en capacidad de replicación de esta última (Figura 4). Es factible que esto último sea la causa de lo observado respecto a que, tanto en estudios clínicos como en estudios de vigilancia, la G140S/Q148H sea la combinación observada con mayor frecuencia en pacientes con resistencia genuina y en fallo con RAL.

En pacientes con fallo virológico y resistencia al RAL, los virus con mutaciones Q148H resultan más adaptados que aquellos con mutaciones N155H (43). La genotipificación longitudinal ha demostrado que, cuando la resistencia al RAL evoluciona con la mutación Q148H, el genotipo de la integrasa se mantiene estable en el tiempo aun cuando a los pacientes se les siga administrando RAL. En cambio, los virus N155H son frecuentemente reemplazados por virus con mutaciones Q148H posiblemente presentes tempranamente o durante el fallo en las cuasiespecies. Se ha demostrado que las mutaciones N155H y Q148H tienen lugar en virus distintos en estos pacientes. En última instancia, la aparición de una población dominante de Q148H a partir de tales mezclas demuestra que, en presencia del RAL, las variantes de la Q148H tienen una ventaja competitiva con respecto a los mutantes N155H debido a la significativa diferencia en capacidad de replicación entre estas dos vías.

A pesar de que la capacidad de replicación puede desempeñar un rol en la selección de la vía, la adquisición de mutaciones de InSTIs en casos de fracaso con el RAL se ve dirigido, principalmente, por la selección de mayores niveles de resistencia. Una vez producido el fallo virológico, el nivel general de resistencia al RAL tiende a aumentar con el tiempo (41). En muchos pacientes, la cantidad de mutaciones para resistencia de la integrasa se incrementa con el tiempo, correlacionándose con un mayor nivel de resistencia. En otros pacientes, se observó el cambio de la vía N155H (generalmente con resistencia de menor nivel) a variantes Q148/K/R asociadas con una resistencia de mayor nivel. La capacidad de replicación de los virus con Q148R o K más mutación(es) secundaria(s) es similar a la de los virus con N155H más mutación(es) secundaria(s), por lo que el cambio de población en estos pacientes se explica mejor por la presión de selección que requiere un mayor nivel de resistencia.

Observaciones clínicas: falla virológica y resistencia

Varios estudios recientes han demostrado que una proporción sustancial de las fallas virológicas en pacientes tratados con RAL se produce en ausencia de mutaciones de InSTIs (41, 42, 44). Incluso entre una cohorte de sujetos altamente experimentados en tratamiento con regímenes conteniendo RAL, el fallo con integrasa de tipo salvaje fue relativa-

mente común (particularmente durante el fallo precoz); sin embargo, altos niveles de resistencia a los InSTIs puede aparecer en sujetos en los que en el contexto del fallo virológico continúan con RAL. En varios reportes, se ha descrito la evolución de las mutaciones de resistencia bajo permanente presión con RAL y en ausencia de supresión viral completa (39, 41). En ensayos clínicos de fase II y III de RAL, las poblaciones virales que contenían mezcla de aminoácidos en posiciones 155 y 148, evolucionaron a una población con variante 148 dominante. En algunos fallos precoces del tratamiento, se observó que poblaciones virales conteniendo sólo N155H se cambiaban a poblaciones virales con Q148R o H. Estudios de casos, han documentado la evolución de N155N/H a Q148H o de N155H a Y143R en sujetos con supresión viral incompleta (45). La observación de la evolución de la resistencia a los InSTIs durante fallos virológicos puede sugerir que la permanencia en un régimen con RAL podría comprometer el uso de futuras opciones terapéuticas dentro de la clase de los InSTIs. Sin embargo, algunos estudios han sugerido que el RAL puede tener ventajas inmunológicas y virológicas persistentes, incluso después del desarrollo de resistencia (41). Dado el diferente impacto general sobre la capacidad de replicación viral y distintiva trayectoria evolutiva de cada vía de resistencia, continuar con RAL en pacientes que tienen limitadas opciones de una supresión viral completa continúa siendo una pregunta desafiante y que depende tanto la vía específica de resistencia a los InSTIs como de la situación clínica específica del paciente. Es interesante hacer notar que, en el estudio Coronet —para el que se recabaron datos de múltiples centros de toda Europa—, de las tres principales vías de resistencia al RAL, se encontraron N155H y Y143R/C tanto en los subtipos B como en los no-B, mientras que la Q148H/R/K era menos común en los subtipos no-B. Se requieren ulteriores estudios para determinar cómo el desarrollo de resistencia al RAL a través de distintas rutas de resistencia se puede ver influenciada por el contexto genético y si estas diferencias van a tener su impacto sobre la capacidad general para reciclar los actuales inhibidores de la integrasa o van a tener su influencia en la respuesta a agentes de la próxima generación en esta clase.

Resumen

El primer inhibidor de la integrasa, RAL, fue presentado en 1997 y, actualmente, está aprobado para

el tratamiento de pacientes tanto experimentados como vírgenes de tratamiento. Actualmente, se está avanzando en el desarrollo clínico de un número limitado adicional de inhibidores de la integrasa, habiéndose publicado una gran variedad de InSTIs químicamente diversos en la reciente literatura científica y de patentes. Estos inhibidores presentan un mecanismo común que incluye su acoplamiento al magnesio del sitio activo en el complejo del ADN-integrasa. Debido a la manera común en que los InSTIs se acoplan al magnesio dentro del sitio activo de la integrasa, se observa solapamiento en la resistencia con muchos compuestos de esta clase y hay una sustancial resistencia cruzada entre los agentes RAL y EVG de primera generación, tanto *in vitro* como *in vivo*. En los pacientes con infección por HIV-1, la resistencia al RAL puede evolucionar a través de múltiples vías genéticas independientes caracterizadas por mutaciones distintivas en uno de

tres residuos activos del sitio (S143, N155 y Q148) y por la acumulación, paso a paso, de mutaciones secundarias que conducen a un alto nivel de resistencia. Aunque, en general, el RAL y los InSTIs son activos con respecto a diversos subtipos de HIV-1 (46) y a una amplia variedad de retrovirus, incluyendo el HIV-2 y el XMRV, es necesaria la realización de más trabajos para llegar a comprender el desarrollo de la resistencia en diversos escenarios genéticos del HIV-1 y los efectos de contexto que pueden tener influencia en la evolución de la resistencia a los InSTIs. La comprensión de los mecanismos que subyacen a la resistencia y la reciente co-cristalización del RAL y el EVG con el virus espumoso *intasome* va a ser de utilidad en los esfuerzos futuros para el desarrollo de drogas destinados a identificar InSTIs novedosos con los que se pueda hacer frente al surgimiento de resistencia a InSTIs de primera generación en pacientes portadores de HIV-1.

Referencias

- Cahn P & Sued O. Raltegravir: a new antiretroviral class for salvage therapy. *Lancet* 2007; 369:1235-1236.
- Brown PO (1998). *Retroviruses*. Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Chiu TK and Davies DR. Structure and function of HIV-1 integrase. *Curr Top Med Chem*. 2004; 4(9):965-77.
- Craigie R. HIV integrase, a brief overview from chemistry to therapeutics. *J Biol Chem*. 2001 Jun 29; 276(26):23213-6.
- Engelman A, Mizuuchi K & Craigie R. HIV-1 DNA integration: mechanism of viral DNA cleavage and DNA strand transfer. *Cell*. 1991 Dec 20; 67(6):1211-1221.
- Young SD. Inhibition of HIV-1 integrase by small molecules: the potential for a new class of AIDS chemotherapeutics. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2001 July; 4(4):402-10.
- Johnson AA, Marchand C, Pommier Y. HIV-1 integrase inhibitors: a decade of research and two drugs in clinical trial. *Curr Top Med Chem*. 2004; 4(10):1059-77.
- Pommier Y, Johnson AA, & Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nat Rev Drug Discov*. 2005 Mar; 4(3):236-248.
- Stevenson M, Stanwick TL, Dempsey MP, Lamonica CA. HIV-1 replication is controlled at the level of T cell activation and proviral integration. *Embo J* 1990 May; 9(5):1551-60.
- Wiskerchen M, Muesing MA. Human immunodeficiency virus type 1 integrase: effects of mutations on viral ability to integrate, direct viral gene expression from unintegrated viral DNA templates, and sustain viral propagation in primary cells. *J Virol*. 1995 Jan; 69(1):376-86.
- Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, Wolfe A, Stillmock K, Grobler JA, et al. Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science*. 2000 Jan 28; 287(5453):646-50.
- Buzón M, Massanella M, Llibre JM, Esteve A, Dahl V, Puertas MC, et al. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. *Nature Medicine*. 2010 16, 460-465.
- Espeseth AS, Felock P, Wolfe A, Witmer M, Grobler J, Anthony N, et al. HIV-1 integrase inhibitors that compete with the target DNA substrate define a unique strand transfer conformation for integrase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000 Oct 10; 97(21):11244-9.
- Grobler JA, Stillmock K, Hu B, Witmer M, Felock P, Espeseth AS, et al. Diketo acid inhibitor mechanism and HIV-1 integrase: implications for metal binding in the active site of phosphotransferase enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002 May 14; 99(10):6661-6.
- Hare S, Gupta SS, Volkov E, Engelman A, Cherepanov P. Retroviral intasome assembly and inhibition of DNA strand transfer. *Nature* 2010 Mar 11; 464(7286):232-236.
- Maignan S, Guilloteau JP, Zhou-Liu Q, Clement-Mella C, Mikol V. Crystal structures of the catalytic domain of HIV-1 integrase free and complexed with its metal cofactor: high level of similarity of the active site with other viral integrases. *J Mol Biol*. 1998 Sep 18; 282(2):359-68.
- Damond F, Lariven S, Roquebert B, Males S, Peytavin G, Morau G, et al. Virological and immunological response to HAART regimen containing integrase inhibitors in HIV-2-infected patients. *AIDS*. 2008 Mar 12; 22(5):665-6.
- Danovich R, Ke Y, Wan H, et al. Raltegravir has similar in vitro antiviral potency, clinical efficacy, and resistance patterns in B subtype and non-B subtype HIV-1. In: Abstracts of the Seventeenth International AIDS Conference, Mexico City, 2008. Abstract TUA0302.
- Garrett N, Xu L, Smit E, Ferns B, El-Gadi S, Anderson J. Raltegravir treatment response in an HIV-2 infected patient: a case report. *AIDS*. 2008 May 31; 22(9):1091-112.
- Shimura K, Kodama E, Sakagami Y, Matsuzaki Y, Watanabe W, Yamataka K, et al. Broad antiretroviral activity and resistance profile of the novel HIV integrase inhibitor elvitegravir. (JTK-303/GS-9137). *J Virol*. 2008 Jan; 82(2):764-74.
- Briz V, Garrido C, Poveda E, Morello J, Barreiro P, de Mendoza C, et al. Raltegravir and etravirine are active against HIV type 1 group O. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009 Feb; 25(2):225-7.
- Singh I, Gorzynski J, Drobysheva D, Bassit L, Schinazi R. Raltegravir Is a Po-

- tent Inhibitor of XMRV, a Virus Implicated in Prostate Cancer and Chronic Fatigue Syndrome. *PLoS One*. 2010 Apr 1; 5(4): e9948.
23. Fransen S, Gupta S, Paxinos E, Huang W, Chappey C, Petropoulos C, et al. Natural variation in susceptibility of patient-derived HIV-1 to an integrase strand transfer inhibitor. XV International HIV Drug Resistance Workshop: Basic Principles and Clinical Implications 2006.
24. Myers RE, Pillay D. Analysis of Natural Sequence Variation and Covariation in Human Immunodeficiency Virus Type-1 Integrase. *J Virol* 2008 Sep; 82(18):9228-9235.
25. Low A, Prada N, Topper M, Vaida F, Castor D, Mohri H, et al. Natural Polymorphisms of Human Immunodeficiency virus Type 1 Integrase and Inherent Susceptibilities to a Panel of Integrase Inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Oct. 53(10):4275-4282.
26. Van Baelen K, Van Eygen V, Rondelez E, Stuyver LJ. Clade-specific HIV-1 integrase polymorphisms do not reduce raltegravir and elvitegravir phenotypic susceptibility. *AIDS* 2008 Sep 12; 22(14):1877-80.
27. Hazuda DJ, Anthony NJ, Gomez RP, Jolly SM, Wai JS, Zhuang L, et al. From the Cover: A naphthyridine carboxamide provides evidence for discordant resistance between mechanistically identical inhibitors of HIV-1 integrase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(31):11233-8.
28. Goethals O, Clayton R, Van Ginderen M, Vereycken I, Wagemans E, Geluykens P, et al. Resistance mutations in HIV type 1 integrase selected with elvitegravir confer reduced susceptibility to a wide range of integrase inhibitors. *J Virol* 2008 Nov; 82(21):10366-74.
29. Marinello J, Marchand C, Mott B, Bain A, Thomas CJ, Pommier Y. Comparison of raltegravir and elvitegravir on HIV-1 integrase catalytic reactions and on a series of drug-resistant integrase mutants. *Biochemistry* 2008 Sep 9; 47(36):9345-54.
30. Fikkert V, Van Maele B, Vercammen J, Hantson A, Van Romoortel B, Michiels M, et al. Development of resistance against diketo derivatives of human immunodeficiency virus type 1 by progressive accumulation of integrase mutations. *J Virol* 2003 Nov; 77(21):11459-70.
31. Fikkert V, Hombrouck A, Van Remoortel B, DeMaeyer M, Pannecouque C, De Clercq E, et al. Multiple mutations in human immunodeficiency virus-1 integrase confer resistance to the clinical trial drug S-1360. *AIDS*. 2004 Oct 21; 18(15):2019-28.
32. Jones G, Ledford R, Yu F, Miller MD, Tsiang M, McColl D. Resistance profile of HIV-1 mutants in vitro selected by the HIV-1 integrase inhibitor, GS-9137 (JTK-303). 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Los Angeles 2007.
33. McColl D, Fransen S, Gupta S, Parkin N, Margot N, Chuck S, et al. Resistance and cross-resistance to first generation integrase inhibitors: insights from a Phase II study of elvitegravir (GS-9137). XVI International HIV Drug Resistance Workshop 2007 [Abstract 12].
34. Ceccherini-Silberstein F, Armenia D, D'Arrigo R & et al. Virological response and resistance in multi-experienced patients treated with raltegravir. XVII International HIV Drug Resistance Workshop 2008 [Abstract 18].
35. Garvey EP, Johns BA, Gartland MJ, Foster SA, Miller WH, Ferris RG, et al. The naphthyridinone GSK364735 is a novel, potent human immunodeficiency virus type 1 integrase inhibitor and antiretroviral. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 Mar; 52(3):901-908.
36. Hombrouck A, Voet A, Van Remoortel B, Desadeleer C, De Maeyer M, Debyser Z, et al. Mutations in human immunodeficiency virus type 1 integrase confer resistance to the naphthyridine L-870,810 and cross-resistance to the clinical trial drug GS-9137. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 Jun; 52(6):2069-2078.
37. Malet I, Delelis O, Valantin MA., Montes B, Soulie C, Wiriden M, et al. Mutations associated with failure of raltegravir treatment affect integrase sensitivity to the inhibitor in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Apr; 52(4):1351-1358.
38. Cooper D, Steigbigel R, Gatell J, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008 Jul 24; 359(4):355-65.
39. Charpentier C, Karmochkine M, Laureillard D, Tisserand P, Belec L, Weiss L, et al. Drug resistance profiles for the HIV integrase gene in patients failing raltegravir salvage therapy. *HIV Med* 2008 Oct; 9(9):765-70.
40. Fransen S, Gupta S, Danovich R, Hazuda D, Miller M, Witmer M, et al. Loss of Raltegravir Susceptibility of HIV-1 is Conferred by Multiple Non-overlapping Genetic Pathways *J Virol* 2009; 83:11440-11446.
41. Hatano H, Lampiris H, Fransen S, Gupta S, Huang W, Hoh R, et al. Evolution of Integrase Resistance During Failure of Integrase Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Aug 1; 54(4):389-93.
42. Geretti A, Fearnhill E, Ceccherini-Silberstein F, Sönnnerborg A, Soriano V, Masquelier B, et al. Prevalence and Patterns of Raltegravir Resistance in Treated Patients in Europe. XVIV International HIV Drug Resistance Workshop 2010.
43. Quercia, R, Dam E, Perez-Bercoff D, Clavel F. Selective-Advantage Profile of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Integrase Mutants Explains In Vivo Evolution of Raltegravir Resistance Genotypes. *J Virol* 2009 Oct; 83(19):10245-10249.
44. Soriano V, Garido C, Alvarez E, Morello J, Zahonero N, Garcia F, et al. Plasma raltegravir exposure influences the antiviral activity and selection of resistance mutations. International HIV and Hepatitis Virus Drug Resistance Workshop, Dubrovnik Croatia 2010.
45. Ferns R, Kirk S, Bennett J, Williams I, Edwards S, Pillay D. The dynamics of appearance and disappearance of HIV-1 integrase mutations during and after withdrawal of raltegravir therapy. *AIDS*. 2009 Oct 23; 23(16):2159-64.
46. Garrido C, Geretti A, Zahonero N, Booth C, Strang A, Soriano V et al. Integrase variability and susceptibility to HIV integrase inhibitors: impact of subtypes, antiretroviral experience and duration of HIV infection. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Feb; 65(2):320-6.

Resistance to Inhibitors of the Human Immunodeficiency Virus Type I Integration

Summary This review will summarize the role of integrase in HIV-1 infection, the mechanism of integrase inhibitors and resistance with an emphasis on Raltegravir (RAL), the first integrase inhibitor licensed to treat HIV-1 infection.

Key words: antiretrovirals, integrase inhibitors, Raltegravir.