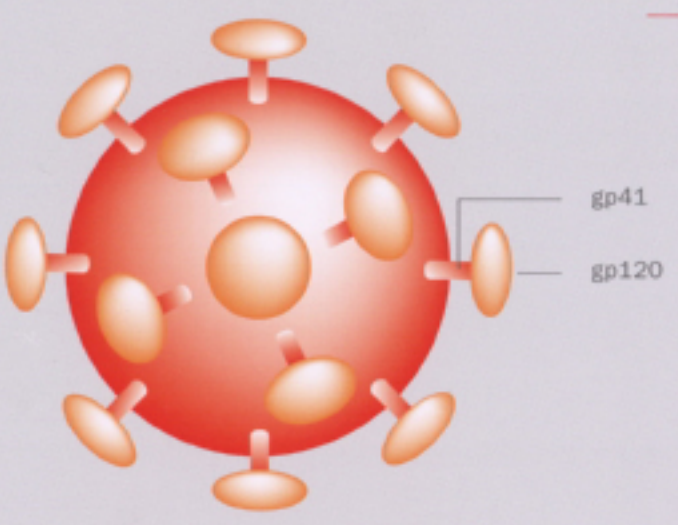
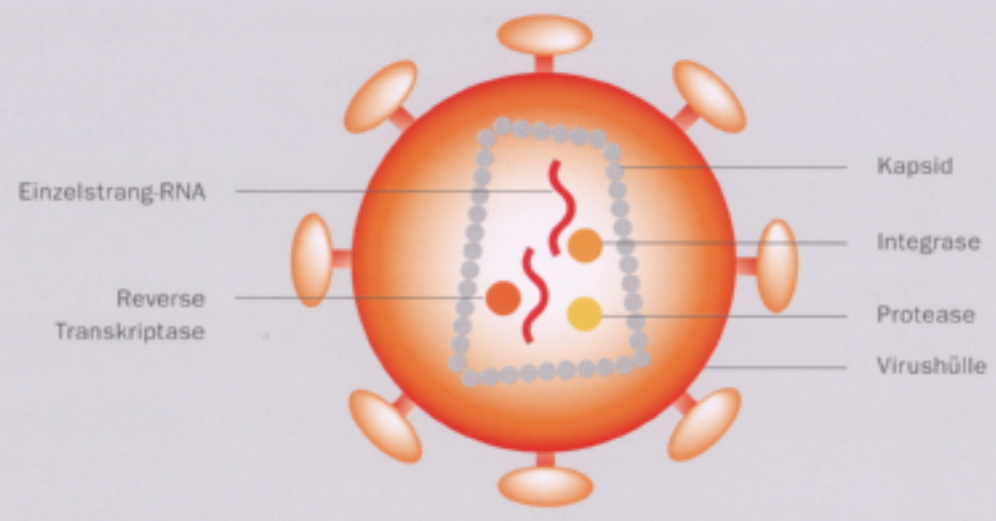
HIV-Replikationszyklus und Ansatzpunkte für antiretrovirale Medikamente

stark vereinfachte Darstellung
Stand: November 2014



HIV in der Außenansicht

Aus der Hülle des Virus, die beim Verlassen der Wirtszelle aus deren Membranhülle „mitgenommen" wurde (siehe Punkt 8), ragen viruseigene Glykoproteine heraus. Das Glykoprotein gp41 steckt in der Virushülle, das größere Glykoprotein gp120 ist lose an gp41 gebunden und kann im Körper freigesetzt werden.



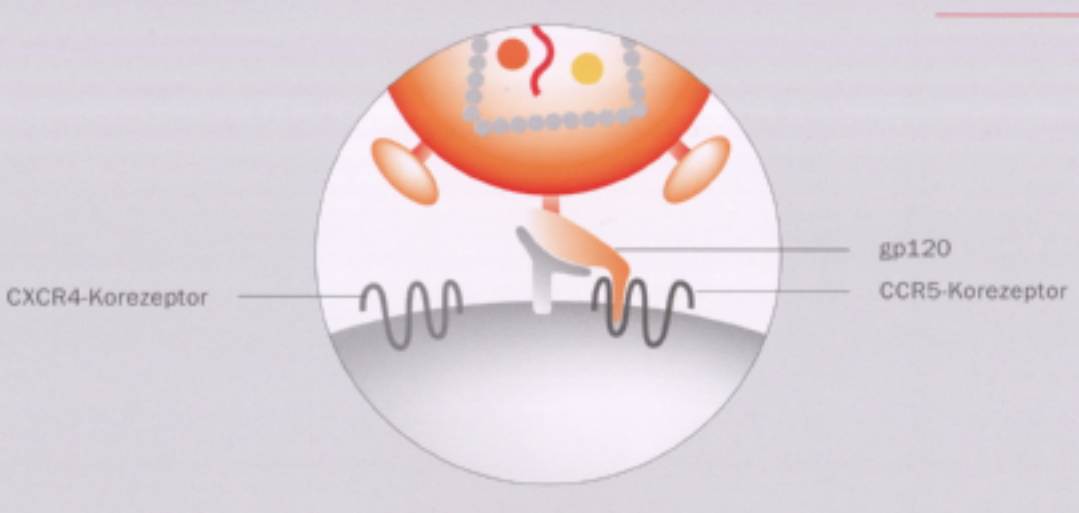
HIV im Querschnitt

HIV setzt sich zusammen aus einer Hülle und einem becherförmigen Kern, dem Kapsid, das aus dem Protein p24 besteht. Der Kern enthält zwei Kopien der Virus-Erbsubstanz als Einzelstrang-RNA sowie Proteine, die HIV zu seiner Vermehrung benötigt: Reverse Transkriptase, Integrase und Protease. Das p24-Kapsid-Antigen kann im HIV-Antikörper-Antigen-Kombinationstest ca. eine Woche früher nachgewiesen werden als Antikörper.

1 Bindung von gp120 an CD4

Die erste Verbindung zwischen Virus und Zelle entsteht durch die Anlagerung von gp120 an den Glykoprotein-Rezeptor CD4, der sich auf den meisten T-Lymphozyten sowie auf weiteren Immunzellen befindet, u. a. auf Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen (z. B. Langerhans-Zellen) und Mikrogliazellen des Zentralnervensystems.

Medikamente, die eine Bindung von gp120 an CD4 blockieren, sind in der Entwicklung.

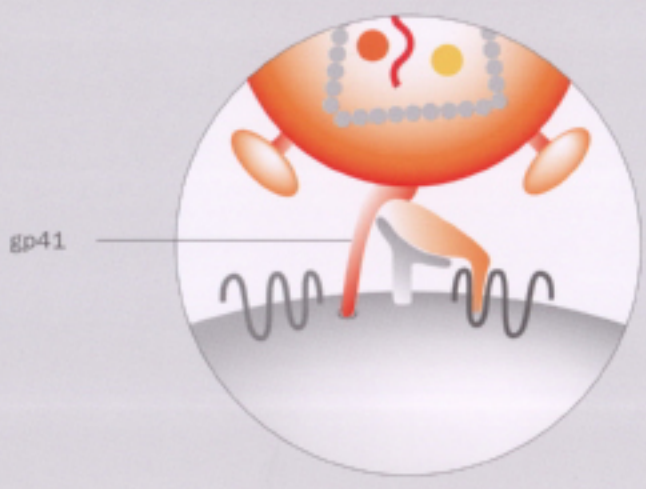


2 Bindung von gp120 an Korezeptoren

Danach bindet HIV an einen der beiden Korezeptoren CCR5 oder CXCR4. Zu Beginn der Infektion binden die Viren bei über 80 % der Patienten an CCR5, bei länger bestehender Infektion „nutzt" HIV zunehmend den CXCR4-Korezeptor.

CCR5-Blocker verhindern die Bindung an CCR5, nicht aber an CXCR4. Daher muss vor dem Einsatz von CCR5-Blockern durch einen Test sichergestellt werden, dass HIV bei diesem Patienten ausschließlich CCR5 benutzt.

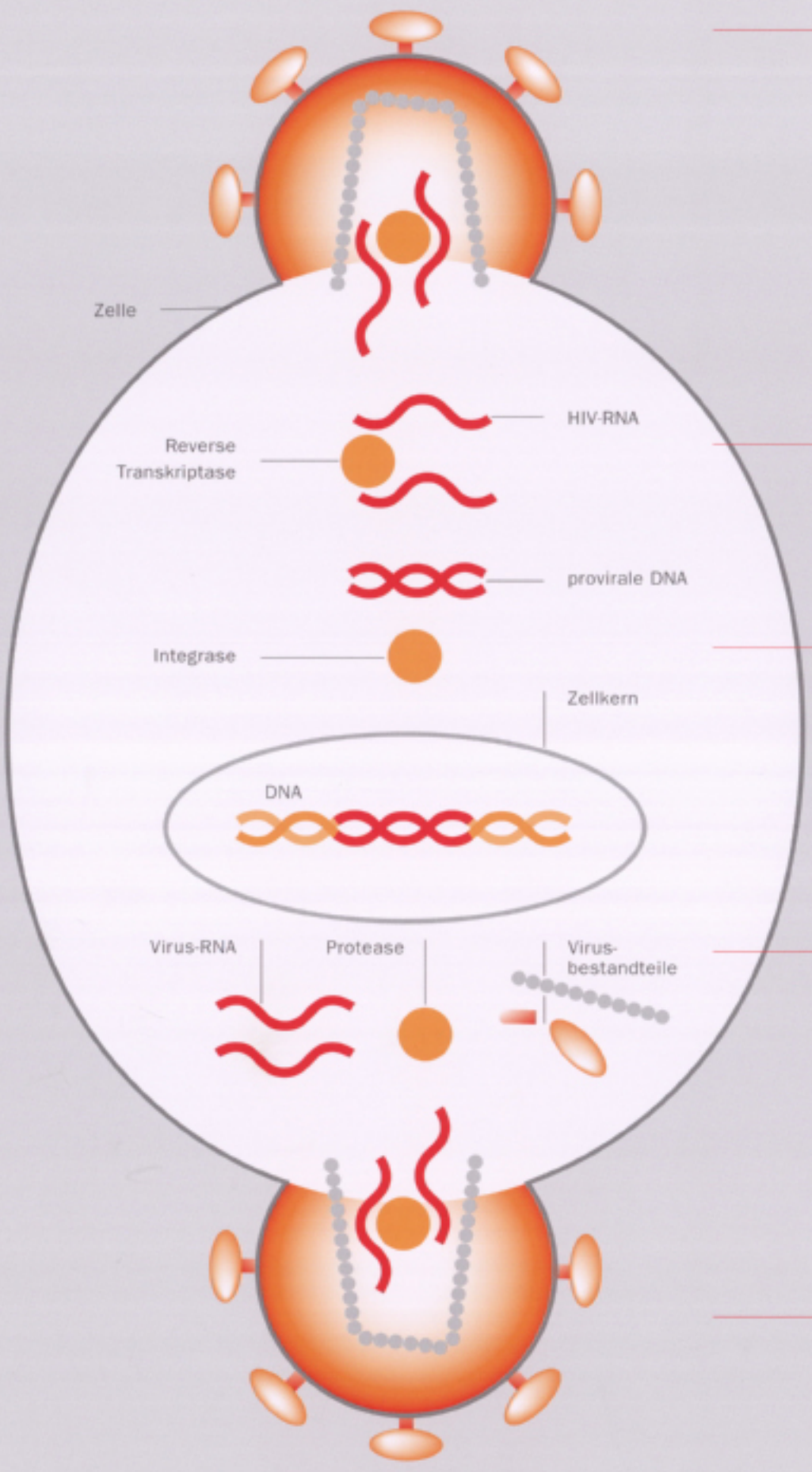
CXCR4-Blocker sind in der Entwicklung.



3 Beginn der Fusion (Verschmelzung)

Mit der Bindung von gp120 an den CD4-Rezeptor verändern sowohl gp120 als auch gp41 ihre Form. Diese Änderung ist die Voraussetzung dafür, dass gp41 wie eine „Schnappfeder" in die Hülle der Wirtszelle eindringen kann. Damit beginnt die Verschmelzung (Fusion) zwischen Virus und Wirtszelle.

Ein **Fusions-Inhibitor** bindet an gp41 und verhindert so das Eindringen in die Wirtszelle. Virus und Wirtszelle können nicht verschmelzen.



4 Fusion

Das Virus verschmilzt mit der Zelle und entlässt seine Erbinformation (RNA) sowie seine Proteine in das Zellplasma.

5 Umschreibung von HIV-RNA zu DNA

Die HIV-Erbinformation muss umgeschrieben (transkribiert) werden, damit sie zu der menschlichen Erbinformation passt: von einsträngiger RNA zu doppelsträngiger, „proviraler" DNA. Das geschieht mit Hilfe des Virus-Enzyms Reverse Transkriptase.

Reverse-Transkriptase-Inhibitoren hemmen diesen Schritt. **NRTIs** (Nukleosid- und Nukleotidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) schleusen sich als falsche Bausteine ein und unterbrechen so den Umschreibungsprozess. **NNRTIs** (Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) blockieren direkt die Reverse Transkriptase.

6 Integration des Virus-Erbguts in die menschliche DNA

Die menschliche DNA befindet sich im Zellkern der Wirtszelle. Das Virus-Enzym Integrase baut die „provirale" Virus-DNA in die menschliche DNA ein. Nun ist die Wirtszelle so umprogrammiert, dass sie Virus-RNA und Vorstufen der Virusproteine produzieren kann.

Integrase-Inhibitoren blockieren den Einbau von Virus-DNA in die DNA der menschlichen Zelle.

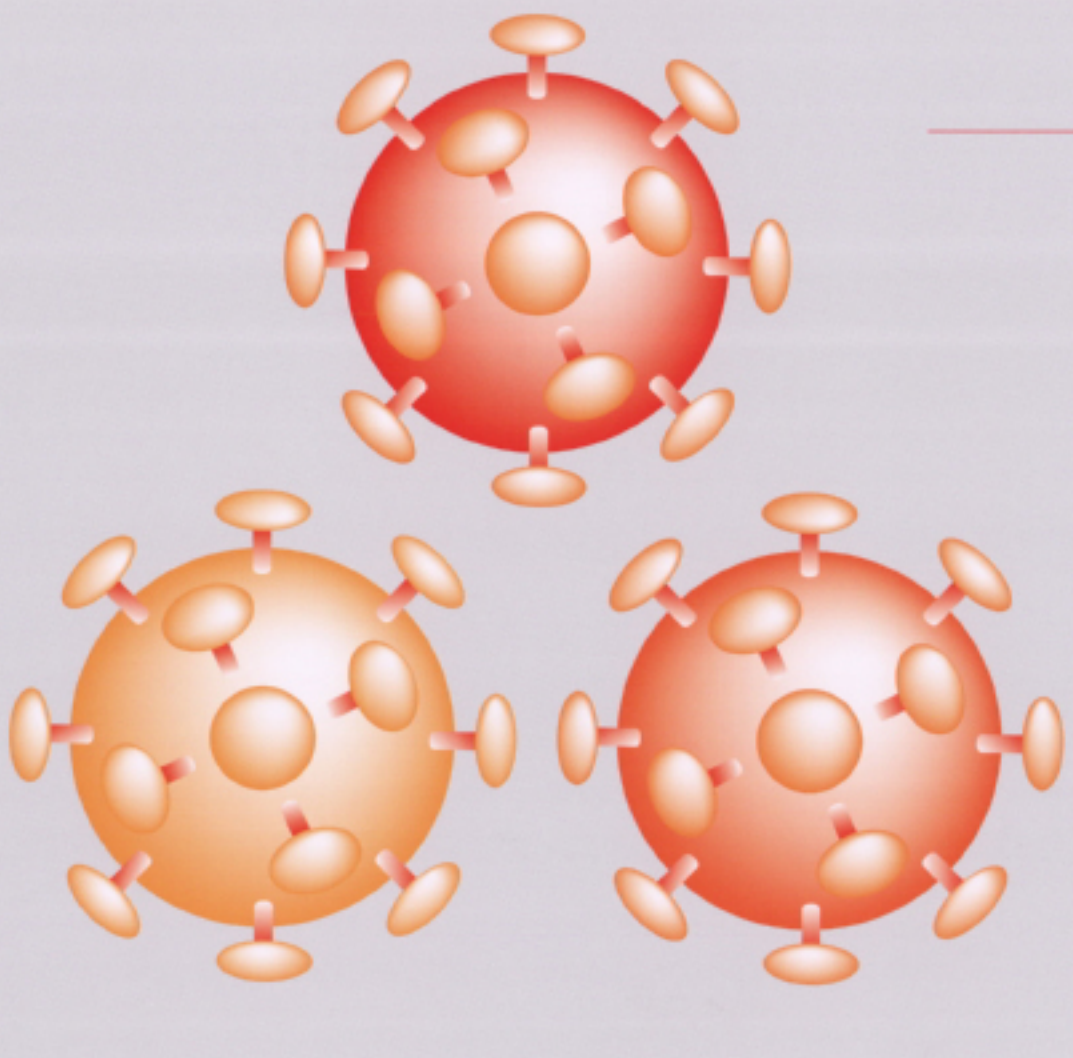
7 Bildung und Aktivierung von Viruseiweißen

In infizierten Zellen formieren sich die Bestandteile der neuen Viruskerne und wandern zur Zelloberfläche. Zugleich werden Vorstufen der Viruseiweißen vom viruseigenen Enzym Protease in die endgültigen Viruseiweißen aufgespaltet, z. B. das Glykoprotein gp160 in die Bestandteile gp41 und gp120. Auch Funktionseiweißen des Virus werden durch die Protease „scharf" gemacht.

Protease-Inhibitoren hemmen die Fertigstellung von Viruseiweißen.

8 Ausknospung der Viren („Budding")

Die Virusbestandteile setzen sich zu neuen Viren zusammen, die aus der Wirtszelle „ausknospen". Dazu wird ein Teil der Wirtszellenhülle verwendet und um viruseigene Bestandteile (gp41, gp120) angereichert.



Entstehung von Virusvarianten

Der Vermehrungsprozess von HIV ist fehlerträchtig, vor allem die Umschreibung von HIV-RNA in DNA. Neben dem „Wildtyp" des Virus entstehen daher zahlreiche Mutanten, die meist nicht vermehrungsfähig sind. Aus vermehrungsfähigen Mutanten aber kann nach mehreren Replikationszyklen eine Vielzahl neuer Virusvarianten entstehen.

Herausgeber: Deutsche AIDS-Hilfe e.V., Wilhelmstr. 138, 10963 Berlin, www.aidshilfe.de, Bestellnummer 050002
Gestaltung: Paul Bert, dia°, diaberlin.de, Druck: Druckerei Conrad, Breitenbachstr. 34–36, 13509 Berlin