

Данный документ переведен и адаптирован Американским международным союзом здравоохранения (АМСЗ). Настоящий документ входит в Библиотеку Инфосети «Здоровье Евразии» www.eurasiahealth.org/.

Ресурсы «Здоровья Евразии» предоставляются бесплатно и могут свободно распространяться. Электронную версию настоящего документа можно размещать на других сайтах только для некоммерческих целей, без изменения содержания, с обязательным указанием Инфосети «Здоровье Евразии» в качестве источника, уведомлением электронной почтой по адресу library@eurasiahealth.org и включением ссылки на сайт «Здоровья Евразии» (www.eurasiahealth.org). Взимать плату за доступ к материалам «Здоровья Евразии» запрещается.

АМСЗ и «Здоровье Евразии» не отвечают за мнения, изложенные в данном документе. Ответственность за интерпретацию и использование этого материала всецело лежит на читателе. АМСЗ и «Здоровье Евразии» не несут ответственности за какие бы то ни было ошибки, пропуски и другие возможные проблемы, связанные с данным документом.



*Доступ к этой информации сделан
возможным при поддержке
американского народа через Агентство США
по международному развитию (АМР США).
Мнения, изложенные в данном документе не
обязательно отражают мнения АМР США или
Правительства США.*



Другие материалы по ВИЧ/СПИДу можно найти на сайте
www.eurasiahealth.org/aids/

Перевод осуществлён компанией EnRus (<http://www.enrus.ru/>), Москва, 2006 г.

Патогенез иммунодефицита при ВИЧ-инфекции

Глава из учебника HIV InSite Knowledge Base на сайте HIV InSite, октябрь 2004 г.

<http://www.hivinsite.com/InSite?page=kb-02&doc=kb-02-01-04>

Майкл Ледерман, Центр по изучению ВИЧ-инфекции, Университет Западного резервного района

Бенино Родригес, Центр по изучению ВИЧ-инфекции, Университет Западного резервного района

Скотт Зиг, Центр по изучению ВИЧ-инфекции, Университет Западного резервного района

Содержание

- Введение
- Заражение ВИЧ
- Острая лихорадочная фаза
- Источник вируса
- Хроническая инфекция и иммунодефицит
 - Лимфоциты CD4
 - Лимфоциты CD8
 - В-лимфоциты и выработка антител
 - Моноциты и макрофаги
 - Дендритные клетки
 - НК-лимфоциты
 - Гамма-дельта Т-лимфоциты
- Стимуляция иммунитета
- Иммунный ответ на ВИЧ
- Патогенез иммунодефицита при ВИЧ-инфекции
 - Перераспределение лимфоцитов в лимфоидные ткани
 - Клеточная гибель
 - Недостаточное пополнение лимфоцитов
- Прогноз болезни
- Модель патогенеза иммунодефицита при ВИЧ-инфекции
- Литература

Введение

Как внутриклеточные паразиты, вирусы настолько хорошо знакомы с клеточными процессами, что используют их для собственной репликации. Особенно интересен в этом отношении ВИЧ, поскольку он заражает и подчиняет себе клетки, призванные защищать организм от инфекции. Таким образом, патогенез ВИЧ-инфекции неразрывно связан с функционированием иммунной системы человека, и изучение этой болезни во многом расширило наши знания не только о вирусе, но и о работе иммунитета в целом. В данной главе вкратце рассматриваются современные представления о проникновении ВИЧ в клетки, активации иммунной системы

в ответ на вирус, способах ухода вируса от иммунного ответа и, наконец, причинах, по которым ВИЧ вызывает иммунодефицит и ставит человека под угрозу оппортунистических инфекций и злокачественных опухолей, из которых складывается СПИД.

Заражение ВИЧ

Для любого инфекционного заболевания существуют многочисленные факторы, влияющие на вероятность заражения и развития болезни после контакта с возбудителем. Сюда относятся особенности контакта (путь передачи заболевания, количество попавших в организм инфекционных частиц), вирулентность микроба и восприимчивость хозяина. Сказанное справедливо и для ВИЧ-инфекции. Особенно высокую опасность представляет контакт с зараженной кровью. Из тех, кому до введения скрининга донорской крови на ВИЧ перелили зараженную кровь, практически все заболели ВИЧ-инфекцией (1). Риск заражения через слизистые оболочки зависит от места контакта: заражение через слизистую прямой кишки происходит чаще, чем через слизистую влагалища, а то, в свою очередь, чаще, чем через слизистую ротовой полости. Воспаление слизистых, особенно с нарушением их целостности (эрозиями и язвами) повышает риск заражения. Эпидемиологические данные о сероконверсии после случайных уколов зараженными иглами (2) или полового контакта с ВИЧ-инфицированными с разным уровнем РНК ВИЧ в крови (3, 4) косвенно указывают на то, что величина инфицирующей дозы также влияет на риск заражения. Высокая вирусная нагрузка у беременных, даже при учете остальных факторов риска, существенно повышает риск внутриутробного заражения плода (5–7), а частота переливания потенциально зараженных препаратов крови одно время определяла риск заражения больных гемофилией (8). Интерес к тем, кто оставался незараженным несмотря на высокий риск, выявил наследственную устойчивость к заболеванию. Так, гомозиготность по делеции 32 пар нуклеотидов в гене бета-хемокинового рецептора CCR5 (так называемая делеция дельта-32), предотвращающая появление этой узнаваемой вирусом молекулы на поверхности клеток-мишеней, надежно защищает от инфекции, а в тех редких случаях, когда заражение все-таки происходит, оно вызывается штаммами, использующими для проникновения внутрь клетки альфа-хемокиновый рецептор CXCR4 (12–14). Замена аденина на гуанин в положении 2459 промотора гена CCR5 снижает выработку этого рецептора, а вместе с ней — и риск инфекции (15). Другая, достаточно редкая, точечная мутация в положении 303 гена CCR5 создает преждевременный стоп-кодон и обрывает синтез рецептора CCR5. Показано, что эта мутация в сочетании с гетерозиготностью по делеции дельта-32 (которая сама по себе не защищает от вируса) делает носителя практически невосприимчивым к тем штаммам ВИЧ, которые нуждаются в CCR5 (16).

Необходимость полноценного рецептора CCR5 для развития ВИЧ-инфекции подтверждена многими исследованиями, но на каком именно этапе инфекции вирус нуждается в этой молекуле, еще не ясно. Согласно одной модели, в слизистых оболочках ВИЧ прикрепляется к CCR5 на клетках Лангерганса, которые экспрессируют гораздо меньше CXCR4 и других кальций-зависимых лектиновых рецепторов, подходящих для связывания вируса. В других работах обращают внимание на

то, что гомозиготные по делеции дельта-32 больные гемофилией несмотря на высокий риск, сопряженный с переливаниями крови, редко заражаются ВИЧ-инфекцией, а значит, взаимодействие вируса с CCR5 происходит не только в слизистых оболочках (17). На это возражают, что среди незараженных членов групп очень высокого риска лишь незначительная часть (а именно, 16% больных гемофилией, чья вероятность заражения из анамнеза превышает 95%) гомозиготна по делеции дельта-32 (17), что заставляет думать о других возможных причинах невосприимчивости к вирусу. Примечательно, что у многих незаболевших из групп высокого риска есть иммунологические следы контакта с ВИЧ. В частности, в отделяемом из половых органов находили иммуноглобулины класса А, реагирующие с ВИЧ-1 различных подтипов (18), а в крови — небольшое количество лимфоцитов CD8, способных к активации в ответ на пептиды ВИЧ (19, 20). Пока не вполне понятно, играют ли эти иммунные изменения защитную роль или всего лишь отражают факт контакта с вирусом, а причина невосприимчивости к нему кроется в других, пока не известных механизмах.

Острая лихорадочная фаза

ВИЧ-инфекция часто начинается с лихорадки и симптомов распространения вируса в лимфоидные ткани (лимфаденопатии). Количество вирусных частиц в крови вначале растет, затем, с появлением специфических цитотоксичных лимфоцитов CD8, снижается (21, 22). Как и при других вирусных инфекциях, эти лимфоциты уничтожают зараженные клетки, а также, скорее всего, непосредственно подавляют репликацию ВИЧ. Роль лимфоцитов CD8 лучше изучена у зараженных обезьян (23, 24) из-за сложностей клинических исследований (см. раздел «Иммунный ответ на ВИЧ»). В отсутствие противовирусной терапии, через несколько месяцев вирусная нагрузка достигает постоянного уровня, который сильно различается от больного к больному. На уровень вирусной нагрузки влияет множество факторов, в частности сила иммунитета, скорость репликации вируса и особенности организма хозяина, способные менять интенсивность репликации.

Специфические антитела к антигенам ВИЧ появляются в крови через несколько недель после заражения, но обнаруживаются обычно только после того, как вирусная нагрузка начинает снижаться. Хотя поначалу многие антитела способны нейтрализовывать вирусные частицы, вскоре вирус ускользает от их действия, проявляя при этом исключительную изменчивость своей оболочки, в том числе способность менять характер гликозилирования, в результате чего трехмерная структура поверхностных молекул достаточно сильно меняется, чтобы стать неузнаваемой для нейтрализующих антител (25).

Источник вируса

Хотя считается, что основное размножение вируса происходит в активированных лимфоцитах CD4, находящихся в лимфоидной ткани, вирус может заражать и другие клетки, что во многом обуславливает персистенцию ВИЧ-инфекции. Довольно важным источником ВИЧ считаются покоящиеся Т-лимфоциты: в них вирус пребывает в латентном состоянии, но после активации лимфоцитов начинает

размножаться. По восприимчивости к ВИЧ лимфоциты представляют широкий спектр, один конец которого занимают активированные Т-лимфоциты, чьи внутриклеточные сигналы при участии вирусного белка Tat ускоряют транскрипцию и репликацию ВИЧ, оканчивающуюся гибелью клетки (26), а другой конец — истинно покоящиеся Т-лимфоциты, пребывающие в периоде G_0 , в которых вирус вообще не размножается, поскольку обратная транскрипция и проникновение новообразованной вирусной ДНК в ядро таких клеток невозможны (27). Недавние работы показывают, что между этими крайностями существуют промежуточные состояния. Если покоящиеся лимфоциты под действием цитокинов ввести в период G_1 , это устранит препятствия для обратной транскрипции. Такие клетки восприимчивы к вирусу, но не активируются и не делятся (28), а возвращаются в состояние покоя, в котором они защищены от массовой репликации и цитопатического действия ВИЧ. Таким образом, зараженные покоящиеся лимфоциты могут годами хранить в себе вирус. Как происходит заражение в организме, сказать трудно, но недавние работы указывают на роль вирусного белка Nef в запуске событий, которые делают покоящиеся лимфоциты CD4 восприимчивыми к ВИЧ-инфекции (29).

Клинические исследования подтверждают, что ВИЧ способен заражать частично активированные лимфоциты. У больных находили полноценную интегрированную ДНК ВИЧ (провирус) в покоящихся лимфоцитах CD4 (30, 31), причем доля зараженных покоящихся клеток оставалась постоянной в течение многих лет, слегка снижаясь лишь после назначения комбинированной антиретровирусной терапии (32, 33).

Среди других предположительных источников инфекции называют мочеполовые органы (34, 35) и некоторые популяции моноцитов и тканевых макрофагов (36–38), особенно расположенные в центральной нервной системе (39) и, возможно, в почках (40). Генетические исследования ВИЧ в клетках памяти показывают, что со временем вирус появляется во все новых клетках, а поскольку они стабильны и живут долго, искоренить из них вирус имеющимися методами лечения вряд ли удастся (41). Ни увеличение доз препаратов и продолжительности лечения (33, 41), ни попытки активировать латентный вирус, стимулируя лимфоциты Т-клеточными рецепторами и ИЛ-2, не вылечили ни одного больного полностью, хотя доля зараженных покоящихся клеток несколько снизилась (42, 43). Более того, математические модели и немногочисленные экспериментальные данные подсказывают, что искусственная стимуляция Т-лимфоцитов не только вряд ли избавит от латентной инфекции, но и может истощить популяцию Т-лимфоцитов и сместить нормальное отношение лимфоцитов CD4 и CD8 (44). Подробнее вопросы сохранения вируса в зараженном организме освещены в недавних обзорах (45–48).

Хроническая инфекция и иммунодефицит

При ВИЧ-инфекции страдает каждое звено иммунитета, хотя механизмы иммунных нарушений во многом остаются непонятными.

Лимфоциты CD4

Нелеченная ВИЧ-инфекция сопровождается исчезновением из крови лимфоцитов CD4. Уровень этих клеток широко используется как показатель сохранности иммунитета и хорошо отражает риск оппортунистических инфекций (49). С самого начала заболевания в кровотоке снижается количество Т-клеток памяти, а позже их судьбу разделяют девственные Т-лимфоциты (50). На поздних стадиях болезни лимфоциты CD4 исчезают как из кровотока, так и из лимфоидных тканей.

Помимо уменьшения числа лимфоцитов CD4, по мере развития ВИЧ-инфекции нарушается их функция. В лабораторных исследованиях показано, что они перестают делиться вначале в ответ на стимуляцию микробными антигенами, затем чужеродными антигенами системы HLA, а потом и митогенами (51). Неоднократно сообщалось о сниженной выработке ИЛ-2 лимфоцитами ВИЧ-инфицированных (51, 52), чем можно объяснить недостаточную пролиферацию этих клеток. В то же время, продукция гамма-интерферона этими клетками обычно не нарушена (52), а значит, вялый ответ на антигены вызван не столько нехваткой лимфоцитов, сколько нарушением их способности полноценно реагировать на связывание антигена с Т-клеточным рецептором. Функции лимфоцитов CD4, распознающих антигены самого ВИЧ, избирательно нарушаются еще в начале болезни (см. раздел «Иммунный ответ на ВИЧ»).

В работах по стимуляции Т-клеточных рецепторов специфическими антителами показано, что клеточный цикл лимфоцитов CD4 у ВИЧ-инфицированных останавливается в периоде G₁ (53), причем тем чаще, чем меньше остается лимфоцитов (54). Поскольку лимфоциты CD4 координируют работу иммунной системы, их гибель и нарушение функции оставшихся клеток сильно ослабляют иммунную систему.

Лимфоциты CD8

С началом ВИЧ-инфекции уровень лимфоцитов CD8 несколько повышается — в основном, за счет размножения ВИЧ-специфических Т-клеток памяти — и сохраняется высоким до поздних стадий болезни, когда падает число всех Т-лимфоцитов (55). Абсолютное количество девственных лимфоцитов CD8 в начале болезни не меняется, поэтому из-за размножения Т-клеток памяти снижается их процентное содержание (50). На поздних стадиях болезни лимфоциты CD8 не только малочисленны, но еще и хуже функционируют, теряя способность справляться с оппортунистическими возбудителями, в частности с цитомегаловирусом (56). Но и в начале болезни, пока лимфоцитов CD8 еще достаточно, не вполне понятно, насколько они полноценны, поскольку их фенотип, свидетельствующий о цитолитической активности, часто нарушается (57). Считать ли это причиной или следствием (а может, и тем, и другим) частых оппортунистических инфекций у больных с развернутым иммунодефицитом, судить трудно.

Как и лимфоциты CD4, изолированные лимфоциты CD8 от ВИЧ-инфицированных иногда вовсе не отвечают на сигналы к пролиферации (58), хотя остается недоказанным, связано ли это с нарушениями в самих лимфоцитах CD8 или с отсутствием костимуляторного влияния лимфоцитов CD4, а может, и с изо-

ляцией для опытов уже дифференцированных цитотоксических лимфоцитов, неспособных к дальнейшей пролиферации.

В-лимфоциты и выработка антител

Во время ВИЧ-инфекции гуморальный иммунитет, так же как и клеточный, характеризуется парадоксальным сочетанием неспецифической активации со слабым специфическим реагированием. Неспецифическая активация заключается в выраженной поликлональной гипергаммаглобулинемии, лишь отчасти обусловленной антителами к ВИЧ (59), плазмоклеточной инфильтрации костного мозга (60), повышенной экспрессии активирующих молекул на поверхности циркулирующих лимфоцитов (61, 62), появлении аутоантител (59, 63) и типичной для аутоиммунных болезней симптоматике. Возможно, с неспецифической активацией гуморального иммунитета связана повышенная распространенность В-клеточных лимфом среди ВИЧ-инфицированных, хотя причинно-следственная связь остается недоказанной (64). Непонятна также и причина гипергаммаглобулинемии. С одной стороны, у больных повышен уровень эндогенного белка-стимулятора В-лимфоцитов (65, 66), но с другой, в лабораторных условиях В-лимфоциты от ВИЧ-инфицированных слабее отвечают на антигены (62, 67–69) и оттого не могут вырабатывать защитный иммунитет в ответ на введение белковых и полисахаридных вакцин (70–73). Впрочем, считать антительный ответ на полисахариды совершенно Т-независимым было бы не вполне корректно. Хотя антитела к безбелковым полисахаридным антигенам, не узнаваемым лимфоцитами CD4, и вырабатываются, ответ этот довольно слаб, и все равно требует некоторой поддержки Т-хелперов. Поэтому в слабом антительном ответе на полисахаридные антигены, характерном для ВИЧ-инфекции, может быть повинна нехватка лимфоцитов CD4.

Моноциты и макрофаги

Тканевые макрофаги у ВИЧ-инфицированных часто заражены (74–77), и поскольку они не погибают от действия вируса, то могут выступать его источником в организме. В тканях зараженные макрофаги вырабатывают не только вирусные белки, но также медиаторы воспаления, включая провоспалительные цитокины (ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10) и хемоаттрактанты. С другой стороны, в моноцитах крови редко находят полноценный ВИЧ, а заражение их вирусом в лабораторных условиях практически не угнетает функциональной активности этих клеток: презентации антигенов и дифференцировки (78, 79) — тогда как лабораторное заражение макрофагов резко подавляет их способность поглощать и переваривать микробы (80, 81) и представлять антигены Т-лимфоцитам (82). Эти данные наталкивают на мысль о немаловажной роли заражения макрофагов в патогенезе иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных.

Дендритные клетки

Дендритные клетки (от греч. dendron, дерево), названные так за свои длинные ветвящиеся отростки, в норме представляют антигены Т- и В-лимфоцитам в

лимфоузлах. Дендритные клетки кожи (клетки Лангерганса), отличающиеся мембранными молекулами CD1a и гранулами Бирбека, возможно, одними из первых сталкиваются с ВИЧ в слизистых оболочках и, верные своему предназначению, захватывают его и переносят в лимфоидную ткань. В крови выделяют две группы дендритных клеток: миелоидные (экспрессируют CD11c) и плазмацитоидные (экспрессируют CD123). Численность этих клеток во время ВИЧ-инфекции несколько снижается (83–86). Последние исследования показывают, что помимо уменьшения количества дендритных клеток падает и их функциональная активность, причем функциональные нарушения сохраняются даже на фоне эффективной антиретровирусной терапии (87). Изучение того, как ВИЧ-инфекция влияет на созревание дендритных клеток, затруднено их малочисленностью (менее 1% от всех мононуклеаров). Плазмацитоидные дендритные клетки — основные поставщики альфа-интерферона, и, как следует из отдельных работ, их сохранность при развернутом СПИДе уменьшает частоту тяжелых оппортунистических инфекций (88, 89).

Фолликулярные дендритные клетки, найденные в лимфоидных фолликулах, также захватывают и представляют антигены на своей поверхности. У нелеченных больных эти клетки часто несут на себе отдельные антигены ВИЧ, а также целые вирусные частицы. Функция фолликулярных дендритных клеток состоит в стимуляции В-лимфоцитов. С остальными дендритными клетками их связывает только название и наличие ветвистых отростков: происхождение этих клеток остается неизвестным.

НК-лимфоциты

НК-лимфоциты, или естественные киллеры — крупные гранулярные лимфоциты, способные убивать клетки-мишени, которыми, в основном, выступают опухолевые и зараженные вирусами клетки со сниженной экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости (HLA) класса I. Поскольку HLA класса I представляют клеточные белки Т-лимфоцитам, НК-лимфоциты уничтожают те клетки, которые могли бы обмануть клеточный иммунитет, не вырабатывая эти молекулы. Кроме того, благодаря рецепторам к Fc-фрагменту иммуноглобулинов, НК-лимфоциты убивают клетки, к чьей поверхности прикрепилась антитела. Таким образом, НК-лимфоциты задействованы как в специфическом, так и в неспецифическом звеньях иммунитета.

Еще в 80-х годах у ВИЧ-инфицированных обнаружили функциональную недостаточность НК-лимфоцитов (90, 91), что связали с неспособностью этих лимфоцитов убивать клетки-мишени после прикрепления к ним (92). У изолированных НК-лимфоцитов эту недостаточность иногда удавалось устранить, оставляя их на ночь в сосуде с питательной средой или добавляя хелперные цитокины: ИЛ-2 и гамма-интерферон (90, 93). Таким образом, в основе функциональной неполноценности НК-лимфоцитов может лежать недостаточная стимуляция со стороны лимфоцитов CD4.

Гамма-дельта Т-лимфоциты

Как и НК-лимфоциты, эти редкие клетки (составляющие 1–5% от всех Т-лимфоцитов), по всей видимости, участвуют и в специфическом, и в неспецифическом иммунном ответе. Антигенсвязывающая область их Т-клеточных рецепторов состоит из гамма- и дельта-цепей, а не из альфа- и бета-цепей, как у остальных Т-лимфоцитов. Гамма-дельта Т-лимфоциты распознают микробные антигены напрямую, без предварительной обработки и презентации антигенных пептидов в комплексе с HLA. Гены, кодирующие гамма и дельта цепи, также достраиваются в процессе созревания клеток, хотя возможных комбинаций в них меньше, чем в генах альфа- и бета-цепей. Во время ВИЧ-инфекции пролиферативная и цитолитическая активность гамма-дельта лимфоцитов часто нарушается (94–96).

Стимуляция иммунитета

Давно замечено, что ВИЧ-инфекция не только угнетает, но также резко стимулирует иммунитет (97, 98). Более того, все новые и новые сведения подтверждают, что стимуляция иммунитета вызывает серьезные иммунные расстройства и в итоге — иммунодефицит (99–101). О стимулированном иммунитете говорят соответствующие поверхностные молекулы на Т- и В-лимфоцитах, высокий уровень провоспалительных цитокинов в плазме крови, а также то, что лимфоциты, полученные от ВИЧ-инфицированных, часто находятся в митотическом цикле.

Т-лимфоциты ВИЧ-инфицированных часто несут на себе молекулы, свидетельствующие об их активации, например HLA класса II и CD38 (мембраносвязанная АДФ-рибозилциклаза) (102, 103), причем количество этих молекул прямо пропорционально уровню виремии (104, 105), а в отдельных работах интенсивность экспрессии CD38 точнее предсказывала течение болезни, чем сама виремия (104, 106). Простое объяснение, что активация Т-лимфоцитов всего лишь отражает их ответ на ВИЧ, скорее всего неверно, поскольку доля активированных лимфоцитов CD8 у таких больных нередко превосходит 80% (101), что намного выше числа клеток, распознающих антигены ВИЧ (107). Получается, что стимуляция иммунитета в значительной степени обусловлена ответом либо на промежуточные продукты репликации ВИЧ, либо даже на совершенно не относящиеся к ВИЧ антигены.

Существуют и другие доказательства того, что многие Т-лимфоциты у ВИЧ-инфицированных активированы. Положительная окраска на ядерный антиген Ki-67 (101, 108), увеличение количества ДНК и накопление бромдезоксисуридина (109, 110) свидетельствует о вступлении Т-лимфоцитов в период S митотического цикла.

Уровень сывороточных цитокинов ФНО-альфа, ИЛ-1 и ИЛ-6 часто повышается на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, причем концентрация ФНО-альфа и ИЛ-6 отчетливо коррелирует с уровнем виремии (111). Интересно, что в лимфоидной ткани — основном очаге размножения ВИЧ — концентрация ФНО-альфа, как правило, остается нормальной, хотя концентрация ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12 и гамма-интерферона может повышаться (112).

Описанные проявления стимуляции иммунитета стираются с началом антиретровирусной терапии, свидетельствуя, что причиной стимуляции была репликация ВИЧ (113–117). Наиболее вероятная, хотя и не доказанная гипотеза гласит, что

активируя иммунитет, ВИЧ увеличивает количество восприимчивых клеток, способных обеспечивать его репликацию.

Наблюдения на животных подтверждают связь между стимулирующей иммунной системы и нарастающей недостаточностью клеточного иммунитета. Например, вирус иммунодефицита обезьян, вызывающий у многих приматов, в том числе у макаки-резус, сходную с ВИЧ-инфекцией болезнь, довольно безвреден для дымчатого мангобея, хоть и хорошо в нем размножается (119). Интересно, что у мангобеев, в отличие от других восприимчивых к этому вирусу обезьян, не происходит выраженной стимуляции иммунной системы (120), сохраняется нормальная работа вилочковой железы и костного мозга, а также не отмечается апоптоза незараженных лимфоцитов, находящихся вблизи зараженных клеток (121). В небольшом клиническом исследовании сочетанием комбинированной антиретровирусной терапией с иммунодепрессантом циклоспорином А удавалось лучше восстановить уровень Т-лимфоцитов, чем одними антиретровирусными препаратами (122).

Иммунный ответ на ВИЧ

Как уже отмечалось, ВИЧ-инфекция сопровождается выраженным иммунным ответом на вирусные антигены. Тем не менее, несмотря на высокий общий уровень специфических антител, не многие из них способны нейтрализовывать ВИЧ, и вскоре в крови появляются устойчивые штаммы (25). Таким образом, хотя антительный ответ достаточно силен, чтобы вызывать отбор определенных штаммов, мишени антител легко мутируют (123), а кроме того защищены вирусной оболочкой, постоянно меняющей характер гликозилирования (25).

Мощный Т-клеточный ответ, возникающий вскоре после заражения ВИЧ, какое-то время держит вирусную нагрузку на низком уровне (21). Лимфоциты CD8 подавляют репликацию ВИЧ несколькими способами. Во-первых, они уничтожают зараженные клетки, на поверхности которых появляется комплекс вирусных белков с HLA. В основном это происходит за счет высвобождения перфорина, создающего в мембране клеток-мишеней каналы для гранзимов, убивающих клетку прежде чем она успеет произвести новое поколение вирусов. Лимфоциты CD8 также экспрессируют Fas-лиганд, который, связываясь с белком Fas на поверхности клеток-мишеней, запускает в них программу апоптоза. Во-вторых, лимфоциты CD8 выбрасывают различные растворимые противовирусные молекулы. К числу таких молекул относятся гамма-интерферон, препятствующий продуктивной вирусной инфекции, бета-хемокины (макрофагальные воспалительные белки-1 альфа и бета и RANTES), способствующие поглощению распознаваемого ВИЧ хемокинового рецептора CCR5 (124), и недостаточно подробно охарактеризованный клеточный противовирусный фактор (125), подавляющий транскрипцию, а вместе с ней и репликацию ВИЧ (126). Несмотря на неясную природу клеточного противовирусного фактора, известно, что он действует иначе, чем хемокины (127, 128) и дефенсин (129). Предполагается, что противовирусная активность лимфоцитов CD8 и прогноз ВИЧ-инфекции тесно связаны, поскольку работа лимфоцитов заметно усиливается от добавления содержимого клеток, выделенных у стабильных больных (то есть больных с постоянным уровнем лимфоцитов CD4 и постоянным содержанием вируса в крови в отсутствие антиретровирусной терапии) (130–133). Тем не менее,

сложно сказать, действительно ли активность лимфоцитов CD8 определяет прогноз ВИЧ-инфекции или всего лишь отражает лучшую сохранность иммунитета у отдельных больных.

Хотя и клинические исследования, и работы на животных подтверждают, что лимфоциты CD8 подавляют репликацию ВИЧ, непонятны ни сам механизм подавления, ни значимость его для прогноза болезни (134, 135).

Несмотря на высокое содержание лимфоцитов CD8, направленных против ВИЧ (134, 136–138), устойчивое подавление репликации вируса достигается редко. Отчасти это связано с появлением новых мутантных штаммов вируса, неузнаваемых цитотоксическими Т-лимфоцитами (139, 140). Кроме того, появляются данные, что реагирующие на ВИЧ лимфоциты CD8 дефектны: реже убивают клетки-мишени (141, 142), хуже размножаются в культурах клеток (58) и вырабатывают меньше сигнальных молекул, необходимых для своей активации (143). Вызвано ли это чрезмерным контактом с вирусными антигенами, недостаточным влиянием лимфоцитов CD4, токсическим воздействием продуктов жизнедеятельности вируса или хроническим воспалением, пока неясно.

Интересно, что у больных нарушается и ответ лимфоцитов CD4 на антигены ВИЧ, причем сильнее, чем на другие микробные антигены (103, 144, 145). Хотя антигенами ВИЧ удается спровоцировать выработку гамма-интерферона даже на поздних стадиях заболевания (146), лимфоциты CD4 обычно не делятся, если только не были взяты у больных с замедленным прогрессированием инфекции (147). Пролиферацию лимфоцитов в ответ на антигены ВИЧ удается сохранить, начав терапию вскоре после заражения (148), а иногда и восстановить у давно зараженных с помощью мощной антиретровирусной терапии (149, 150). Следует, правда, оговориться, что на поздних стадиях болезни пролиферативный ответ лимфоцитов CD4 восстанавливается редко (103, 151).

Итак, реакция лимфоцитов CD4 на антигены ВИЧ ослабевает во время высокой вирусемии и иногда восстанавливается после фармакологического подавления репликации ВИЧ (149, 152). Раньше это объяснялось тем, что ВИЧ-специфические лимфоциты CD4 более восприимчивы к заражению (153), но накопленные данные говорят, что истинный механизм более сложен. Даже на поздних стадиях болезни лимфоциты CD4 отвечают выбросом гамма-интерферона на стимуляцию антигенами ВИЧ (146), а значит, какие-то функции лимфоцитов сохраняются, тогда как другие, например пролиферация, избирательно подавляются. Возможно, те клоны клеток, которые могут делиться в ответ на антигены ВИЧ, гибнут раньше других, а может, с внедрением вируса они лишаются способности к делению. В таком случае становится понятным, почему у тяжелобольных даже на фоне эффективной антиретровирусной терапии не удается восстановить пролиферативный ответ лимфоцитов CD4 на антигены ВИЧ.

Патогенез иммунодефицита при ВИЧ-инфекции

Столь характерное для ВИЧ-инфекции исчезновение лимфоцитов CD4 из кровотока имеет сложный механизм и складывается из клеточной гибели, недостаточной выработки новых клеток и перераспределения имеющихся лимфоцитов в лимфоидные ткани.

Перераспределение лимфоцитов в лимфоидные ткани

Нарушение иммунитета во время ВИЧ-инфекции происходит из-за репликации вируса в иммунных клетках и ее последствий. Одним из первых проявлений ВИЧ-инфекции нередко становится генерализованная лимфаденопатия (154, 155), когда лимфоузлы переполняются лимфоцитами, среди которых Т-лимфоциты CD4 и CD8 находятся примерно в таком же соотношении, как и в кровотоке (156). В лимфоузлах нелеченных больных развивается воспаление с повышенной выработкой цитокинов, в числе которых гамма-интерферон, ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-12 (157–160) — вероятно, в ответ на бурную репликацию вируса. Кроме того, в воспаленных лимфоузлах повышается количество адгезивных молекул, в частности молекул межклеточной адгезии и сосудистоклеточных адгезивных молекул (161). Эти «липкие» молекулы, наряду с провоспалительными цитокинами, привлекают циркулирующие лимфоциты в лимфоузлы. По мере развития болезни лимфоциты гибнут (162), и под конец их не остается ни в лимфоидных тканях, ни в кровотоке.

Клеточная гибель

Как мы уже отмечали, ВИЧ-инфекция стимулирует иммунитет, и многие циркулирующие в кровотоке лимфоциты вступают в митотический цикл. Любопытно, что, по крайней мере в клеточных культурах, не все вступившие в митотический цикл лимфоциты делятся: многие погибают путем апоптоза (109) или некроза (163, 164). Не исключено, что гибнут преимущественно лимфоциты CD4, поскольку в них не обнаруживают типичного для клеточных делений укорочения теломер (165), вопреки данным об ускоренном делении лимфоидных клеток в крови больных (166, 167) и в клеточных культурах (168, 169). С другой стороны, в лимфоцитах CD8, многие из которых также гибнут после активации (170), наблюдается укорочение теломер, свидетельствующее о неоднократных делениях выживших клеток (165). Надо заметить, что в клеточных культурах доля активированных лимфоцитов CD4, доля делящихся клеток (встраивающих радиоактивную метку в новообразуемую ДНК) и доля клеток, вступающих в апоптоз, значительно превосходят долю зараженных клеток (171). То же относится и к лимфоцитам CD8, которые вообще редко заражаются ВИЧ, причем количество активированных лимфоцитов CD8 (несущих молекулы CD38 или HLA-DR) значительно превосходит количество клеток, распознающих антигены ВИЧ (107). Таким образом, активация и гибель иммунных клеток во время ВИЧ-инфекции не сводятся ни к специфическому иммунному ответу на антигены ВИЧ, ни к прямому цитопатическому действию вируса, а другие объяснения, такие как нарушение активации Т-лимфоцитов вне связи с Т-клеточными рецепторами, пока не нашли подтверждения.

Недостаточное пополнение лимфоцитов

Имеются сведения, что помимо повышенной гибели и укороченной жизни лимфоцитов, на замену им приходит недостаточное количество новых клеток. На поздних стадиях болезни в костном мозге появляются признаки сниженного гемо-

поза, и нередко развивается панцитопения. Показано, что костномозговые клетки-предшественницы, несущие CD34, восприимчивы к ВИЧ (172) и хуже функционируют после заражения (173, 174). Тем не менее, в целом причина нарушенного кроветворения при ВИЧ-инфекции остается непонятной. Предполагается, что немалую роль в этом играют условно-патогенные микроорганизмы, такие как цитомегаловирус и *Mycobacterium avium-intracellulare*. На фоне эффективной антиретровирусной терапии кроветворение обычно восстанавливается.

Т-лимфоциты созревают в вилочковой железе, где отсеиваются те из них, чьи Т-клеточные рецепторы слишком прочно связываются с комплексом HLA и собственных белков (то есть опасны аутоиммунными реакциями), и те, чьи Т-клеточные рецепторы слишком слабо связываются с HLA (и бесполезны для иммунного надзора). По выходе из вилочковой железы Т-лимфоциты способны распознать огромное разнообразие чужеродных антигенов, связанных с HLA клеток хозяина. Особенно эффективно вилочковая железа работает у плода и ребенка, но сохраняет активность и у взрослого (176, 177). Судьба вилочковой железы во время ВИЧ-инфекции неоднозначна. Размер ее (особенно у больных постарше) остается неизменным (178, 179), и есть указания на то, что она продолжает вырабатывать новые лимфоциты (180). Отмечалось также, что размер вилочковой железы может уменьшаться после подавления репликации ВИЧ (181), то есть у некоторых больных интенсивная репликация ВИЧ сопровождается увеличением вилочковой железы — видимо, для удовлетворения растущей потребности в Т-лимфоцитах — а с подавлением репликации ВИЧ эта потребность возвращается к норме, и вилочковая железа уменьшается. Другие авторы сообщают, что ВИЧ способен заражать эпителиальные клетки вилочковой железы, а штаммы, использующие для проникновения в клетки рецептор CXCR4, могут заражать находящиеся в вилочковой железе незрелые Т-лимфоциты (182). Кроме того, у больных, не реагирующих на антиретровирусную терапию увеличением числа лимфоцитов CD4, находят явные признаки недостаточности Т-лимфопоэза в вилочковой железе (183).

Возможную роль в созревании Т-лимфоцитов в вилочковой железе и их последующей пролиферации в ответ на антигены приписывают ИЛ-7 (184–186). Уровень ИЛ-7 в крови ВИЧ-инфицированных часто повышен, особенно когда число лимфоцитов CD4 падает ниже 100 мкл^{-1} (187, 188), что свидетельствует об участии ИЛ-7 в патогенезе болезни. Текущие работы по назначению ИЛ-7 зараженным обезьянам и людям позволят уточнить применимость этого цитокина в лечении СПИДа.

Прогноз болезни

Скорость прогрессирования нелеченной ВИЧ-инфекции колеблется в широких пределах: у одних болезнь течет стремительно и приводит к оппортунистическим инфекциям и гибели в течение месяцев, тогда как другие дольше 15 лет остаются практически здоровыми. В целом, примерно у половины нелеченных больных за первые 10 лет болезни развивается СПИД. Замедленное прогрессирование инфекции (отсутствие СПИДа в первые 15 лет) наблюдается менее чем у 5% больных и свидетельствует о существовании определенных факторов, влияющих на прогноз болезни.

На практике скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции можно определить по снижению уровня циркулирующих лимфоцитов CD4 за некоторый срок, времени до падения уровня лимфоцитов CD4 ниже 200 мкл^{-1} и времени до развития оппортунистических инфекций и смерти. Прогноз болезни можно строить по ряду известных факторов как со стороны вируса, так и со стороны больного.

Очевидно, что на прогноз болезни влияет интенсивность репликации ВИЧ, что находит выражение в уровне виремии (189). Тем не менее, связь между интенсивностью репликации ВИЧ и скоростью прогрессирования болезни у разных групп пациентов довольно сложна и нелинейна. В частности, у женщин болезнь развивается с такой же скоростью, как у мужчин, несмотря на значительно меньшее содержание вируса (190). Иногда скорость прогрессирования болезни удается связать с особенностями вируса: например, у нескольких больных, заразившихся после переливания крови от одного и того же австралийского донора, развилась легкая форма болезни — как оказалось, заразивший их штамм был дефектен по белку Nef (191, 192). В других работах высказывалось предположение, что на ход болезни влияет последовательность длинных концевых повторов и белка Tat, но это осталось неподтвержденным (193, 194).

Изменения капсидных белков, придающих вирусу способность использовать рецепторы CXCR4 для проникновения внутрь клеток, существенно ускоряют течение болезни за счет неизвестного механизма (195).

Значение репликативной активности вируса для развития болезни подтверждается в условиях антиретровирусной терапии, когда появляются устойчивые мутантные штаммы. Мутации устойчивости к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (196, 197) и ингибиторам протеазы (198, 199) ослабляют репликативную активность ВИЧ и замедляют гибель лимфоцитов CD4. Вместе с тем, высказывалось мнение, что одной лишь сниженной скоростью репликации невозможно полностью объяснить динамику численности лимфоцитов, и что мутации, возможно, также ослабляют патогенность вируса (200, 201).

На интенсивность репликации ВИЧ влияют и наследственные особенности хозяина. К примеру у гетерозигот по делеции дельта-32 в гене CCR5 уменьшена выработка рецептора CCR5, снижена виремия и замедлено прогрессирование болезни (202). Сходным образом, замена аденина на гуанин в положении 2459 промотора гена CCR5 снижает виремию и скорость развития болезни (203), а в выделенных от таких больных лимфоцитах и клетках Лангерганса отмечается пониженная репликация ВИЧ (15, 204). Наличие гуанина в 28-м положении перед геном RANTES (лиганда CCR5) повышает экспрессию RANTES и замедляет гибель лимфоцитов CD4 (205). Полиморфизм в гене другого хемокинового рецептора, CCR2, приводящий к замене валина на изолейцин в положении 64, также тормозит развитие ВИЧ-инфекции (203). Причина такого эффекта остается непонятной, поскольку CCR2 непосредственно не задействован в патогенезе ВИЧ-инфекции, и одно из возможных объяснений видится в сцеплении этого полиморфизма с более значимыми генетическими изменениями. В отдельных группах больных гомозиготность по определенной мутации в интроне гена стромальноклеточного фактора 1, естественного лиганда для рецептора CXCR4, замедляла прогрессирование болезни (206), однако в других группах больных это не подтвердилось (203).

Скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции зависит и от факторов специфического иммунитета, например от определенных аллелей системы HLA (207, 208). Мутации ВИЧ, нарушающие связывание вирусных белков с молекулами HLA, способствуют уходу вируса от действия защитного иммунитета и более активной его репликации (209). Кроме того, гомозиготность по аллелям HLA (то есть наличие двух копий одного и того же аллеля) также предрасполагает к более тяжелому течению инфекции (210), поскольку ограничивает число возможных комбинаций HLA с вирусными пептидами для распознавания иммунными клетками. Даже замена всего одной аминокислоты во внеклеточной части молекулы HLA может ощутимо отразиться на ходе заболевания (211). Таким образом, тип и разнообразие молекул HLA у больного во многом влияет на прогрессирование инфекции.

Об особенностях неспецифического иммунитета, влияющих на развитие ВИЧ-инфекции, известно гораздо меньше, но имеющиеся сведения убеждают в том, что особенности эти есть. Неспецифический иммунитет первым отвечает на вторжение микроба в организм, противодействует репликации микроба и запускает специфический иммунный ответ. Сообщалось, что наличие иммуноглобулинового рецептора NK-клеток KIR 3DS1, активирующего NK-клетки в присутствии определенного варианта HLA-B (BW4-80ILE), замедляет течение ВИЧ-инфекции (212). Говорилось также, что сохранность плазмациитоидных дендритных клеток — основного поставщика альфа-интерферона — на поздней стадии ВИЧ-инфекции защищает от оппортунистических инфекций (88, 89).

Неспецифическая стимуляция иммунной системы напрямую связана с ВИЧ-инфекцией и тем выше, чем сильнее репликация вируса. Сывороточная концентрация бета-2 микроглобулина, ФНО и его рецепторов, неоптерина и растворимого CD25 (рецептора ИЛ-2) коррелирует с интенсивностью репликации ВИЧ и скоростью прогрессирования болезни (213). Сходным образом, экспрессия маркера активации CD38 на лимфоцитах CD8 коррелирует с уровнем виремии (105), а в некоторых работах — и со скоростью прогрессирования болезни (214, 215). То же касается экспрессии CD38 на лимфоцитах CD4 (216). Кроме того, экспрессия CD38 обратно пропорциональна увеличению числа лимфоцитов CD4 в ответ на антиретровирусную терапию (217). Данные популяционных исследований поддерживают модель, согласно которой репликация ВИЧ стимулирует иммунную систему, что способствует гибели лимфоцитов CD4 (218).

Наконец, возраст на момент заражения также отражается на ходе болезни. В крупных популяционных исследованиях, даже после стандартизации по уровню лимфоцитов CD4 и виремии, показано, что чем старше больной, тем хуже его прогноз (219). В недавних работах, сравнивавших ВИЧ-инфицированных с незараженными сверстниками, пришли к выводу, что влияние возраста обусловлено снижением численности девственных Т-лимфоцитов, размеров вилочковой железы и экспрессии CD28 у более старших больных (179).

Модель патогенеза иммунодефицита при ВИЧ-инфекции

Как показывает наш обзор, взаимодействия ВИЧ с человеческим организмом сложны и далеко не до конца поняты. Однако даже на основании имеющихся данных можно предложить модель патогенеза иммунодефицита при ВИЧ-

инфекции. Согласно этой модели, основные события разворачиваются в лимфоидных тканях, которые воспаляются, усиленно вырабатывают молекулы адгезии и привлекают циркулирующие лимфоциты, что часто выражается генерализованной лимфаденопатией. В лимфоидных тканях лимфоциты попадают под действие разнообразных молекул, в том числе токсичных продуктов репликации вируса (свободные оболочечные гликопротеины и регуляторные белки), цитокинов, вырабатываемых в ответ на вирус, и антигенных детерминант вируса, взаимодействующих с Т-клеточными рецепторами. Эти бесчисленные взаимодействия беспорядочно активируют лимфоциты CD4 и CD8, причем как специфическим, так и неспецифическим образом (то есть не обязательно через Т-клеточные рецепторы). Активированные антигенами, цитокинами и вирусными продуктами Т-лимфоциты вступают в митотический цикл. Результатом становится не только избыточная иммунная активация, но и чрезмерная клеточная гибель, поскольку даже во время нормального иммунного ответа многие из активированных лимфоцитов погибают.

Итак, сочетание нормальной и патологической активации лимфоцитов влечет за собой их ускоренную гибель, столь характерную для ВИЧ-инфекции. В начале болезни повышается численность лимфоцитов CD8 — вероятно потому, что эти клетки более устойчивы к цитопатическому действию реплицирующегося ВИЧ. Тем не менее, токсическое воздействие, которому постоянно подвергаются созревающие в лимфоидных тканях клетки, нарушает функционирование выживших лимфоцитов CD4 и CD8, в результате чего они уже не так бурно пролиферируют в ответ на связывание антигенов с Т-клеточными рецепторами и хуже уничтожают клетки-мишени. Нарушается иммунный ответ на условно-патогенные микроорганизмы. Со временем костный мозг и вилочковая железа перестают справляться с потребностями организма в иммунных клетках, и развивается тяжелый иммунодефицит. Согласно этой модели длительная репликация ВИЧ в организме вызывает тяжелые, необратимые нарушения иммунитета, на которые может положительно повлиять иммуносупрессивная терапия, что подтверждается предварительными данными (54, 122, 220). Модель также хорошо объясняет, почему поздно начатая антиретровирусная терапия зачастую менее эффективна, чем рассчитывали (221).

Литература

1. Msellati P, Dupon M, Morlat P, Lacoste D, Pellegrin JL, Dabis F. A cohort study of 89 HIV-1-infected adult patients contaminated by blood products: Bordeaux 1981-1989. Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECISA). *Aids* 1990; 4:1105-9.
2. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D, Hep-tonstall J, Ippolito G, Lot F, McKibben PS, Bell DM. A case-control study of HIV sero-conversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med* 1997; 337:1485-90.
3. Pedraza MA, del Romero J, Roldan F, Garcia S, Ayerbe MC, Noriega AR, Alcamí J. Heterosexual transmission of HIV-1 is associated with high plasma viral load levels and a

- positive viral isolation in the infected partner. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21:120-5.
4. Fideli US, Allen SA, Musonda R, Trask S, Hahn BH, Weiss H, Mulenga J, Kasolo F, Vermund SH, Aldrovandi GM. Virologic and immunologic determinants of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001; 17:901-10.
 5. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA, 3rd, Whitehouse J, Moye J, Jr., Reichelderfer P, Harris DR, Fowler MG, Mathieson BJ, Nemo GJ. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med* 1999; 341:385-93.
 6. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, Kornegay J, Jackson B, Moye J, Hanson C, Zorrilla C, Lew JF. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:394-402.
 7. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, McSherry GD, O'Sullivan MJ, Van Dyke RB, Jimenez E, Rouzioux C, Flynn PM, Sullivan JL. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335:1621-9.
 8. Kroner BL, Rosenberg PS, Aledort LM, Alvord WG, Goedert JJ. HIV-1 infection incidence among persons with hemophilia in the United States and western Europe, 1978-1990. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7:279-86.
 9. Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R, MacDonald ME, Stuhlmann H, Koup RA, Landau NR. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996; 86:367-77.
 10. Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Farber CM, Saragosti S, Lapoumeroulie C, Cognaux J, Forceille C, Muyltermans G, Verhofstede C, Burtonboy G, Georges M, Imai T, Rana S, Yi Y, Smyth RJ, Collman RG, Doms RW, Vassart G, Parmentier M. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996; 382:722-5.
 11. Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Smith MW, Allikmets R, Goedert JJ, Buchbinder SP, Vittinghoff E, Gomperts E, Donfield S, Vlahov D, Kaslow R, Saah A, Rinaldo C, Detels R, O'Brien SJ. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Hemophilia Growth and De-

velopment Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science* 1996; 273:1856-62.

12. Michael NL, Nelson JA, KewalRamani VN, Chang G, O'Brien SJ, Mascola JR, Volsky B, Louder M, White GC, 2nd, Littman DR, Swanstrom R, O'Brien TR. Exclusive and persistent use of the entry coreceptor CXCR4 by human immunodeficiency virus type 1 from a subject homozygous for CCR5 delta32. *J Virol* 1998; 72:6040-7.

13. Iversen AK, Christiansen CB, Attermann J, Eugen-Olsen J, Schulman S, Berntorp E, Ingerslev J, Fugger L, Scheibel E, Tengborn L, Gerstoft J, Dickmeiss E, Svejgaard A, Skinhoj P. Limited protective effect of the CCR5Delta32/CCR5Delta32 genotype on human immunodeficiency virus infection incidence in a cohort of patients with hemophilia and selection for genotypic X4 virus. *J Infect Dis* 2003; 187:215-25.

14. Naif HM, Cunningham AL, Alali M, Li S, Nasr N, Buhler MM, Schols D, de Clercq E, Stewart G. A human immunodeficiency virus type 1 isolate from an infected person homozygous for CCR5Delta32 exhibits dual tropism by infecting macrophages and MT2 cells via CXCR4. *J Virol* 2002; 76:3114-24.

15. Kawamura T, Gulden FO, Sugaya M, McNamara DT, Borris DL, Lederman MM, Orenstein JM, Zimmerman PA, Blauvelt A. R5 HIV productively infects Langerhans cells, and infection levels are regulated by compound CCR5 polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:8401-6.

16. Quillent C, Oberlin E, Braun J, Rousset D, Gonzalez-Canali G, Metais P, Montagnier L, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F, Beretta A. HIV-1-resistance phenotype conferred by combination of two separate inherited mutations of CCR5 gene. *Lancet* 1998; 351:14-8.

17. Salkowitz JR, Purvis SF, Meyerson H, Zimmerman P, O'Brien TR, Aledort L, Eyster ME, Hilgartner M, Kessler C, Konkle BA, White GC, 2nd, Goedert JJ, Lederman MM. Characterization of high-risk HIV-1 seronegative hemophiliacs. *Clin Immunol* 2001; 98:200-11.

18. Devito C, Hinkula J, Kaul R, Kimani J, Kiama P, Lopalco L, Barass C, Piconi S, Trabattoni D, Bwayo JJ, Plummer F, Clerici M, Broliden K. Cross-clade HIV-1-specific neutralizing IgA in mucosal and systemic compartments of HIV-1-exposed, persistently seronegative subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:413-20.

19. Bernard NF, Yannakis CM, Lee JS, Tsoukas CM. Human immunodeficiency virus (HIV)-specific cytotoxic T lymphocyte activity in HIV-exposed seronegative persons. *J Infect Dis* 1999; 179:538-47.

20. Rowland-Jones S, Sutton J, Ariyoshi K, Dong T, Gotch F, McAdam S, Whitby D, Sabally S, Gallimore A, Corrah T, et al. HIV-specific cytotoxic T-cells in HIV-exposed but uninfected Gambian women. *Nat Med* 1995; 1:59-64.

21. Koup RA, Safrit JT, Cao Y, Andrews CA, McLeod G, Borkowsky W, Farthing C, Ho DD. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol* 1994; 68:4650-5.
22. Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, Sasseville VG, Simon MA, Lifton MA, Racz P, Tenner-Racz K, Dalesandro M, Scallon BJ, Ghayeb J, Forman MA, Montefiori DC, Rieber EP, Letvin NL, Reimann KA. Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8+ lymphocytes. *Science* 1999; 283:857-60.
23. Borrow P, Lewicki H, Hahn BH, Shaw GM, Oldstone MB. Virus-specific CD8+ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 1994; 68:6103-10.
24. Jin X, Bauer DE, Tuttleton SE, Lewin S, Gettie A, Blanchard J, Irwin CE, Safrit JT, Mittler J, Weinberger L, Kostrikis LG, Zhang L, Perelson AS, Ho DD. Dramatic rise in plasma viremia after CD8(+) T cell depletion in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J Exp Med* 1999; 189:991-8.
25. Wei X, Decker JM, Wang S, Hui H, Kappes JC, Wu X, Salazar-Gonzalez JF, Salazar MG, Kilby JM, Saag MS, Komarova NL, Nowak MA, Hahn BH, Kwong PD, Shaw GM. Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature* 2003; 422:307-12.
26. Stevenson M. HIV-1 pathogenesis. *Nat Med* 2003; 9:853-60.
27. 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; 9:1551-60.
28. Unutmaz D, KewalRamani VN, Marmon S, Littman DR. Cytokine signals are sufficient for HIV-1 infection of resting human T lymphocytes. *J Exp Med* 1999; 189:1735-46.
29. Swingler S, Brichacek B, Jacque JM, Ulich C, Zhou J, Stevenson M. HIV-1 Nef intersects the macrophage CD40L signalling pathway to promote resting-cell infection. *Nature*. 2003 Jul 10;424(6945):213-9.
30. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, Carruth LM, Buck C, Chaisson RE, Quinn TC, Chadwick K, Margolick J, Brookmeyer R, Gallant J, Markowitz M, Ho DD, Richman DD, Siliciano RF. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 1997; 278:1295-300.
31. Chun TW, Carruth L, Finzi D, Shen X, DiGiuseppe JA, Taylor H, Hermankova M, Chadwick K, Margolick J, Quinn TC, Kuo YH, Brookmeyer R, Zeiger MA, Barditch-Crovo P, Siliciano RF. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature* 1997; 387:183-8.

32. Zhang Z, Schuler T, Zupancic M, Wietgreffe S, Staskus KA, Reimann KA, Reinhart TA, Rogan M, Cavert W, Miller CJ, Veazey RS, Notermans D, Little S, Danner SA, Richman DD, Havlir D, Wong J, Jordan HL, Schacker TW, Racz P, Tenner-Racz K, Letvin NL, Wolinsky S, Haase AT. Sexual transmission and propagation of SIV and HIV in resting and activated CD4+ T cells. *Science* 1999; 286:1353-7.
33. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, Carruth LM, Buck C, Chaisson RE, Quinn TC, Chadwick K, Margolick J, Brookmeyer R, Gallant J, Markowitz M, Ho DD, Richman DD, Siliciano RF. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science*. 1997 Nov 14;278(5341):1295-300.
34. Zhang H, Dornadula G, Beumont M, Livornese L, Jr., Van Uitert B, Henning K, Pomerantz RJ. Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1998; 339:1803-9.
35. Bagasra O, Farzadegan H, Seshamma T, Oakes JW, Saah A, Pomerantz RJ. Detection of HIV-1 proviral DNA in sperm from HIV-1-infected men. *Aids* 1994; 8:1669-74.
36. Harrold SM, Wang G, McMahon DK, Riddler SA, Mellors JW, Becker JT, Calderaro R, Reinhart TA, Achim CL, Wiley CA. Recovery of replication-competent HIV type 1-infected circulating monocytes from individuals receiving antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18:427-34.
37. Sonza S, Mutimer HP, Oelrichs R, Jardine D, Harvey K, Dunne A, Purcell DF, Birch C, Crowe SM. Monocytes harbour replication-competent, non-latent HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2001; 15:17-22.
38. Zhu T, Muthui D, Holte S, Nickle D, Feng F, Brodie S, Hwangbo Y, Mullins JI, Corey L. Evidence for human immunodeficiency virus type 1 replication in vivo in CD14(+) monocytes and its potential role as a source of virus in patients on highly active antiretroviral therapy. *J Virol* 2002; 76:707-16.
39. Brack-Werner R. Astrocytes: HIV cellular reservoirs and important participants in neuropathogenesis. *Aids* 1999; 13:1-22.
40. Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD, Jacobson J, Ross L, D'Agati VD, Klotman PE, Klotman ME. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med* 2001; 344:1979-84.
41. Strain MC, Gunthard HF, Havlir DV, Ignacio CC, Smith DM, Leigh-Brown AJ, Macaranas TR, Lam RY, Daly OA, Fischer M, Opravil M, Levine H, Bachelier L, Spina CA, Richman DD, Wong JK. Heterogeneous clearance rates of long-lived lymphocytes infected with HIV: intrinsic stability predicts lifelong persistence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:4819-24.

42. Kulkosky J, Nunnari G, Otero M, Calarota S, Dornadula G, Zhang H, Malin A, Sullivan J, Xu Y, DeSimone J, Babinchak T, Stern J, Cavert W, Haase A, Pomerantz RJ. Intensification and stimulation therapy for human immunodeficiency virus type 1 reservoirs in infected persons receiving virally suppressive highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2002; 186:1403-11.
43. Stellbrink HJ, van Lunzen J, Westby M, O'Sullivan E, Schneider C, Adam A, Weitner L, Kuhlmann B, Hoffmann C, Fenske S, Aries PS, Degen O, Eggers C, Petersen H, Haag F, Horst HA, Dalhoff K, Mocklinghoff C, Cammack N, Tenner-Racz K, Racz P. Effects of interleukin-2 plus highly active antiretroviral therapy on HIV-1 replication and proviral DNA (COSMIC trial). *Aids* 2002; 16:1479-87.
44. Fraser C, Ferguson NM, Ghani AC, Prins JM, Lange JM, Goudsmit J, Anderson RM, de Wolf F. Reduction of the HIV-1-infected T-cell reservoir by immune activation treatment is dose-dependent and restricted by the potency of antiretroviral drugs. *Aids* 2000; 14:659-69.
45. Pomerantz RJ. HIV-1 reservoirs. *Clin Lab Med* 2002; 22:651-80, vi.
46. Pomerantz RJ. Reservoirs, sanctuaries, and residual disease: the hiding spots of HIV-1. *HIV Clin Trials* 2003; 4:137-43.
47. Pomerantz RJ. HIV: cross-talk and viral reservoirs. *Nature* 2003; 424:136-7.
48. Sonza S, Crowe SM. Reservoirs for HIV infection and their persistence in the face of undetectable viral load. *AIDS Patient Care STDS* 2001; 15:511-8.
49. Masur H, Ognibene FP, Yarchoan R, Shelhamer JH, Baird BF, Travis W, Suffredini AF, Deyton L, Kovacs JA, Falloon J, et al. CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1989; 111:223-31.
50. Roederer M, Dubs JG, Anderson MT, Raju PA, Herzenberg LA. CD8 naive T cell counts decrease progressively in HIV-infected adults. *J Clin Invest* 1995; 95:2061-6.
51. Clerici M, Stocks NI, Zajac RA, Boswell RN, Lucey DR, Via CS, Shearer GM. Detection of three distinct patterns of T helper cell dysfunction in asymptomatic, human immunodeficiency virus-seropositive patients. Independence of CD4+ cell numbers and clinical staging. *J Clin Invest* 1989; 84:1892-9.
52. Sieg SF, Bazdar DA, Harding CV, Lederman MM. Differential expression of interleukin-2 and gamma interferon in human immunodeficiency virus disease. *J Virol* 2001; 75:9983-5.

53. Sieg SF, Harding CV, Lederman MM. HIV-1 infection impairs cell cycle progression of CD4(+) T cells without affecting early activation responses. *J Clin Invest* 2001; 108:757-64.
54. Sieg SF, Mitchem JB, Bazdar DA, Lederman MM. Close link between CD4+ and CD8+ T cell proliferation defects in patients with human immunodeficiency virus disease and relationship to extended periods of CD4+ lymphopenia. *J Infect Dis* 2002; 185:1401-16.
55. Margolick JB, Munoz A, Donnenberg AD, Park LP, Galai N, Giorgi JV, O'Gorman MR, Ferbas J. Failure of T-cell homeostasis preceding AIDS in HIV-1 infection. The Multicenter AIDS Cohort Study. *Nat Med* 1995; 1:674-80.
56. Rook AH, Manischewitz JF, Frederick WR, Epstein JS, Jackson L, Gelmann E, Steis R, Masur H, Quinnan GV, Jr. Deficient, HLA-restricted, cytomegalovirus-specific cytotoxic T cells and natural killer cells in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *J Infect Dis* 1985; 152:627-30.
57. Zhang D, Shankar P, Xu Z, Harnisch B, Chen G, Lange C, Lee SJ, Valdez H, Lederman MM, Lieberman J. Most antiviral CD8 T cells during chronic viral infection do not express high levels of perforin and are not directly cytotoxic. *Blood* 2003; 101:226-235.
58. Migueles SA, Laborico AC, Shupert WL, Sabbaghian MS, Rabin R, Hallahan CW, Van Baarle D, Kostense S, Miedema F, McLaughlin M, Ehler L, Metcalf J, Liu S, Connors M. HIV-specific CD8+ T cell proliferation is coupled to perforin expression and is maintained in nonprogressors. *Nat Immunol* 2002; 3:1061-8.
59. Shirai A, Cosentino M, Leitman-Klinman SF, Klinman DM. Human immunodeficiency virus infection induces both polyclonal and virus-specific B cell activation. *J Clin Invest* 1992; 89:561-6.
60. Nagase H, Agematsu K, Kitano K, Takamoto M, Okubo Y, Komiyama A, Sugane K. Mechanism of hypergammaglobulinemia by HIV infection: circulating memory B-cell reduction with plasmacytosis. *Clin Immunol* 2001; 100:250-9.
61. Martinez-Maza O, Crabb E, Mitsuyasu RT, Fahey JL, Giorgi JV. Infection with the human immunodeficiency virus (HIV) is associated with an in vivo increase in B lymphocyte activation and immaturity. *J Immunol* 1987; 138:3720-4.
62. Moir S, Malaspina A, Ogwaro KM, Donoghue ET, Hallahan CW, Ehler LA, Liu S, Adelsberger J, Lapointe R, Hwu P, Baseler M, Orenstein JM, Chun TW, Mican JA, Fauci AS. HIV-1 induces phenotypic and functional perturbations of B cells in chronically infected individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:10362-7.

63. Chretien P, Monier JC, Oksman F, San Marco M, Escande A, Goetz J, Cohen J, Baquey A, Humbel RL, Sibilia J. Autoantibodies and human immunodeficiency viruses infection: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:210-2.
64. Martinez-Maza O, Breen EC. B-cell activation and lymphoma in patients with HIV. *Curr Opin Oncol* 2002; 14:528-32.
65. Stohl W, Cheema GS, Briggs WS, Xu D, Sosnovtseva S, Roschke V, Ferrara DE, Labat K, Sattler FR, Pierangeli SS, Hilbert DM. B lymphocyte stimulator protein-associated increase in circulating autoantibody levels may require CD4+ T cells: lessons from HIV-infected patients. *Clin Immunol* 2002; 104:115-22.
66. Rodriguez B, Valdez H, Freimuth W, Butler T, Asaad R, Lederman MM. Plasma levels of B-lymphocyte stimulator increase with HIV disease progression. *Aids* 2003; 17:1983-5.
67. Conge AM, Tarte K, Reynes J, Segondy M, Gerfaux J, Zembala M, Vendrell JP. Impairment of B-lymphocyte differentiation induced by dual triggering of the B-cell antigen receptor and CD40 in advanced HIV-1-disease. *Aids* 1998; 12:1437-49.
68. Lane HC, Masur H, Edgar LC, Whalen G, Rook AH, Fauci AS. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309:453-8.
69. Pahwa SG, Quilop MT, Lange M, Pahwa RN, Grieco MH. Defective B-lymphocyte function in homosexual men in relation to the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 101:757-63.
70. Steinhoff MC, Auerbach BS, Nelson KE, Vlahov D, Becker RL, Graham NM, Schwartz DH, Lucas AH, Chaisson RE. Antibody responses to Haemophilus influenzae type B vaccines in men with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 325:1837-42.
71. Valdez H, Smith KY, Landay A, Connick E, Kuritzkes DR, Kessler H, Fox L, Spritzler J, Roe J, Lederman MB, Lederman HM, Evans TG, Heath-Chiozzi M, Lederman MM. Response to immunization with recall and neoantigens after prolonged administration of an HIV-1 protease inhibitor-containing regimen. ACTG 375 team. AIDS Clinical Trials Group. *Aids* 2000; 14:11-21.
72. Ballet JJ, Sulcebe G, Couderc LJ, Danon F, Rabian C, Lathrop M, Clauvel JP, Seligmann M. Impaired anti-pneumococcal antibody response in patients with AIDS-related persistent generalized lymphadenopathy. *Clin Exp Immunol* 1987; 68:479-87.
73. Bernstein LJ, Ochs HD, Wedgwood RJ, Rubinstein A. Defective humoral immunity in pediatric acquired immune deficiency syndrome. *J Pediatr* 1985; 107:352-7.

74. Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM, Dal Canto MC, Pezeshkpour GH, Yungbluth M, Janotta F, Aksamit A, Martin MA, Fauci AS. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. *Science* 1986; 233:1089-93.
75. Orenstein JM, Fox C, Wahl SM. Macrophages as a source of HIV during opportunistic infections. *Science* 1997; 276:1857-61.
76. Beschoner R. Human brain parenchymal microglia express CD14 and CD45 and are productively infected by HIV-1 in HIV-1 encephalitis. *Brain Pathol* 2003; 13:231; author reply 231-2.
77. Eilbott DJ, Peress N, Burger H, LaNeve D, Orenstein J, Gendelman HE, Seidman R, Weiser B. Human immunodeficiency virus type 1 in spinal cords of acquired immunodeficiency syndrome patients with myelopathy: expression and replication in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86:3337-41.
78. Blauvelt A, Clerici M, Lucey DR, Steinberg SM, Yarchoan R, Walker R, Shearer GM, Katz SI. Functional studies of epidermal Langerhans cells and blood monocytes in HIV-infected persons. *J Immunol* 1995; 154:3506-15.
79. Twigg HL, 3rd, Weissler JC, Yoffe B, Ball EJ, Lipscomb MF. Monocyte accessory cell function in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 59:436-48.
80. Biggs BA, Hewish M, Kent S, Hayes K, Crowe SM. HIV-1 infection of human macrophages impairs phagocytosis and killing of *Toxoplasma gondii*. *J Immunol* 1995; 154:6132-9.
81. Baldwin GC, Fleischmann J, Chung Y, Koyanagi Y, Chen IS, Golde DW. Human immunodeficiency virus causes mononuclear phagocyte dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87:3933-7.
82. Ennen J, Seipp I, Norley SG, Kurth R. Decreased accessory cell function of macrophages after infection with human immunodeficiency virus type 1 in vitro. *Eur J Immunol* 1990; 20:2451-6.
83. Grassi F, Hosmalin A, McIlroy D, Calvez V, Debre P, Autran B. Depletion in blood CD11c-positive dendritic cells from HIV-infected patients. *Aids* 1999; 13:759-66.
84. Macatonia SE, Lau R, Patterson S, Pinching AJ, Knight SC. Dendritic cell infection, depletion and dysfunction in HIV-infected individuals. *Immunology* 1990; 71:38-45.

85. Pacanowski J, Kahi S, Baillet M, Lebon P, Deveau C, Goujard C, Meyer L, Oksenhendler E, Sinet M, Hosmalin A. Reduced blood CD123+ (lymphoid) and CD11c+ (myeloid) dendritic cell numbers in primary HIV-1 infection. *Blood* 2001; 98:3016-21.
86. Donaghy H, Pozniak A, Gazzard B, Qazi N, Gilmour J, Gotch F, Patterson S. Loss of blood CD11c(+) myeloid and CD11c(-) plasmacytoid dendritic cells in patients with HIV-1 infection correlates with HIV-1 RNA virus load. *Blood* 2001; 98:2574-6.
87. Crespo L, Sanclimens G, Montaner B, Perez-Tomas R, Royo M, Pons M, Albericio F, Giralt E. Peptide dendrimers based on polyproline helices. *J Am Chem Soc* 2002; 124:8876-83.
88. Siegal FP, Lopez C, Fitzgerald PA, Shah K, Baron P, Leiderman IZ, Imperato D, Landesman S. Opportunistic infections in acquired immune deficiency syndrome result from synergistic defects of both the natural and adaptive components of cellular immunity. *J Clin Invest* 1986; 78:115-23.
89. Soumelis V, Scott I, Gheyas F, Bouhour D, Cozon G, Cotte L, Huang L, Levy JA, Liu YJ. Depletion of circulating natural type 1 interferon-producing cells in HIV-infected AIDS patients. *Blood* 2001; 98:906-12.
90. Rook AH, Masur H, Lane HC, Frederick W, Kasahara T, Macher AM, Djeu JY, Manischewitz JF, Jackson L, Fauci AS, Quinnan GV, Jr. Interleukin-2 enhances the depressed natural killer and cytomegalovirus-specific cytotoxic activities of lymphocytes from patients with the acquired immune deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1983; 72:398-403.
91. Lederman MM, Ratnoff OD, Scillian JJ, Jones PK, Schacter B. Impaired cell-mediated immunity in patients with classic hemophilia. *N Engl J Med* 1983; 308:79-83.
92. Katzman M, Lederman MM. Defective postbinding lysis underlies the impaired natural killer activity in factor VIII-treated, human T lymphotropic virus type III seropositive hemophiliacs. *J Clin Invest* 1986; 77:1057-62.
93. Lederman MM, Ratnoff OD, Schacter B, Shoger T. Impaired cell-mediated immunity in hemophilia. II. Persistence of subclinical immunodeficiency and enhancement of natural killer activity by lymphokines. *J Lab Clin Med* 1985; 106:197-204.
94. Martini F, Urso R, Gioia C, De Felici A, Narciso P, Amendola A, Paglia MG, Colizzi V, Poccia F. gammadelta T-cell anergy in human immunodeficiency virus-infected persons with opportunistic infections and recovery after highly active antiretroviral therapy. *Immunology* 2000; 100:481-6.
95. Wallace M, Scharko AM, Pauza CD, Fisch P, Imaoka K, Kawabata S, Fujihashi K, Kiyono H, Tanaka Y, Bloom BR, Malkovsky M. Functional gamma delta T-lymphocyte

defect associated with human immunodeficiency virus infections. *Mol Med* 1997; 3:60-71.

96. Chervenak KA, Lederman MM, Boom WH. Bacterial antigen activation of Vdelta1 and Vdelta2 gammadelta T cells of persons infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1997; 175:429-33.

97. Prince HE, Jensen ER. Three-color cytofluorometric analysis of CD8 cell subsets in HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4:1227-32.

98. Giorgi JV, Detels R. T-cell subset alterations in HIV-infected homosexual men: NIAID Multicenter AIDS cohort study. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 52:10-8.

99. Hazenberg MD, Stuart JW, Otto SA, Borleffs JC, Boucher CA, de Boer RJ, Miedema F, Hamann D. T-cell division in human immunodeficiency virus (HIV)-1 infection is mainly due to immune activation: a longitudinal analysis in patients before and during highly active antiretroviral therapy (HAART). *Blood* 2000; 95:249-55.

100. Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Sousa AE, Victorino RM, Paul WE. CD4+ T-cell depletion in HIV infection: are we closer to understanding the cause? *Nat Med* 2002; 8:319-23.

101. Sousa AE, Carneiro J, Meier-Schellersheim M, Grossman Z, Victorino RM. CD4 T cell depletion is linked directly to immune activation in the pathogenesis of HIV-1 and HIV-2 but only indirectly to the viral load. *J Immunol* 2002; 169:3400-6.

102. Giorgi JV, Liu Z, Hultin LE, Cumberland WG, Hennessey K, Detels R. Elevated levels of CD38+ CD8+ T cells in HIV infection add to the prognostic value of low CD4+ T cell levels: results of 6 years of follow-up. The Los Angeles Center, Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:904-12.

103. Lederman MM, Connick E, Landay A, Kuritzkes DR, Spritzler J, St Clair M, Kotzin BL, Fox L, Chiozzi MH, Leonard JM, Rousseau F, Wade M, Roe JD, Martinez A, Kessler H. Immunologic responses associated with 12 weeks of combination antiretroviral therapy consisting of zidovudine, lamivudine, and ritonavir: results of AIDS Clinical Trials Group Protocol 315. *J Infect Dis* 1998; 178:70-9.

104. Liu Z, Cumberland WG, Hultin LE, Kaplan AH, Detels R, Giorgi JV. CD8+ T-lymphocyte activation in HIV-1 disease reflects an aspect of pathogenesis distinct from viral burden and immunodeficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18:332-40.

105. Bouscarat F, Levacher-Clergeot M, Dazza MC, Strauss KW, Girard PM, Ruggeri C, Sinet M. Correlation of CD8 lymphocyte activation with cellular viremia and plasma HIV RNA levels in asymptomatic patients infected by human immunodeficiency virus type 1. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1996; 12:17-24.

106. Giorgi JV, Lyles RH, Matud JL, Yamashita TE, Mellors JW, Hultin LE, Jamieson BD, Margolick JB, Rinaldo CR, Jr., Phair JP, Detels R. Predictive value of immunologic and virologic markers after long or short duration of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:346-55.
107. Betts MR, Casazza JP, Koup RA. Monitoring HIV-specific CD8+ T cell responses by intracellular cytokine production. *Immunol Lett* 2001; 79:117-25.
108. Sachsenberg N, Perelson AS, Yerly S, Schockmel GA, Leduc D, Hirschel B, Perrin L. Turnover of CD4+ and CD8+ T lymphocytes in HIV-1 infection as measured by Ki-67 antigen. *J Exp Med* 1998; 187:1295-303.
109. Patki AH, Zielske SP, Sieg SF, Lederman MM. Preferential S phase entry and apoptosis of CD4(+) T lymphocytes of HIV-1-infected patients after in vitro cultivation. *Clin Immunol* 2000; 97:241-7.
110. Hellerstein M, Hanley MB, Cesar D, Siler S, Papageorgopoulos C, Wieder E, Schmidt D, Hoh R, Neese R, Macallan D, Deeks S, McCune JM. Directly measured kinetics of circulating T lymphocytes in normal and HIV-1-infected humans. *Nat Med* 1999; 5:83-9.
111. Dezube BJ, Lederman MM, Chapman B, Georges DL, Dogon AL, Mudido P, Reis-Lishing J, Cheng SL, Silberman SL, Crumpacker CS. The effect of tenidap on cytokines, acute-phase proteins, and virus load in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients: correlation between plasma HIV-1 RNA and proinflammatory cytokine levels. *J Infect Dis* 1997; 176:807-10.
112. Andersson J, Fehniger TE, Patterson BK, Pottage J, Agnoli M, Jones P, Behbahani H, Landay A. Early reduction of immune activation in lymphoid tissue following highly active HIV therapy. *AIDS*. 1998 Jul 30;12(11):F123-9.
113. Brazille P, Dereuddre-Bosquet N, Leport C, Clayette P, Boyer O, Vilde JL, Dormont D, Benveniste O. Decreases in plasma TNF-alpha level and IFN-gamma mRNA level in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and an increase in IL-2 mRNA level in PBMC are associated with effective highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Clin Exp Immunol* 2003; 131:304-11.
114. Evans TG, Bonne W, Soucier HR, Fitzgerald T, Gibbons DC, Reichman RC. Highly active antiretroviral therapy results in a decrease in CD8+ T cell activation and preferential reconstitution of the peripheral CD4+ T cell population with memory rather than naive cells. *Antiviral Res* 1998; 39:163-73.
115. Tilling R, Kinloch S, Goh LE, Cooper D, Perrin L, Lampe F, Zaunders J, Hoen B, Tsoukas C, Andersson J, Janossy G. Parallel decline of CD8+/CD38++ T cells and vi-

raemia in response to quadruple highly active antiretroviral therapy in primary HIV infection. *Aids* 2002; 16:589-96.

116. Bisset LR, Cone RW, Huber W, Battegay M, Vernazza PL, Weber R, Grob PJ, Opravil M. Highly active antiretroviral therapy during early HIV infection reverses T-cell activation and maturation abnormalities. Swiss HIV Cohort Study. *Aids* 1998; 12:2115-23.

117. Burgisser P, Hammann C, Kaufmann D, Battegay M, Rutschmann OT. Expression of CD28 and CD38 by CD8+ T lymphocytes in HIV-1 infection correlates with markers of disease severity and changes towards normalization under treatment. The Swiss HIV Cohort Study. *Clin Exp Immunol* 1999; 115:458-63.

118. Savarino A, Bensi T, Chiocchetti A, Bottarel F, Mesturini R, Ferrero E, Calosso L, Deaglio S, Ortolan E, Butto S, Cafaro A, Katada T, Ensoli B, Malavasi F, Dianzani U. Human CD38 interferes with HIV-1 fusion through a sequence homologous to the V3 loop of the viral envelope glycoprotein gp120. *Faseb J* 2003; 17:461-3.

119. Rey-Cuille MA, Berthier JL, Bomsel-Demontoy MC, Chaduc Y, Montagnier L, Hovanessian AG, Chakrabarti LA. Simian immunodeficiency virus replicates to high levels in sooty mangabeys without inducing disease. *J Virol* 1998; 72:3872-86.

120. Chakrabarti LA, Lewin SR, Zhang L, Gettie A, Luckay A, Martin LN, Skulsky E, Ho DD, Cheng-Mayer C, Marx PA. Normal T-cell turnover in sooty mangabeys harboring active simian immunodeficiency virus infection. *J Virol* 2000; 74:1209-23.

121. Silvestri G, Sodora DL, Koup RA, Paiardini M, O'Neil SP, McClure HM, Staprans SI, Feinberg MB. Nonpathogenic SIV infection of sooty mangabeys is characterized by limited bystander immunopathology despite chronic high-level viremia. *Immunity* 2003; 18:441-52.

122. Rizzardi GP, Harari A, Capiluppi B, Tambussi G, Ellefsen K, Ciuffreda D, Champagne P, Bart PA, Chave JP, Lazzarin A, Pantaleo G. Treatment of primary HIV-1 infection with cyclosporin A coupled with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Invest* 2002; 109:681-8.

123. Watkins BA, Buge S, Aldrich K, Davis AE, Robinson J, Reitz MS, Jr., Robert-Guroff M. Resistance of human immunodeficiency virus type 1 to neutralization by natural antisera occurs through single amino acid substitutions that cause changes in antibody binding at multiple sites. *J Virol* 1996; 70:8431-7.

124. Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya SK, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T cells. *Science* 1995; 270:1811-5.

125. Walker CM, Moody DJ, Stites DP, Levy JA. CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing virus replication. *Science* 1986; 234:1563-6.
126. Mackewicz CE, Blackbourn DJ, Levy JA. CD8+ T cells suppress human immunodeficiency virus replication by inhibiting viral transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:2308-12.
127. Barker E, Bossart KN, Levy JA. Primary CD8+ cells from HIV-infected individuals can suppress productive infection of macrophages independent of beta-chemokines. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:1725-9.
128. Moriuchi H, Moriuchi M, Combadiere C, Murphy PM, Fauci AS. CD8+ T-cell-derived soluble factor(s), but not beta-chemokines RANTES, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta, suppress HIV-1 replication in monocyte/macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:15341-5.
129. Chang TL, Francois F, Mosoian A, Klotman ME. CAF-Mediated Human Immunodeficiency Virus (HIV) Type 1 Transcriptional Inhibition Is Distinct from alpha-Defensin-1 HIV Inhibition. *J Virol* 2003; 77:6777-84.
130. Barker E, Mackewicz CE, Reyes-Teran G, Sato A, Stranford SA, Fujimura SH, Christopherson C, Chang SY, Levy JA. Virological and immunological features of long-term human immunodeficiency virus-infected individuals who have remained asymptomatic compared with those who have progressed to acquired immunodeficiency syndrome. *Blood* 1998; 92:3105-14.
131. Blackbourn DJ, Mackewicz CE, Barker E, Hunt TK, Herndier B, Haase AT, Levy JA. Suppression of HIV replication by lymphoid tissue CD8+ cells correlates with the clinical state of HIV-infected individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:13125-30.
132. Cao Y, Qin L, Zhang L, Safrit J, Ho DD. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1995; 332:201-8.
133. Mackewicz CE, Ortega HW, Levy JA. CD8+ cell anti-HIV activity correlates with the clinical state of the infected individual. *J Clin Invest* 1991; 87:1462-6.
134. Betts MR, Ambrozak DR, Douek DC, Bonhoeffer S, Brenchley JM, Casazza JP, Koup RA, Picker LJ. Analysis of total human immunodeficiency virus (HIV)-specific CD4(+) and CD8(+) T-cell responses: relationship to viral load in untreated HIV infection. *J Virol* 2001; 75:11983-91.
135. Chouquet C, Autran B, Gomard E, Bouley JM, Calvez V, Katlama C, Costagliola D, Riviere Y. Correlation between breadth of memory HIV-specific cytotoxic T cells, viral load and disease progression in HIV infection. *Aids* 2002; 16:2399-407.

136. Migueles SA, Connors M. Frequency and function of HIV-specific CD8(+) T cells. *Immunol Lett* 2001; 79:141-50.
137. Gea-Banacloche JC, Migueles SA, Martino L, Shupert WL, McNeil AC, Sabaghian MS, Ehler L, Prussin C, Stevens R, Lambert L, Altman J, Hallahan CW, de Quiros JC, Connors M. Maintenance of large numbers of virus-specific CD8+ T cells in HIV-infected progressors and long-term nonprogressors. *J Immunol* 2000; 165:1082-92.
138. Shankar P, Russo M, Harnisch B, Patterson M, Skolnik P, Lieberman J. Impaired function of circulating HIV-specific CD8(+) T cells in chronic human immunodeficiency virus infection. *Blood* 2000; 96:3094-101.
139. Phillips RE, Rowland-Jones S, Nixon DF, Gotch FM, Edwards JP, Ogunlesi AO, Elvin JG, Rothbard JA, Bangham CR, Rizza CR, et al. Human immunodeficiency virus genetic variation that can escape cytotoxic T cell recognition. *Nature* 1991; 354:453-9.
140. Price DA, Goulder PJ, Klenerman P, Sewell AK, Easterbrook PJ, Troop M, Bangham CR, Phillips RE. Positive selection of HIV-1 cytotoxic T lymphocyte escape variants during primary infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94:1890-5.
141. Zhang D, Shankar P, Xu Z, Harnisch B, Chen G, Lange C, Lee SJ, Valdez H, Lederman MM, Lieberman J. Most antiviral CD8 T cells during chronic viral infection do not express high levels of perforin and are not directly cytotoxic. *Blood*. 2003 Jan 1;101(1):226-35.
142. Appay V, Nixon DF, Donahoe SM, Gillespie GM, Dong T, King A, Ogg GS, Spiegel HM, Conlon C, Spina CA, Havlir DV, Richman DD, Waters A, Easterbrook P, McMichael AJ, Rowland-Jones SL. HIV-specific CD8(+) T cells produce antiviral cytokines but are impaired in cytolytic function. *J Exp Med* 2000; 192:63-75.
143. Trimble LA, Shankar P, Patterson M, Daily JP, Lieberman J. Human immunodeficiency virus-specific circulating CD8 T lymphocytes have down-modulated CD3zeta and CD28, key signaling molecules for T-cell activation. *J Virol* 2000; 74:7320-30.
144. Wahren B, Morfeldt-Mansson L, Biberfeld G, Moberg L, Sonnerborg A, Ljungman P, Werner A, Kurth R, Gallo R, Bolognesi D. Characteristics of the specific cell-mediated immune response in human immunodeficiency virus infection. *J Virol* 1987; 61:2017-23.
145. Krowka JF, Stites DP, Jain S, Steimer KS, George-Nascimento C, Gyenes A, Barr PJ, Hollander H, Moss AR, Homsy JM, et al. Lymphocyte proliferative responses to human immunodeficiency virus antigens in vitro. *J Clin Invest* 1989; 83:1198-203.
146. Pitcher CJ, Quittner C, Peterson DM, Connors M, Koup RA, Maino VC, Picker LJ. HIV-1-specific CD4+ T cells are detectable in most individuals with active HIV-1 infection, but decline with prolonged viral suppression. *Nat Med* 1999; 5:518-25.

147. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, Boswell SL, Sax PE, Kalams SA, Walker BD. Vigorous HIV-1-specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997; 278:1447-50.
148. Rosenberg ES, Altfeld M, Poon SH, Phillips MN, Wilkes BM, Eldridge RL, Robbins GK, D'Aquila RT, Goulder PJ, Walker BD. Immune control of HIV-1 after early treatment of acute infection. *Nature* 2000; 407:523-6.
149. McNeil AC, Shupert WL, Iyasere CA, Hallahan CW, Mican JA, Davey RT, Jr., Connors M. High-level HIV-1 viremia suppresses viral antigen-specific CD4(+) T cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:13878-83.
150. Palmer BE, Boritz E, Blyveis N, Wilson CC. Discordance between frequency of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-specific gamma interferon-producing CD4(+) T cells and HIV-1-specific lymphoproliferation in HIV-1-infected subjects with active viral replication. *J Virol* 2002; 76:5925-36.
151. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, Katlama C, Debre P, Leibowitch J. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease [see comments]. *Science*. 1997 Jul 4;277(5322):112-6.
152. Lange CG, Lederman MM, Madero JS, Medvik K, Asaad R, Pacheco C, Carranza C, Valdez H. Impact of suppression of viral replication by highly active antiretroviral therapy on immune function and phenotype in chronic HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:33-40.
153. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Okamoto Y, Casazza JP, Kuruppu J, Kunstman K, Wolinsky S, Grossman Z, Dybul M, Oxenius A, Price DA, Connors M, Koup RA. HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. *Nature* 2002; 417:95-8.
154. Mathur-Wagh U, Enlow RW, Spigland I, Winchester RJ, Sacks HS, Rorat E, Yancovitz SR, Klein MJ, William DC, Mildvan D. Longitudinal study of persistent generalised lymphadenopathy in homosexual men: relation to acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet* 1984; 1:1033-8.
155. Metroka CE, Cunningham-Rundles S, Pollack MS, Sonnabend JA, Davis JM, Gordon B, Fernandez RD, Mouradian J. Generalized lymphadenopathy in homosexual men. *Ann Intern Med* 1983; 99:585-91.
156. Nokta MA, Li XD, Nichols J, Pou A, Asmuth D, Pollard RB. Homeostasis of naive and memory T cell subpopulations in peripheral blood and lymphoid tissues in the context of human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 2001 May 1;183(9):1336-42.

157. Emilie D, Peuchmaur M, Maillot MC, Crevon MC, Brousse N, Delfraissy JF, Dormont J, Galanaud P. Production of interleukins in human immunodeficiency virus-1-replicating lymph nodes. *J Clin Invest* 1990; 86:148-59.
158. Galanaud P. The in vivo expression of cytokine genes in humans. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1994; 9:37-41.
159. Boyle MJ, Berger MF, Tschuchnigg M, Valentine JE, Kennedy BG, Divjak M, Cooper DA, Turner JJ, Penny R, Sewell WA. Increased expression of interferon-gamma in hyperplastic lymph nodes from HIV-infected patients. *Clin Exp Immunol* 1993; 92:100-5.
160. Trumpfheller C, Tenner-Racz K, Racz P, Fleischer B, Frosch S. Expression of macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha, MIP-1beta, and RANTES genes in lymph nodes from HIV+ individuals: correlation with a Th1-type cytokine response. *Clin Exp Immunol* 1998; 112:92-9.
161. Bucy RP, Hockett RD, Derdeyn CA, Saag MS, Squires K, Sillers M, Mitsuyasu RT, Kilby JM. Initial increase in blood CD4(+) lymphocytes after HIV antiretroviral therapy reflects redistribution from lymphoid tissues. *J Clin Invest* 1999; 103:1391-8.
162. Schacker TW, Nguyen PL, Beilman GJ, Wolinsky S, Larson M, Reilly C, Haase AT. Collagen deposition in HIV-1 infected lymphatic tissues and T cell homeostasis. *J Clin Invest* 2002; 110:1133-9.
163. Bolton DL, Hahn BI, Park EA, Lehnhoff LL, Hornung F, Lenardo MJ. Death of CD4(+) T-cell lines caused by human immunodeficiency virus type 1 does not depend on caspases or apoptosis. *J Virol* 2002; 76:5094-107.
164. Lenardo MJ, Angleman SB, Bounkeua V, Dimas J, Duvall MG, Graubard MB, Hornung F, Selkirk MC, Speirs CK, Trageser C, Orenstein JO, Bolton DL. Cytopathic killing of peripheral blood CD4(+) T lymphocytes by human immunodeficiency virus type 1 appears necrotic rather than apoptotic and does not require env. *J Virol* 2002; 76:5082-93.
165. Wolthers KC, Bea G, Wisman A, Otto SA, de Roda Husman AM, Schaft N, de Wolf F, Goudsmit J, Coutinho RA, van der Zee AG, Meyaard L, Miedema F. T cell telomere length in HIV-1 infection: no evidence for increased CD4+ T cell turnover. *Science* 1996; 274:1543-7.
166. Hellerstein MK, McCune JM. T cell turnover in HIV-1 disease. *Immunity* 1997; 7:583-9.
167. Mohri H, Perelson AS, Tung K, Ribeiro RM, Ramratnam B, Markowitz M, Kost R, Hurley A, Weinberger L, Cesar D, Hellerstein MK, Ho DD. Increased turnover of T

lymphocytes in HIV-1 infection and its reduction by antiretroviral therapy. *J Exp Med* 2001; 194:1277-87.

168. Lempicki RA, Kovacs JA, Baseler MW, Adelsberger JW, Dewar RL, Natarajan V, Bosche MC, Metcalf JA, Stevens RA, Lambert LA, Alvord WG, Polis MA, Davey RT, Dimitrov DS, Lane HC. Impact of HIV-1 infection and highly active antiretroviral therapy on the kinetics of CD4+ and CD8+ T cell turnover in HIV-infected patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:13778-83.

169. Kovacs JA, Lempicki RA, Sidorov IA, Adelsberger JW, Herpin B, Metcalf JA, Sereti I, Polis MA, Davey RT, Tavel J, Falloon J, Stevens R, Lambert L, Dewar R, Schwartzentruber DJ, Anver MR, Baseler MW, Masur H, Dimitrov DS, Lane HC. Identification of dynamically distinct subpopulations of T lymphocytes that are differentially affected by HIV. *J Exp Med* 2001; 194:1731-41.

170. Meyaard L, Otto SA, Jonker RR, Mijster MJ, Keet RP, Miedema F. Programmed death of T cells in HIV-1 infection. *Science* 1992; 257:217-9.

171. Pitcher CJ, Quittner C, Peterson DM, Connors M, Koup RA, Maino VC, Picker LJ. HIV-1-specific CD4+ T cells are detectable in most individuals with active HIV-1 infection, but decline with prolonged viral suppression. *Nat Med.* 1999 May;5(5):518-25.

172. Stanley SK, Kessler SW, Justement JS, Schnittman SM, Greenhouse JJ, Brown CC, Musongela L, Musey K, Kapita B, Fauci AS. CD34+ bone marrow cells are infected with HIV in a subset of seropositive individuals. *J Immunol* 1992; 149:689-97.

173. Marandin A, Katz A, Oksenhendler E, Tulliez M, Picard F, Vainchenker W, Louache F. Loss of primitive hematopoietic progenitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1996; 88:4568-78.

174. Louache F, Henri A, Bettaieb A, Oksenhendler E, Raguin G, Tulliez M, Vainchenker W. Role of human immunodeficiency virus replication in defective in vitro growth of hematopoietic progenitors. *Blood* 1992; 80:2991-9.

175. Huang SS, Barbour JD, Deeks SG, Huang JS, Grant RM, Ng VL, McCune JM. Reversal of human immunodeficiency virus type 1-associated hematosuppression by effective antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30:504-10.

176. Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, Gage EA, Massey JM, Haynes BF, Polis MA, Haase AT, Feinberg MB, Sullivan JL, Jamieson BD, Zack JA, Picker LJ, Koup RA. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature* 1998; 396:690-5.

177. Douek DC, Koup RA. Evidence for thymic function in the elderly. *Vaccine* 2000; 18:1638-41.

178. McCune JM, Loftus R, Schmidt DK, Carroll P, Webster D, Swor-Yim LB, Francis IR, Gross BH, Grant RM. High prevalence of thymic tissue in adults with human immunodeficiency virus-1 infection. *J Clin Invest* 1998; 101:2301-8.
179. Kalayjian RC, Landay A, Pollard RB, Taub DD, Gross BH, Francis IR, Sevin A, Pu M, Spritzler J, Chernoff M, Namkung A, Fox L, Martinez A, Waterman K, Fiscus SA, Sha B, Johnson D, Slater S, Rousseau F, Lederman MM. Age-related immune dysfunction in health and in human immunodeficiency virus (HIV) disease: association of age and HIV infection with naive CD8+ cell depletion, reduced expression of CD28 on CD8+ cells, and reduced thymic volumes. *J Infect Dis* 2003; 187:1924-33.
180. Zhang L, Lewin SR, Markowitz M, Lin HH, Skulsky E, Karanicolas R, He Y, Jin X, Tuttleton S, Vesanen M, Spiegel H, Kost R, van Lunzen J, Stellbrink HJ, Wolinsky S, Borkowsky W, Palumbo P, Kostrikis LG, Ho DD. Measuring recent thymic emigrants in blood of normal and HIV-1-infected individuals before and after effective therapy. *J Exp Med* 1999; 190:725-32.
181. Smith KY, Valdez H, Landay A, Spritzler J, Kessler HA, Connick E, Kuritzkes D, Gross B, Francis I, McCune JM, Lederman MM. Thymic size and lymphocyte restoration in patients with human immunodeficiency virus infection after 48 weeks of zidovudine, lamivudine, and ritonavir therapy. *J Infect Dis* 2000; 181:141-7.
182. Berkowitz RD, Alexander S, Bare C, Linnquist-Stepps V, Bogan M, Moreno ME, Gibson L, Wieder ED, Kosek J, Stoddart CA, McCune JM. CCR5- and CXCR4-utilizing strains of human immunodeficiency virus type 1 exhibit differential tropism and pathogenesis in vivo. *J Virol* 1998; 72:10108-17.
183. Teixeira L, Valdez H, McCune JM, Koup RA, Badley AD, Hellerstein MK, Napolitano LA, Douek DC, Mbisa G, Deeks S, Harris JM, Barbour JD, Gross BH, Francis IR, Halvorsen R, Asaad R, Lederman MM. Poor CD4 T cell restoration after suppression of HIV-1 replication may reflect lower thymic function. *Aids* 2001; 15:1749-56.
184. Fabbi M, Groh V, Strominger JL. IL-7 induces proliferation of CD3-/low CD4-CD8- human thymocyte precursors by an IL-2 independent pathway. *Int Immunol* 1992; 4:1-5.
185. Murray R, Suda T, Wrighton N, Lee F, Zlotnik A. IL-7 is a growth and maintenance factor for mature and immature thymocyte subsets. *Int Immunol* 1989; 1:526-31.
186. Vissinga CS, Fatur-Saunders DJ, Takei F. Dual role of IL-7 in the growth and differentiation of immature thymocytes. *Exp Hematol* 1992; 20:998-1003.
187. Napolitano LA, Grant RM, Deeks SG, Schmidt D, De Rosa SC, Herzenberg LA, Herndier BG, Andersson J, McCune JM. Increased production of IL-7 accompanies HIV-1-mediated T-cell depletion: implications for T-cell homeostasis. *Nat Med* 2001; 7:73-9.

188. Fry TJ, Connick E, Falloon J, Lederman MM, Liewehr DJ, Spritzler J, Steinberg SM, Wood LV, Yarchoan R, Zuckerman J, Landay A, Mackall CL. A potential role for interleukin-7 in T-cell homeostasis. *Blood* 2001; 97:2983-90.
189. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, Jr., Todd JA, Hoo BS, Kokka RP, Gupta P. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; 122:573-9.
190. Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, Quinn TC. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med* 2001; 344:720-5.
191. Learmont J, Tindall B, Evans L, Cunningham A, Cunningham P, Wells J, Penny R, Kaldor J, Cooper DA. Long-term symptomless HIV-1 infection in recipients of blood products from a single donor. *Lancet* 1992; 340:863-7.
192. Gurusinghe AD, Land SA, Birch C, McGavin C, Hooker DJ, Tachedjian G, Doherty R, Deacon NJ. Reverse transcriptase mutations in sequential HIV-1 isolates in a patient with AIDS. *J Med Virol* 1995; 46:238-43.
193. Quinones-Mateu ME, Mas A, Lain de Lera T, Soriano V, Alcamí J, Lederman MM, Domingo E. LTR and tat variability of HIV-1 isolates from patients with divergent rates of disease progression. *Virus Res* 1998; 57:11-20.
194. Zhang L, Huang Y, Yuan H, Chen BK, Ip J, Ho DD. Genotypic and phenotypic characterization of long terminal repeat sequences from long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 1997; 71:5608-13.
195. Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, Choe S, Landau NR. Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1--infected individuals. *J Exp Med* 1997; 185:621-8.
196. Back NK, Nijhuis M, Keulen W, Boucher CA, Oude Essink BO, van Kuilenburg AB, van Gennip AH, Berkhout B. Reduced replication of 3TC-resistant HIV-1 variants in primary cells due to a processivity defect of the reverse transcriptase enzyme. *Embo J* 1996; 15:4040-9.
197. Sharma PL, Crumpacker CS. Attenuated replication of human immunodeficiency virus type 1 with a didanosine-selected reverse transcriptase mutation. *J Virol* 1997; 71:8846-51.
198. Croteau G, Doyon L, Thibeault D, McKercher G, Pilote L, Lamarre D. Impaired fitness of human immunodeficiency virus type 1 variants with high-level resistance to protease inhibitors. *J Virol* 1997; 71:1089-96.

199. Kuroda MJ, el-Farrash MA, Choudhury S, Harada S. Impaired infectivity of HIV-1 after a single point mutation in the POL gene to escape the effect of a protease inhibitor in vitro. *Virology* 1995; 210:212-6.
200. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, Hoh R, Hayden M, Barbour JD, Hellmann NS, Petropoulos CJ, McCune JM, Hellerstein MK, Grant RM. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001; 344:472-80.
201. Deeks SG, Hoh R, Grant RM, Wrin T, Barbour JD, Narvaez A, Cesar D, Abe K, Hanley MB, Hellmann NS, Petropoulos CJ, McCune JM, Hellerstein MK. CD4+ T cell kinetics and activation in human immunodeficiency virus-infected patients who remain viremic despite long-term treatment with protease inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 2002; 185:315-23.
202. Huang Y, Paxton WA, Wolinsky SM, Neumann AU, Zhang L, He T, Kang S, Ceradini D, Jin Z, Yazdanbakhsh K, Kunstman K, Erickson D, Dragon E, Landau NR, Phair J, Ho DD, Koup RA. The role of a mutant CCR5 allele in HIV-1 transmission and disease progression. *Nat Med* 1996; 2:1240-3.
203. Ioannidis JP, Rosenberg PS, Goedert JJ, Ashton LJ, Benfield TL, Buchbinder SP, Coutinho RA, Eugen-Olsen J, Gallart T, Katzenstein TL, Kostrikis LG, Kuipers H, Louie LG, Mallal SA, Margolick JB, Martinez OP, Meyer L, Michael NL, Operskalski E, Pantaleo G, Rizzardì GP, Schuitemaker H, Sheppard HW, Stewart GJ, Theodorou ID, Ullum H, Vicenzi E, Vlahov D, Wilkinson D, Workman C, Zagury JF, O'Brien TR. Effects of CCR5-Delta32, CCR2-64I, and SDF-1 3'A alleles on HIV-1 disease progression: An international meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2001; 135:782-95.
204. Salkowitz JR, Bruse SE, Meyerson H, Valdez H, Mosier DE, Harding CV, Zimmerman PA, Lederman MM. CCR5 promoter polymorphism determines macrophage CCR5 density and magnitude of HIV-1 propagation in vitro. *Clin Immunol* 2003; 108:234-40.
205. Liu H, Chao D, Nakayama EE, Taguchi H, Goto M, Xin X, Takamatsu JK, Saito H, Ishikawa Y, Akaza T, Juji T, Takebe Y, Ohishi T, Fukutake K, Maruyama Y, Yashiki S, Sonoda S, Nakamura T, Nagai Y, Iwamoto A, Shioda T. Polymorphism in RANTES chemokine promoter affects HIV-1 disease progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:4581-5.
206. Winkler C, Modi W, Smith MW, Nelson GW, Wu X, Carrington M, Dean M, Honjo T, Tashiro K, Yabe D, Buchbinder S, Vittinghoff E, Goedert JJ, O'Brien TR, Jacobson LP, Detels R, Donfield S, Willoughby A, Gomperts E, Vlahov D, Phair J, O'Brien SJ. Genetic restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant. ALIVE Study, Hemophilia Growth and Development Study (HGDS), Multicenter AIDS Cohort Study (MACS), Multicenter Hemophilia Cohort Study (MHCS), San Francisco City Cohort (SFCC). *Science* 1998; 279:389-93.

207. Carrington M, O'Brien SJ. The influence of HLA genotype on AIDS. *Annu Rev Med* 2003; 54:535-51.
208. Kaslow RA, Carrington M, Apple R, Park L, Munoz A, Saah AJ, Goedert JJ, Winkler C, O'Brien SJ, Rinaldo C, Detels R, Blattner W, Phair J, Erlich H, Mann DL. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* 1996; 2:405-11.
209. Mallal SA, Moore CB, Carvalho F, Patterson A, Liu C, Goodridge D, Sayer D, James I, John M. HIV adaptation to HLA-restricted immune responses-Implications for vaccine design and evaluation. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 10-14, 2003; Boston, MA. Abstract 327.
210. Carrington M, Nelson GW, Martin MP, Kissner T, Vlahov D, Goedert JJ, Kaslow R, Buchbinder S, Hoots K, O'Brien SJ. HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. *Science* 1999; 283:1748-52.
211. Gao X, Nelson GW, Karacki P, Martin MP, Phair J, Kaslow R, Goedert JJ, Buchbinder S, Hoots K, Vlahov D, O'Brien SJ, Carrington M. Effect of a single amino acid change in MHC class I molecules on the rate of progression to AIDS. *N Engl J Med* 2001; 344:1668-75.
212. Martin MP, Gao X, Lee JH, Nelson GW, Detels R, Goedert JJ, Buchbinder S, Hoots K, Vlahov D, Trowsdale J, Wilson M, O'Brien SJ, Carrington M. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. *Nat Genet* 2002; 31:429-34.
213. Fahey JL, Taylor JM, Detels R, Hofmann B, Melmed R, Nishanian P, Giorgi JV. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1990; 322:166-72.
214. Liu Z, Cumberland WG, Hultin LE, Prince HE, Detels R, Giorgi JV. Elevated CD38 antigen expression on CD8+ T cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the Multicenter AIDS Cohort Study than CD4+ cell count, soluble immune activation markers, or combinations of HLA-DR and CD38 expression. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 16:83-92.
215. Giorgi JV, Liu Z, Hultin LE, Cumberland WG, Hennessey K, Detels R. Elevated levels of CD38+ CD8+ T cells in HIV infection add to the prognostic value of low CD4+ T cell levels: results of 6 years of follow-up. The Los Angeles Center, Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993 Aug;6(8):904-12.
216. Carbone J, Gil J, Benito JM, Navarro J, Munoz-Fernandez A, Bartolome J, Zabay JM, Lopez F, Fernandez-Cruz E. Increased levels of activated subsets of CD4 T cells add

to the prognostic value of low CD4 T cell counts in a cohort of HIV-infected drug users. *Aids* 2000; 14:2823-9.

217. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Brecht B, Hagos E, Lampiris H, Deeks SG. T cell activation is associated with lower CD4+ T cell gains in human immunodeficiency virus-infected patients with sustained viral suppression during antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2003; 187:1534-43.

218. Lederman MM, Kalish LA, Asmuth D, Fiebig E, Mileno M, Busch MP. 'Modeling' relationships among HIV-1 replication, immune activation and CD4+ T-cell losses using adjusted correlative analyses. *Aids* 2000; 14:951-8.

219. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, Costagliola D, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Reiss P, Lundgren JD, Justice AC, Staszewski S, Leport C, Hogg RS, Sabin CA, Gill MJ, Salzberger B, Sterne JA. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360:119-29.

220. Lange CG, Lederman MM, Medvik K, Asaad R, Wild M, Kalayjian R, Valdez H. Nadir CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. *Aids* 2003; 17:2015-23.

221. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, Costagliola D, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Reiss P, Lundgren JD, Justice AC, Staszewski S, Leport C, Hogg RS, Sabin CA, Gill MJ, Salzberger B, Sterne JA; ART Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002 Jul 13;360(9327):119-29. Erratum in: *Lancet* 2002 Oct 12;360(9340):1178.