

Virulentnost virusa humane imunodeficijencije

Baričević, Dorja

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:725425>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-01-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu

PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Kemijski odsjek

Dorja Baričević

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Virulentnost virusa humane imunodeficijencije

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za Biokemiju

Mentor rada: Doc. dr. sc. Marko Močibob

Zagreb, 2021. godina.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

16. srpnja 2021.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

21. rujna 2021.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Marko Močibob

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	7
§ 1. UVOD.....	8
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME.....	9
2.1. Struktura virusa humane imunodeficijencije.....	9
2.1.1. Raznovrsnost HIV-1	11
2.2. Virulentnost virusa humane imunodeficijencije	13
2.2.1. Replikacijski ciklus virusa HIV-1.....	13
2.2.2. HIV integraza.....	16
2.2.3. Transmisija HIV-a.....	17
2.2.4. Virusno opterećenje i SPVL	17
2.2.5. Lijekovi protiv HIV-a, inhibitori HIV integraze.....	19
2.2.6. Utjecaj HIV-a na imunitet	20

§ Sažetak

Virusi humane imunodeficijencije, HIV-1 koji je prvi puta izoliran 1983. godine te HIV-2 koji je prvi puta izoliran 1986. godine, članovi su obitelji retrovirusa i predstavljaju dvije različite epidemije. Sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS) predstavlja zadnju fazu zaraze virusom humane imunodeficijencije (HIV) u kojoj je imunološki sustav teško oštećen. Transmisija HIV-a ovisi o brojnim faktorima ponašanja i biološkim faktorima te je zato vrlo kompleksna pojava dok se replikacija virusa humane imunodeficijencije može sumirati u 6 koraka: vezanje i ulaz virusa, otvaranje ovojnice virusne stanice, reverzna transkripcija, provirusna integracija, sinteza i sastavljanje virusnih proteina te pupanje.

Virusno opterećenje predstavlja gustoću virusa u nečijoj krvi te, posljedično, i u ostatku njihovog organizma. Ono obično fluktuirá oko određene vrijednosti (engl. *set-point viral load*, SFVL) koja korelira s virulentnosti i zaraznosti.

HIV-1 dijeli se na „*major*“ (M), „*new*“ (N) i „*outlier*“ (O) grupe, koji mogu predstavljati tri odvojena zoonotska transfera od čimpanzi, i koje imaju različitu geografsku rasprostranjenost.

Liječenje HIV-a/AIDS-a pomoću lijekova naziva se antiretrovirusna terapija (ART). Lijekovi ne mogu izliječiti infekciju HIV-om, ali ju mogu držati pod kontrolom i smanjiti rizik zaraze drugih smanjenjem virusnog opterećenja u organizmu.

§ 1. UVOD

Virusi humane imunodeficijencije, HIV-1 i HIV-2 članovi su obitelji retrovirusa. Retrovirusi svoju genetsku informaciju pohranjuju u obliku ribonukleinske kiseline (RNA) za razliku od većine virusa koji ju pohranjuju u obliku deoksiribonukleinske kiseline (DNA) i povezani su s autoimunim bolestima, malignim bolestima, sindromima imunodeficijencije, aplastičnom i hemolitičkom anemijom te bolestima kostiju, zglobova i živčanog sustava.^{1,2} HIV-1 i HIV-2 osim sličnosti u genima, metodama prijenosa, replikaciji i konačnom rezultatu zaraze (AIDS), imaju i pojedine razlike poput niže stope prenosivosti HIV-2 i smanjene vjerojatnosti da dovede do AIDS-a. Također, HIV-2 je većinski sadržan unutar zapadne Afrike dok je HIV-1 rasprostranjen po cijelome svijetu.³

1999. godine identificiran je soj SIV-a (Simian Immunodeficiency Virus) kod čimpanzi (nazvan SIVcpz), a koji je gotovo identičan HIV-u i može se prenositi između ljudi i čimpanzi. Kasnije je otkriveno da je do zaraze kod čimpanzi dovela prehrana i lov dviju drugih vrsta majmuna koji su nositelji SIV-a, a do zaraze ljudi dovela je prehrana afričkih lovaca zaraženim čimpanzama ili njihov kontakt s zaraženom krvlju tijekom lova. Vjeruje se da je tim putem prijenos SIV-a u HIV kod ljudi uzrok globalne pandemije 1920. godine u Kinshasi, najvećem i glavnom gradu Demokratske Republike Kongo. 1960.-ih godina HIV se proširio preko Afrike do Haita i Kariba te konačno oko 1970.-ih godina do New York Cityja i San Francisca i zatim do ostatka svijeta. Krajem 2019. godine diljem svijeta zaraženo je bilo oko 38 milijuna ljudi od kojih je 940,000 preminulo te godine.⁴

Transmisija HIV-a ovisi o brojnim faktorima ponašanja i biološkim faktorima te je zato vrlo kompleksna pojava. Jedno od obilježja zaraze HIV-om je progresivno iscrpljivanje CD4 pozitivnih T stanica uzrokovano povećanim uništenjem i smanjenom proizvodnjom istih. Drugo bitno obilježje zaraze predstavlja povećana aktivacija imunološkog sustava koja uključuje i urođeni i prilagodljivi imunološki sustav te abnormalnosti u koagulaciji.²

Sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS) predstavlja zadnju fazu zaraze virusom humane imunodeficijencije (HIV) u kojoj je imunološki sustav teško oštećen. Više razumijevanja i lakše upravljanje bolesti može nam pružiti otkrivanje faktora zaslužnih za varijaciju u virulentnosti HIV-a (stopa progresije bolesti).²

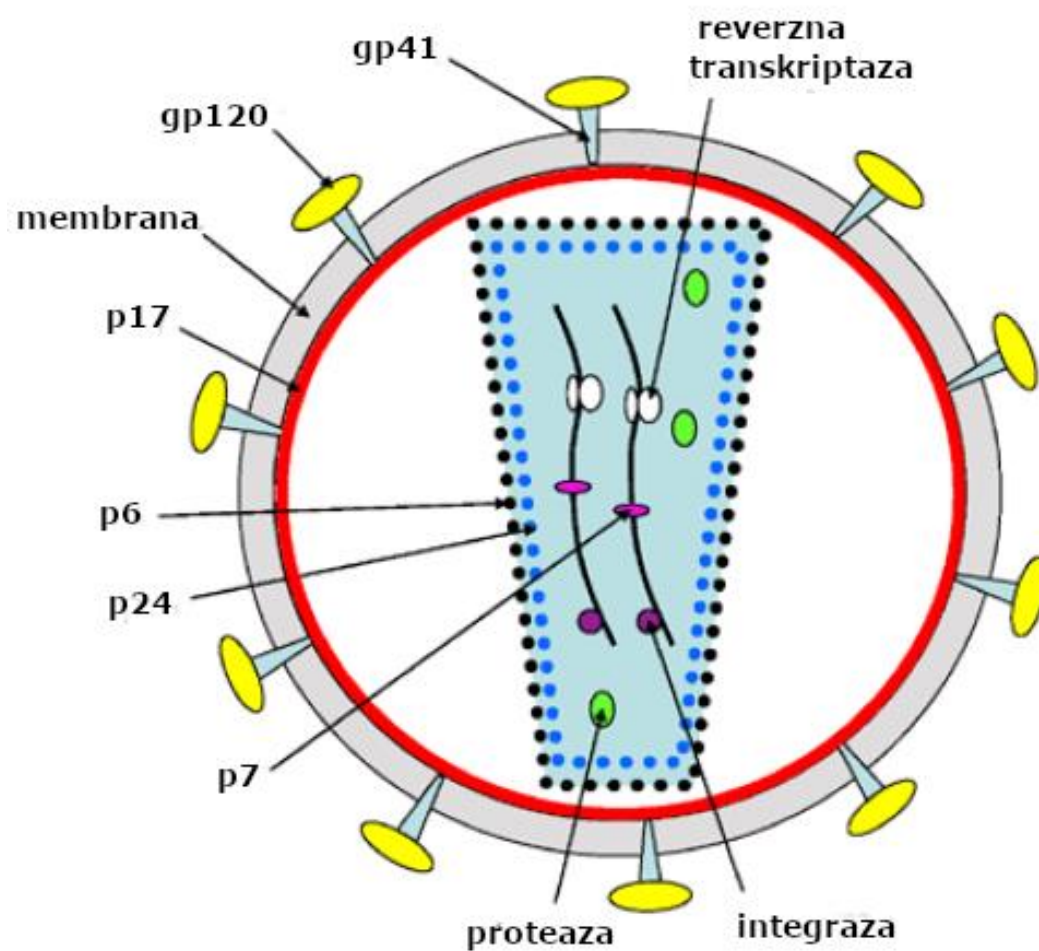
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

2.1. Struktura virusa humane imunodeficijencije

Genomi retrovirusa sastavljeni su od dvije istovjetne kopije jednolančane molekule RNA, nesegmentirani su, pozitivne polarnosti, oko 7-12 kb veličine te kao karakteristiku imaju prisutnost najmanje 4 gena: gag, pro, pol i env.⁵ Osim ova četiri gena, koja su prisutna u svim retrovirusima, genom prisutan u HIV-1 i HIV-2 virusima sadrži i kompleksnu kombinaciju drugih različitih regulatornih i pomoćnih gena.⁶ U ovom tekstu fokusirat ćemo se na virus humane imunodeficijencije HIV-1.

Promjer virusa humane imunodeficijencije iznosi otprilike 100 nm. U lipidnu ovojnicu virusa ugrađeni su heterodimeri koji se sastoje od trimera glikoproteina gp41 na čiju su površinu vezani glikoproteini gp120. Ova dva proteina zaslužna su za vezanje virusa na stanicu domaćina. Glikoproteini gp120 mogu spontano disocirati u lokalno područje oko virusa i biti detektirani u serumu te u limfnom tkivu HIV-om zaraženih pacijenata, što je posljedica nekovalentnog vezanja gp120 i gp41. Tijekom procesa pupanja sa zaražene stanice domaćina virus u svoju membranu može inkorporirati i različite proteine iste. Ispod površine lipidne ovojnice nalaze se proteini p17 (u matriksu), proteini p24 i p6 (u jezgri virusa) i nukleokapsidni protein p7 koji je vezan za virusnu RNA. Unutar jezgre virusa nalaze se i dvije kopije virusnog RNA genoma uz enzime reverzne transkriptaze, proteaze i integraze (Slika 1.).^{1,6}

Proteine p7, p24 i p6 unutar jezgre i protein p17 u matriksu kodira gag gen dok env gen kodira glikoprotein gp160 koji se enzimski cijepa na gp120 i gp41 koji se zatim integriraju u staničnu membranu domaćina, a postaju dio virusne ovojnice tek u procesu pupanja virusa. Enzime ključne za replikaciju, reverznu transkriptazu (prevodi virusnu RNA u DNA), integrazu (inkorporira virusnu DNA u kromosomsku DNA domaćina) i proteazu (cijepa velike prekursore Gag i Pol proteina na manje jedinice), kodira pol gen.⁶



Slika 1. Struktura virusa humane imunodeficijencije (HIV-1), pojednostavljena radi bolje preglednosti¹

2.1.1. Raznovrsnost HIV-1

HIV-1 dijeli se na „major“ (M), „new“ (N) i „outlier“ (O) grupe, koji mogu predstavljati tri odvojena zoonotska transfera od čimpanzi. N i O grupe su većinom sadržane unutar zapadne i središnje Afrike, ali zbog internacionalnih putovanja grupu O može se naći i u drugim dijelovima svijeta. Grupa M je većinski zaslužna za HIV/AIDS pandemiju te ima kompleksan sistem klasifikacije. Unutar grupe M nalaze se podtipovi: A, B, C, D, F, G, H, J, K i CRF-i (cirkulirajući rekombinantni oblici). Podtip E je uklonjen i reklasificiran kao CRF01_AE i CRF04_cpx, a podtip I se ne koristi jer je on kombinacija podtipova A, G, H i K. Različiti podtipovi grupe M i njeni različiti cirkulirajući rekombinantni oblici imaju različitu geografsku rasprostranjenost (Tablica 1. i Tablica 2.). HIV-2 ima mnogo manju raznolikost od HIV-1 virusa.¹

Tablica 1. Geografska distribucija HIV-1 podtipova grupe M¹

HIV-1 (Grupa M) podtip	Geografska lokacija
A	Zapadna i istočna Afrika, Rusija, Ukrajina
B	Europa, Sjeverna i Južna Amerika, Japan, Australija, Koreja, Indija, Singapur
C	Većinom zapadna (Botswana, Zimbabwe, Malawi, Zambija, Namibija, južna Afrika) i istočna Afrika, Indija, Nepal, Malezija, Kina, Škotska
D	Istočna i središnja Afrika
F	Središnja Afrika, Južna Amerika, istočna Europa
G	Zapadna i istočna Afrika, središnja Europa
H, J, K	Rašireno Afrikom (Burkina Faso, Mali, Nigerija, Obala Bjelokosti, Gabon, Demokratska Republika Kongo), južna Europa, Azija

Tablica 2. Geografska distribucija cirkulirajućih rekombinantnih oblika (CRF-a) grupe M¹

HIV 1 cirkulirajući rekombinantni oblici (grupa M)	Geografska lokacija
CRF03_AB	Kalinjingrad, Rusija
CRF02_AG	Ibadan, Nigerija
CRF07_BF, CRF08_BC	Kina
CRF01_AE	Južnoistočna Azija (Tajland, Vijetnam, Kambodža, Myanmar, Kina, Tajvan), središnja Afrika (Srednjoafrička Republika, Kamerun i Demokratska Republika Kongo)
CRF12_BF	Južna Amerika (Argentina, Urugvaj, Brazil)
CRF06_cpx	Burkina Faso, Mali
CRF09_cpx	Senegal
CRF11_cpx	Kamerun, Srednjoafrička Republika
CRF13_cpx	Kamerun
CRF18_cpx, CRF19_cpx	Afrika
CRF01_AE, CRF14_BG, CRF03_AB, CRF05_DF, CRF06_cpx, CRF11_cpx, CRF02_AG	Svi pronađeni u Ujedinjenom Kraljevstvu

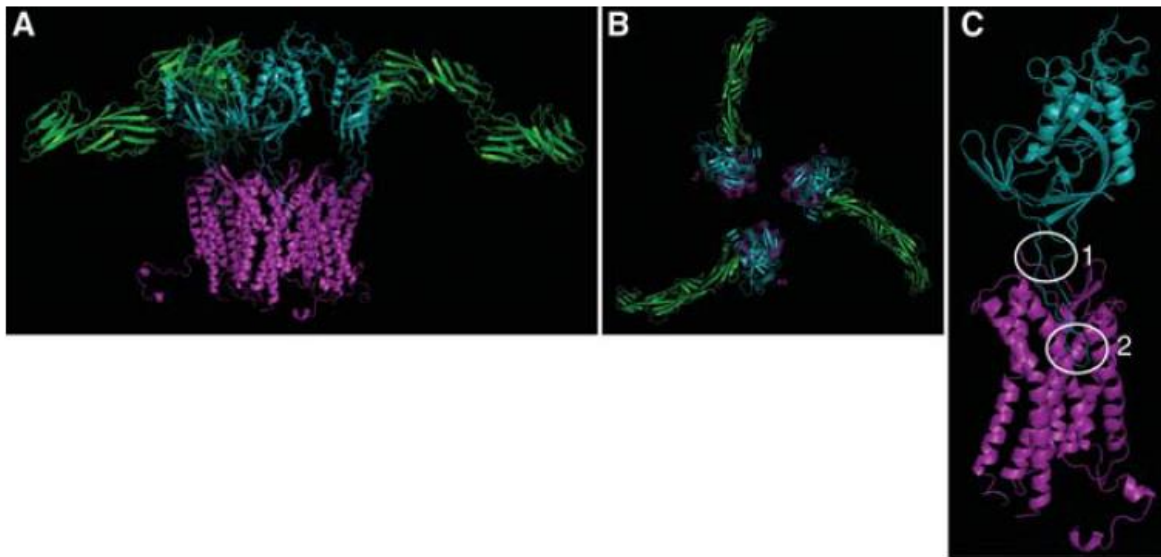
2.2. Virulentnost virusa humane imunodeficijencije

2.2.1. Replikacijski ciklus virusa HIV-1

Replikacija virusa humane imunodeficijencije može se podijeliti u 6 koraka: vezanje i ulaz virusa, otvaranje ovojnice virusne čestice, reverzna transkripcija, provirusna integracija, sinteza i sastavljanje virusnih proteina te pupanje.⁶

Zrele i zarazne čestice HIV-1 sastoje se od jezgre konusnog oblika koja sadrži virusnu RNA i replikacijske proteine. Većina viriona posjeduje jednu jezgru, ali otprilike 1/3 može posjedovati i dvije ili više jezgri.⁷

Ulaz HIV-a u stanicu domaćina počinje adhezijom virusa za stanicu i završava fuzijom membrana te dostavom virusne jezgre u citoplazmu stanice domaćina. Glikoproteini gp120 i gp41, koji se nalaze na ovojnici virusa, ključni su za prepoznavanje i ulaz u ciljane stanice. Vezanje stanica može biti i relativno nespecifično i specifično. Podjedinica gp120 HIV-a veže se za monomerni glikoprotein CD4 (koji se nalazi na ovojnici T limfocita domaćina) i sastoji se od pet relativno očuvanih domena (C1 – C5) i pet varijabilnih petlji (V1 – V5) (Slika 2.). CD4 molekula prisutna je na CD4 pozitivnim limfocitima, mikroglialnim stanicama i makrofazima. Vezanje ta dva glikoproteina potiče strukturnu promjenu kompleksa gp120 i gp41 na ovojnici virusa izlažući specifičnu domenu gp120 koja može vezati kemokinske receptore na površini stanice domaćina. Te molekule prepoznaju kemokini, mali proteini koji posreduju u pozicioniranju i mobilizaciji imunoloških stanica u slučaju upale. Zasad je identificirano barem 17 članova kemokinskih liganada koji djeluju kao HIV koreceptori, a najčešće korišteni su CXCR4 i CCR5. Dvostruko vezanje gp120, za CD4 i jedan kemokini receptor, omogućava dulju adheziju virusa za stanicu koja zatim omogućava fuziju i lakšu penetraciju membrane stanice domaćina od strane peptida gp41. Cijeli proces dopušta ulaz virusne jezgre u stanicu domaćina.^{1,6,8}

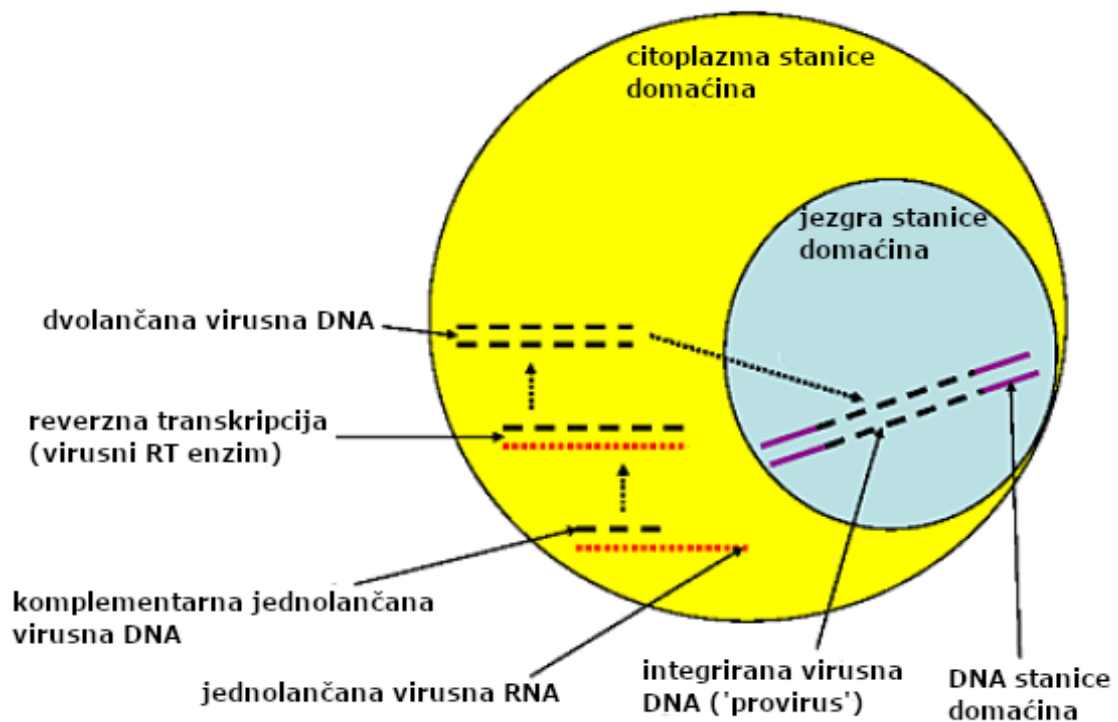


Slika 2. Model molekularne interakcije između gp120 (tirkizna) te CD4 (zelena) i CXCR4 (ljubičasta). CD4 i CXCR4, prikazani kao monomeri radi bolje jasnoće, istovremeno se vežu za gp120. A) Bočni prikaz. B) Pogled s visoka. C) Dvije ključne interakcije gp120 sa koreceptorom. (Preuzeto iz C. B. Wilen *et. al*, *Cold Spring Harb Perspect Med.* **2(8)** (2012) 1-13)

Nakon ulaza virusne jezgre u stanicu ona se otvara u citoplazmi i oslobađa virusnu RNA. Pretvorba virusne RNA u provirusnu DNA događa se pomoću enzima reverzne transkriptaze i enzima integraze. Reverzna transkriptaza preko svojeg aktivnog mjesta ribonukleaze H započinje reverznu transkripciju virusne RNA u citoplazmu sve dok ju ne prevede u dvolančani hibrid RNA i DNA. Sljedeći korak predstavlja interakciju RNA i aktivnog mjesta ribonukleaze H te polimerazno aktivno mjesto reverzne transkriptaze proizvodi komplementaran lanac DNA kako bi se formirala dvolančana molekula DNA. Zatim integraza cijepa nukleotide svakog 3' kraja dvolančane DNA molekule i stvara dva ljepljiva kraja te prenosi modificiranu provirusnu DNA u jezgru i olakšava njenu integraciju u genom stanice domaćina (Slika 3.). Kako bi došlo do integracije provirusne DNA i do ekspresije provirusa ciljane stanica limfocita mora biti u aktiviranom stanju.⁶

Nakon aktivacije limfocita započinje transkripcija provirusne DNA u glasničku RNA (mRNA), prvi produkt transkripcije je sinteza proteina poput Tat i Raf koji djeluju kao regularni

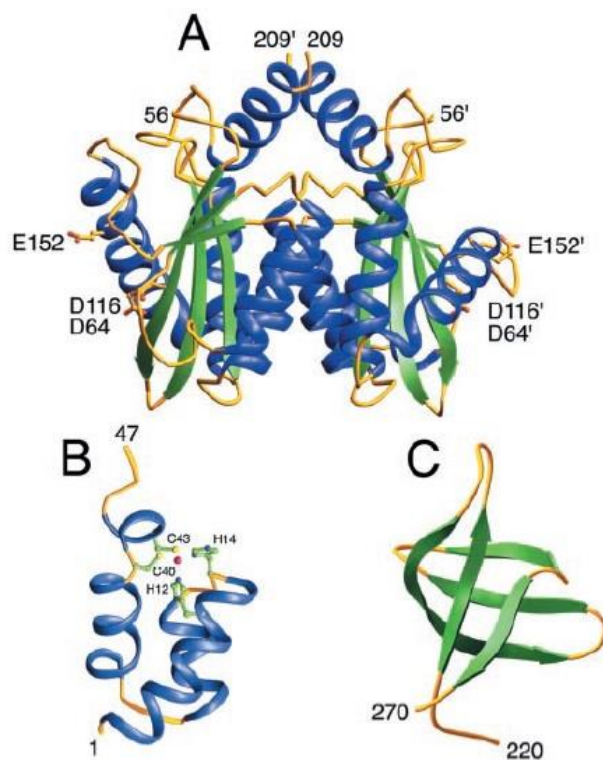
proteini HIV-1. Tat stimulira transkripciju i stvaranje duljih RNA-transkripata, a Rev, osim što također stimulira transkripciju duljih RNA transkripata, stimulira i ekspresiju strukturnih i enzimskih gena te inhibira produkciju regulatornih proteina čime se potiče stvaranje zrelih virusnih čestica. Virusna mRNA migrira u citoplazmu gdje se sintetiziraju strukturni proteini novih virusnih čestica. Stvaranje samih čestica je postepeni proces, najprije dvije virusne RNA asociraju pomoću replikacijskih enzima, a zatim se proteini sklapaju preko njih kako bi formirali virusnu kapsidu. Takve nezrele virusne čestice migriraju na površinu stanice limfocita gdje na njih djeluje HIV-1 proteaza što rezultira nastankom novih zaraznih virusnih čestica koje pupaju kroz membranu stanice. Tijekom pupanja lipidne membrane virusa mogu inkorporirati različite fosfolipide, kolesterol i proteine stanice domaćina.⁶



Slika 3. Integracija HIV virusne RNA u DNA stanice domaćina¹

2.2.2. HIV integraza

HIV-1 integraza sastavljena je od tri domene: katalitičke, N-terminalne i C-terminalne domene (Slika 4.). Katalitička domena sadrži invarijantnu trijadu Asp⁶⁴, Asp¹¹⁶ i Glu¹⁵². Mutagenaza ovih aminokiselina i aminokiselina koje im odgovaraju vezano uz retrovirusne integraze potpuno sprječava ili znatno smanjuje svu katalitičku aktivnost. Aktivno mjesto domene je vrlo fleksibilno što ukazuje na to da vezanje DNA supstrata zahtjeva posebno određenu konfiguraciju aminokiselina kako bi došlo do katalize reakcije. N-terminalna domena HIV-1 integraze sadrži par His i Cys aminokiselina (koordiniraju Zn, motiv sličan motivu cinkovih prstiju) i sastoji se od snopa od 3 α -heliksa. C-terminalna domena nespecifično veže DNA. Iako je dobro poznata uloga katalitičke domene u integrazi, uloge druge dvije domene nisu nam dobro poznate.⁹



Slika 4. Struktura tri domene HIV-1 integraze: A) katalitička domena, B) N-terminalna domena, C) C-terminalna domena. Protein Dana Bank kodovi su redom 1BIS, 1WJC i 1IHV. (Preuzeto iz R. Craigie, *Biol. Chem.* **276**(26) (2001) 23213-23216)

2.2.3. Transmisija HIV-a

Korak koji ograničava brzinu virusne infekcije predstavlja vezanje virusne stanice za ovojniciu stanice domaćina u *in vitro* uvjetima. Glikoprotein HIV-1 ovojnice (Env) je virusni protein na HIV-1 virionima i površinama zaraženih stanica. On sudjeluje u vezanju virusa za CD4 receptore ciljanih stanica i potiče fuziju membrana te je također meta neutralizirajućih antitijela koji blokiraju širenje virusa. Ciljanje funkcionalnih ovojnica odgovornih za stjecanje kliničke infekcije HIV-1 može blokirati širenje virusa i time ograničiti brzinu virusne infekcije.^{8,13,14} *In vivo*, novo proizvedene stanice virusa mogu odmah naići i vezati se na nezaraženu stanicu domaćina. U nekim slučajevima transmisija virusa sa stanice na stanicu je specijalizirani proces. Jedan od takvih slučajeva nalazimo kod dendritičkih stanica (DC-a), one su stanice za imuno predočavanje antigena (APC-i) koje izlaganjem antigena na svojoj površini pomažu limfocitima u prepoznavanju istih te potiču njihovu aktivaciju, a obično ih nalazimo u sluznici. Zbog kombinacije niskih ekspresija CD4 molekula i koreceptora, te mnogih drugih čak i nepoznatih faktora, DC-i su relativno rezistentni na zarazu HIV-om. Međutim, HIV (kao i mnogi drugi virusi) može iskoristiti činjenicu da DC-i imaju raznovrstan opseg čimbenika za vezanje koji olakšavaju internalizaciju i procesiranje patogena prije prezentacije antigena koja im povećava efikasnost zaraze i olakšava širenje. DC-i mogu katalizirati infekciju HIV-om ko-kultiviranih CD4⁺ T stanica bez da se one same zaraze, a svaka DC može vezati i po nekoliko stotina viriona.⁸

Virus humane imunodeficijencije može se prenijeti s osobe na osobu putem spolnog odnosa, ali i putem ograničenog broja drugih načina poput transfuzije krvi ili dijeljena igli. Nije moguća transmisija HIV-a sa životinja ili insekata na ljude ili putem ugriza. Ukoliko je trudna žena zaražena moguće je da se virus prenese na dijete prije poroda u tijelu žene ili tijekom poroda te dojenjem. Da bi došlo do zaraze virus mora imati optimalne uvjete za infekciju što nam pokazuje činjenica da postoje osobe koje ostaju nezaražene unatoč čestoj izloženosti virusu.²

2.2.4. Virusno opterećenje i SPVL

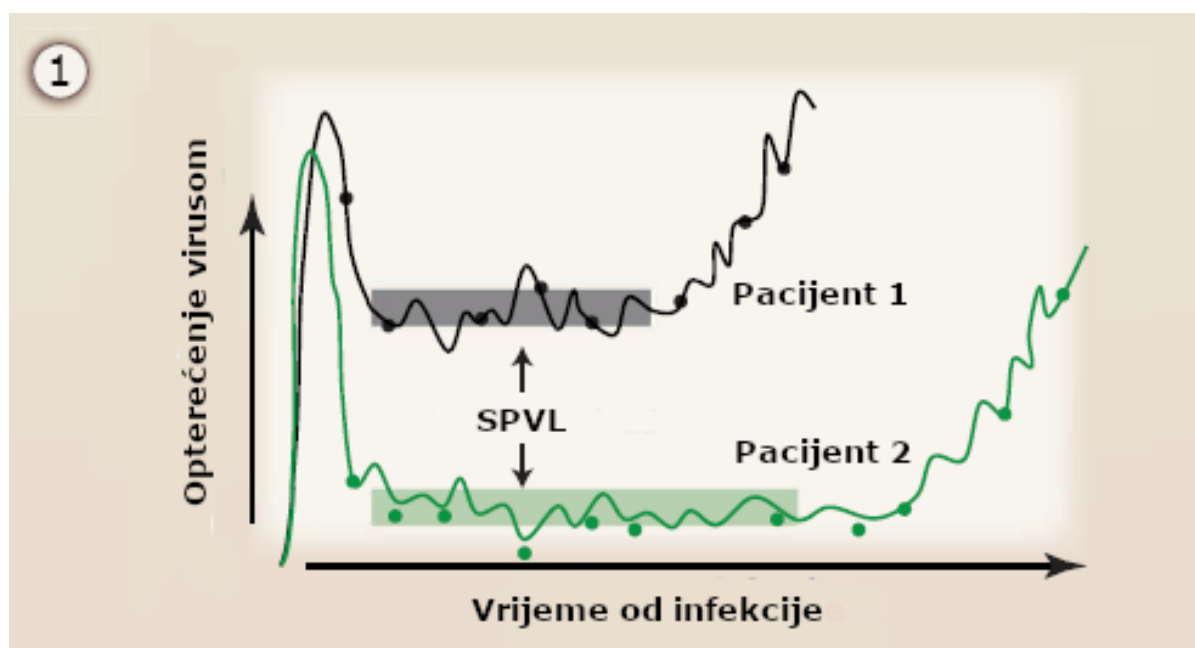
Virusno opterećenje predstavlja gustoću virusa u nečijoj krvi te, posljedično, i u ostatku njihovog organizma. Ono obično fluktuirá oko određene vrijednosti (engl. *set-point viral load*, SPVL) koja korelira sa virulentnosti i zaraznosti (Slika 5.).

Prvi faktor koji može utjecati na virusno opterećenje je nasljednost. Ona je za HIV-1 SPVL definirana kao udio varijance SPVL-a koji je zaslužan za genetičke faktore virusa, koje

nazivamo virusnom virulencijom, te je usko povezana sa odnosom između vrijednosti prijenosa virusa kod donora (zaražene osobe) i primatelja unutar transmisijskog para. Veća sličnost iznosa SPVL-a između pojedinaca unutar transmisijskog para ukazuje nam na veću nasljednost SPVL-a.

Virusnu virulencija utječe na ozbiljnost netretirane infekcije HIV-om i potencijalno je u korelaciji s kapacitetom replikacije (engl. *replicative capacity*, RC). Kapacitet replikacije nam govori koliko brzo se uzorak HIV-a uzet iz krvi replicira. Istraživanjima je pokazano da su pojedinci čija zaraza HIV-om ne preraste u AIDS unatoč manjku liječenja bolesti zaraženi vrlo lošim virusima, tj. onim virusima s niskom vrijednosti RC-a.

Drugi faktor koji može utjecati na virusno opterećenje su čimbenici koji induciraju aktivaciju CD4⁺ T stanica. Aktivacija CD4 stanica preduvjet je za postojanje stanica podložnih zarazi.¹⁰



Slika 5. Tipičan uzorak virusnog opterećenja kod netretirane infekcije s HIV1. Maksimalna vrijednost je vidljiva tijekom prvih tjedana infekcije, tijekom razdoblja asptomatske infekcije virusno opterećenje je relativno ravnomjernog ritma fluktuirajući oko SPVL-a nakon kojeg slijedi postepen rast u kasnijim stadijima infekcije (preuzeto iz C. Fraser *et. al*, *Science* **343** (2014) 1328-1343)

2.2.5. Lijekovi protiv HIV-a, inhibitori HIV integraze

Liječenje HIV-a/AIDS-a pomoću lijekova naziva se antiretrovirusna terapija (ART). Lijekovi ne mogu izliječiti infekciju HIV-om, ali ju mogu držati pod kontrolom i smanjiti rizik zaraze drugih smanjenjem virusnog opterećenja u organizmu. To omogućava imunološkom sustavu da se oporavi i bori protiv infekcija iako u krvi i dalje postoji određena količina HIV-a. Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTIs) djeluju tako da blokiraju enzim reverzne transkriptaze, nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTIs) vežu se i kasnije izmjenjuju enzim reverzne transkriptaze, inhibitori integraze (INI) blokiraju enzim integraze i inhibitori proteaze (PIs) blokiraju enzim proteaze. Ovi lijekovi sprječavaju replikaciju HIV-a i time smanjuju njegovu količinu u tijelu. Osim navedenih lijekova imamo i lijekove koji utječu na sposobnost HIV-a da zarazi CD4 stanice imunološkog sustava poput inhibitora fuzije koji blokiraju ulazak HIV-a u stanice.¹¹ Ovdje ćemo se detaljnije fokusirati na inhibitore HIV-1 integraze.

Iako integraza katalizira i obradu na 3'-kraju DNA domaćina i reakciju transfera lanaca, samo one tvari koje specifično inhibiraju reakciju transfera lanaca mogu biti djelotvorni inhibitori integraze (INI). Inhibitori HIV-1 integraze su strukturno razne molekule koje sadrže zajednički motiv za vezanje esencijalnih dvovalentnih metalnih kationa poput Mg^{2+} ili Mn^{2+} kao i hidrofobnu regiju za vezanje unutar šupljine koju formiraju integraza i 3' kraj DNA virusa HIV-1.¹²

Primarne mutacije koje smanjuju osjetljivost inhibitora HIV integraze u kombinaciji sa sekundarnim mutacijama koje dalje smanjuju osjetljivost virusa i/ili kompenziraju za smanjenu sposobnost inhibitora povezanu uz primarne mutacije dovode do rezistentnosti na inhibitore integraze. Postoj genetička barijera INI rezistencije koja je definirana brojem mutacija koje su potrebne da bi se izgubila klinička aktivnost inhibitora integraze.¹²

Raltegravir (RAL; Merck Laboratories) je prvi inhibitor integraze (INI), a odobren je 2007. godine. Osim njega postoje i dva druga inhibitora integraze: elvitegravir (EVG; Gilead Sciences) i S/GSK 1349572 (GlaxoSmithKline). RAL, EVG i S/GSK 1349572 zamjenjuju virusnu DNA u aktivnom mjestu te u njemu ostvaruju interakcije s aminokiselinama bitnim za pravilan rad HIV-1 integraze.¹²

2.2.6. Utjecaj HIV-a na imunitet

Stečeni virus humane imunodeficijencije (AIDS) je zadnja faza zaraze HIV-om u kojoj je imunološki sustav zaražene osobe drastično oslabljen što znatno povećava rizik zaraze oportunističkim infekcijama. Kod pojedinaca zaraženim virusom humane imunodeficijencije primijećeno je ubrzanje procesa starenja. Također, povećava se i broj starijih ljudi koji žive sa HIV-om kao i infekcijama poput Hepatitisa B i C. Znatno oslabljeni imunitet kao i liječenje zaraze povezani su sa mnogim drugim problemima poput kardiovaskularnih bolesti i tuberkuloze. Toksičnost lijekova protiv HIV-a utječe na mnoge organe te dovodi do njihovih oštećenja.²

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. <https://www.aids.gov.hk/pdf/g190htm/01.htm> (datum pristupa 10. srpnja 2021.)
2. P. Verma, G. Shanmugam, S. Bansode, *Int. J. Life. Sci. Scienti. Res.* **4(1)** (2018) 1614-1619
3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23444290/> (datum pristupa 16. rujna 2021.)
4. <https://www.history.com/topics/1980s/history-of-aids> (datum pristupa 16. rujna 2021.)
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/viruses/retroviruses/about/> (datum pristupa 8. srpnja 2021.)
6. E. Fanales-Belasio, M. Raimondo, B. Suligoj, S. Buttò, *Ann. Ist. Super. Sanità.* **46(1)** (2010) 5-14
7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC152888/> (datum pristupa 15. rujna 2021.)
8. C. B. Wilen, J. C. Tilton, R. W. Doms, *Cold Spring Harb Perspect Med.* **2(8)** (2012) 1-13
9. R. Craigie, *Biol. Chem.* **276(26)** (2001) 23213-23216
10. C. Fraser, K. Lythgoe, G. E. Leventhal, G. Shirreff, T. D. Hollingworth, S. Alizon, S. Bonhoeffer, *Science* **343** (2014) 1328-1343
11. <https://medlineplus.gov/hivaidsmedicines.html> (datum pristupa 16. rujna 2021.)
12. J.-L. Blanco, V. Varghese, S.-Y. Rhee, J. M. Gatell, R. W. Shafer, *J. Infect. Dis.* **203** (2011) 1204-1214
13. H. Li, B. K. Chen, *Virology* **526(2019)** 189-202
14. <https://www.nature.com/articles/s41598-020-59596-x> (datum pristupa 20. rujna 2021.)