

Moleküle, die die Welt veränderten: Azidothymidin und Nevirapin

Julia Kleinfeldt, SS 13

Gliederung

1	Das HI-Virus	1
2	Azidothymidin	2
2.1	Wirkung	2
2.2	Nebenwirkungen	2
3	Nevirapin	3
3.1	Wirkung	3
3.2	Nebenwirkungen	3
4	Problematik	3

Einstieg:

„Ich war mir selbst egal. Das war rückblickend der Grund, warum ich nicht besser aufgepasst habe. Ich hatte zu der Zeit Stress am Theater, der Regisseur wollte nicht so wie ich. In dieser Zeit hatte ich eine Affäre, keine große Liebe. Nach sechs Wochen war es vorbei. Kurz vor der Premiere wurde ich krank, Fieber, Schüttelfrost, das ganze Programm. Ich ging zum Arzt und bekam ein Antibiotikum verschrieben. Trotzdem kam ich nicht wieder auf den Damm. Ich war wochenlang schlapp, dann schwollen meine Lymphknoten an. Ups, dachte ich, gehst du mal zum Gesundheitsamt und machst einen Test. Er war positiv.“ Kay Bohlen, ehemaliger Bühnen-Darsteller.

1 Das HI-Virus

Das HI-Virion fusioniert mit Wirtszellen, die einen CD4-Rezeptor auf der Oberfläche tragen. Dies betrifft vor allem T-Helferzellen, welche einen wesentlichen Teil des Immunsystems darstellen. Im Cyto-Plasma der Wirtszelle wird die virale RNA durch das Enzym Reverse Transkriptase in provirale DANN umgewandelt. Ein weiteres Enzym (Integrase) baut schließlich die virale DANN in das Genom der Wirtszelle ein. Die Immun-Zelle produziert nun nach Aktivierung, beispielsweise durch eine Infektion, selbst Virus-Proteine. Bleibt die HIV-Infektion unbehandelt, führt dies zu der unheilbaren Immunschwäche-Krankheit AIDS.

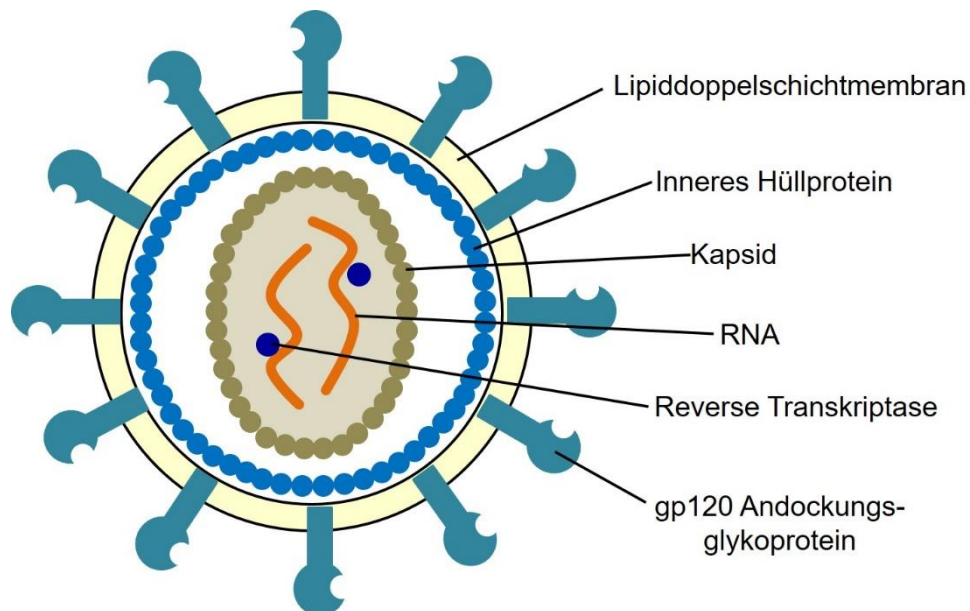


Abb. 1: Aufbau eines HI-Virion

2 Azidothymidin

Retrovir ist das erste bewährte Medikament, das gegen HIV und AIDS eingesetzt wurde. Sein Wirkstoff Azidothymidin wurde von Jerome P. Horwitz synthetisiert. Es ist seit 1987 für die Therapie zugelassen.

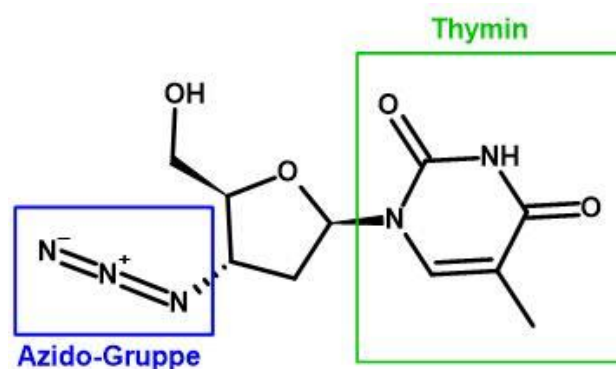


Abb. 2: Azidothymidin

2.1 Wirkung

Azidothymidin ist ein nucleosidischer Hemmstoff der Reversen Transkriptase. Durch zelluläre Enzyme wird es zum aktiven Triphosphat umgewandelt. Aufgrund seiner großen Ähnlichkeit mit dem Nucleinsäure-Baustein Thymidin wird es in die virale DANN eingebaut. Dort stoppt es die DANN-Synthese, da dem Azidothymidin die Anschluss-Stelle für das nächste Nucleosidphosphat fehlt. Es kommt zum Ketten-Abbruch.

2.2 Nebenwirkungen

- Kopfschmerzen
- Übelkeit und Erbrechen
- Appetitlosigkeit
- Bauchschmerzen
- Fieber
- Anämie (Blutarmut)
- Neutropenie und Leukopenie (Verminderung der weißen Blutzellen)

3 Nevirapin

Das Medikament Viramune ist der erste Vertreter der Substanz-Klasse der nicht-nucleosidischen Reverse Transkriptase-Hemmer. Als Arzneistoff zur Behandlung von HIV infizierten Patienten ist es seit 1997 in Europa zugelassen. Der Wirkstoff ist Nevirapin.

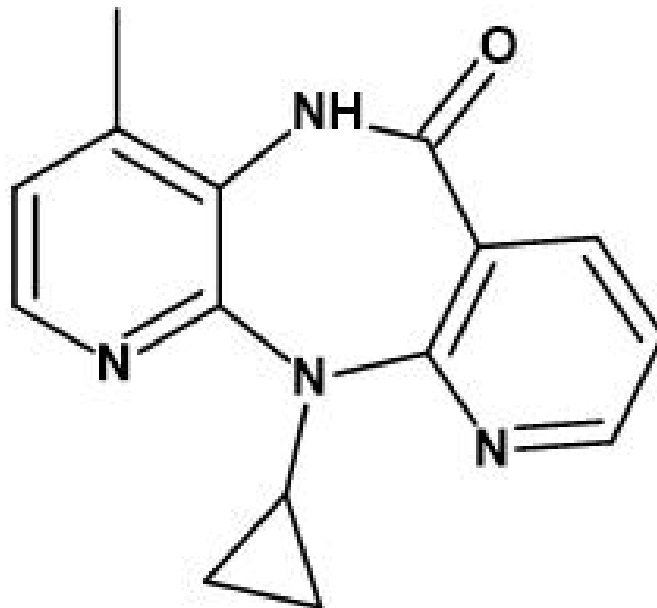


Abb. 3: Nevirapin

3.1 Wirkung

Nevirapin ist ein allosterischer Hemmer der Reversen Transkriptase. Das starre, schmetterlingsförmige Molekül bindet an das Protein und fixiert die geöffnete Konformation des Enzyms. Dies führt dazu, dass sich die Reverse Transkriptase nicht in seine aktive Form umlagern und sich somit die virale DANN nicht vervielfältigen kann.

3.2 Nebenwirkungen

- Hautausschlag
- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Benommenheit
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- Störung der Leber-Funktion

4 Problematik

HIV vermehrt sich sehr schnell und besitzt eine hohe Mutationsrate, was zu einer häufigen Resistenz-Bildung führt. Deshalb wird meist eine Kombinationstherapie durchgeführt, bei der der Patient mit zwei oder mehr antiviral wirksamen Stoffen behandelt wird.

Zusammenfassung:

Azidothymidin

- Nucleosidischer Reverser-Transkriptase-Hemmer
- Nach einer intrazellulären Phosphorylierung stoppt es durch seinen Einbau in die DNA die virale DNA-Synthese

Nevirapin

- Nichtnucleosidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer
- Bindung nahe des aktiven Zentrums der reversen Transkriptase
- Inaktivierung durch Konformationsänderung des Enzyms

Quellen:

1. Klebe, Gerhard: Wirkstoffdesign, Entwurf und Wirkung von Arzneistoffen, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 2.Auflage, 2009
2. Madigan, Michael T., Martinko, John M.: Brock Mikrobiologie, Pearson Studium, München, 11. Auflage, 2006
3. Modrow, Susanne, Falke, Dietrich, Truyen, Uwe, Schätzl, Hermann: Molekulare Virologie, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 3. Auflage, 2010
4. <http://www.welt.de/politik/deutschland/article11322683/Leben-mit-HIV-ist-heute-leichter-aber-nicht-leicht.html>, 24.06.2013
5. <http://www.reviewingaids.com/awiki/index.php/AZT>, 20.04.2020