Патогенез ВИЧ-инфекции: 25 лет открытий и загадок

Jay A. Levy

AIDS 2009, **23**:147–160

Введение

В 1981 г. в США и других странах появились сообщения о новом синдроме иммунодефицита.[1] Его проявлениями были редкие инфекции и опухоли, такие как пневмоцистная пневмония и саркома Капоши. Этот синдром, получивший название синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), характеризовался выраженным снижением числа лимфоцитов CD4, усиленной пролиферацией В-лимфоцитов и гипергаммаглобулинемией. Последние два обстоятельства позволили предположить активацию иммунной системы, которая впоследствии была признана основным звеном патогенеза СПИДа. После этого ученые стали уделять больше внимания роли хронического воспаления в патогенезе онкологических, сердечно-сосудистых и других заболеваний, часто встречающихся у больных СПИДом. Через 2 года после открытия СПИДа было установлено, что его причина — ретровирус из семейства лентивирусов, получивший название вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).[2-4] Уже первые наблюдения показали, что вирус передается половым путем, при переливании крови и ее компонентов, а также от матери ребенку.[5] Хотя эти пути заражения ВИЧ по-прежнему остаются ведущими, благодаря современным мерам профилактики риск передачи вируса от матери ребенку и заражения при переливании крови и ее компонентов удалось существенно снизить. Вскоре после открытия вируса его геном был полностью расшифрован, и начались поиски путей профилактики и лечения ВИЧ-инфекции, в частности работа над созданием вакцины.

За последние 10 лет были созданы эффективные противовирусные препараты, направленные на главные ферменты ВИЧ (обратную транскриптазу, протеазу и интегразу), а также препятствующие его слиянию с мембраной клетки-хозяина.[6] На эти препараты ВИЧ-инфицированными возлагаются большие надежды, и сегодня важнейшая задача заключается в обеспечении доступа к ним в странах с нехваткой ресурсов. Длительное лечение сталкивается с немалыми трудностями, связанными с побочными эффектами и развитием лекарственной устойчивости.[6] Необходимы новые препараты, которые могли бы не только сдерживать ВИЧ-инфекцию, но и излечивать ее. Создание эффективной вакцины против ВИЧ позволило бы остановить развитие эпидемии ВИЧ-инфекции.

В этой статье приводится обзор открытий в патогенезе ВИЧ-инфекции, сделанных за последние 25 лет. Недавно вышла монография, в которой эти вопросы рассматриваются более подробно,[7] поэтому на некоторых темах мы остановимся очень кратко. Основное внимание мы уделим недавним открытиям, которые расширили наши знания о ВИЧ и патогенезе вызванной им инфекции. Кроме того, будут рассмотрены вопросы, ответы на которые еще только предстоит найти.

Характеристика ВИЧ

Генетические разновидности ВИЧ

На сегодняшний день описано два типа вируса: ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Внутри ВИЧ-1 выделяют три группы: M, N, O, а внутри группы M — 9 подтипов. Внутри ВИЧ-2 выделяют восемь групп. Геномы ВИЧ-1 и ВИЧ-2 отличаются друг от друга более чем на 30 %, тогда как геномы подтипов ВИЧ-1 — всего лишь на 15—20 %. Основные

School of Medicine, University of California, San Francisco, California, USA.
© 2009 Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins

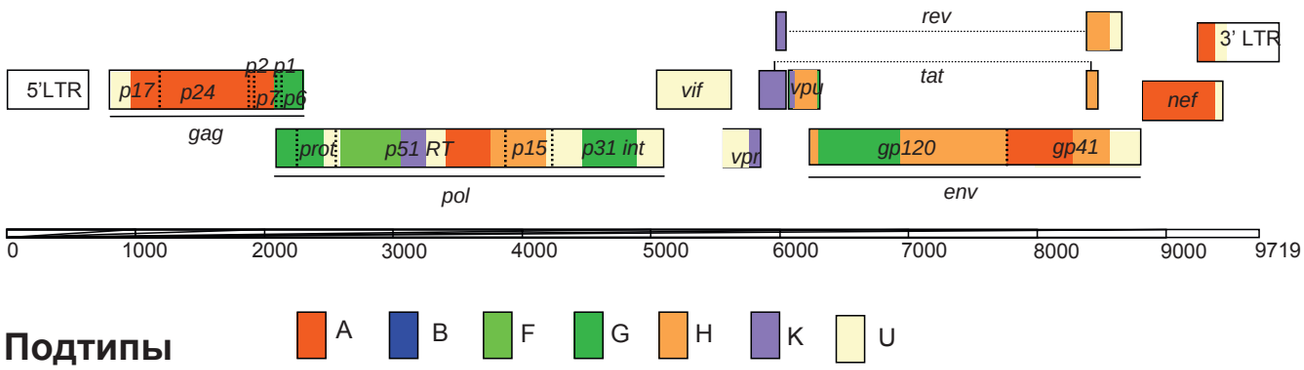

Рис. 1. Рекомбинантный вирус CRF 18_cpx. Геном этого сложного вируса содержит фрагменты генома семи разных подтипов ВИЧ-1: A, B, F, G, H, K и U. U обозначает фрагменты генома, видовая принадлежность которых не установлена (рисунок предоставлен Rafael Najera). 5′LTR — 5′ длинный концевой повтор, 3′LTR — 3′ длинный концевой повтор.

различия касаются генов, кодирующих белки внешней оболочки вируса. Девять подтипов ВИЧ-1 названы буквами латинского алфавита: A, B, C, D, F, G, H, J, K. Выявленные поначалу подтипы E и I впоследствии были признаны рекомбинантными вирусами.[8-10] В эту же категорию может попасть и подтип G.[11] Большинство случаев ВИЧ-инфекции вызвано вирусами из группы M, около 100 000 случаев — из группы O. Случаев инфекции, вызванной вирусами группы N, описано очень мало. ВИЧ-2, открытый через 2 года после ВИЧ-1,[12] отличается от него на 40 % и имеет 8 групп. Большинство случаев инфекции ВИЧ-2 вызвано вирусами групп A и B. ВИЧ-2 встречается преимущественно в Африке, тогда как ВИЧ-1 и его подтипы распространены по всему миру.[13]

Большинство случаев ВИЧ-1-инфекции вызваны подтипом C. Возможно, это связано с тем, что по сравнению с другими для подтипа C характерна более высокая концентрация вируса в плазме крови и секретах половых путей.[14] Кроме того, у подтипа C имеется три участка связывания с фактором NFκB по сравнению с одним или двумя у других подтипов.[15] Благодаря этим участкам во время активации иммунной системы цитокины, такие как фактор некроза опухолей-α, усиливают репродукцию вируса.

Важным открытием последнего десятилетия стали рекомбинантные вирусы, которые возникают благодаря смешению генов, принадлежащих вирусам из разных групп и подтипов (рис. 1). Образование рекомбинантных вирусов между ВИЧ-1 и ВИЧ-2, по-видимому, невозможно, из-за особенностей структуры РНК.[16] Как правило, рекомбинантные вирусы образуются в результате суперинфекции или одновременного заражения двумя и более вирусами разных подтипов на ранних стадиях инфекции, до развития хронической стадии (в этой стадии число лимфоцитов CD4 снижается, что создает относительную устойчивость к суперинфекции). Суперинфекция — нередкое явление для вирусных инфекций,[17] неудивительно, что она встречается у ВИЧ-инфицированных с бессимптомным течением инфекции.[18] Таким образом, у одного больного может протекать «несколько» ВИЧ-инфекций. В результате вирусной рекомбинации между вирусами разных подтипов могут возникать новые штаммы, устойчивые к противовирусным препаратам или иммунному ответу.[19] Суперинфекция чаще встречается на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, чем во время хронической стадии.[20]

Общие свойства ВИЧ

ВИЧ-1 и ВИЧ-2 относятся к ретровирусам, они имеют структурные и дополнительные гены. Последние определяют их способность к репликации и патогенные свойства, которые различаются у разных групп и подтипов. Например, вирусы группы M размножаются в 100 раз активнее, чем вирусы группы O или ВИЧ-2.[21] Кроме того, прогрессирование инфекции, вызванной подтипом A, происходит медленнее, чем вызванной другими подтипами.[22] ВИЧ-2 менее вирулентен и менее патогенен. Инфекция, вызванная этим вирусом, протекает бессимптомно, ее течение напоминает инфекцию, вызванную вирусом иммунодефицита обезьян, поражающим воротничковых мангобеев и зеленых мартышек.[23] Скорее всего, это связано с меньшей активацией иммунной системы (см. далее). Кроме того, ВИЧ-2 реплицируется менее активно, поэтому его концентрация в биологических жидкостях ниже и, следовательно, инфицированные им менее заразны, чем инфицированные ВИЧ-1.[24]

Показано, что вирус неоднороден даже у одного больного: поселяясь в разных тканях и органах — в крови, лимфоидной ткани, слизистой оболочке ротовой полости, в ЦНС, ЖКТ и т.д., ВИЧ будет изменяться независимо, образуя так называемые псевдовиды.[25-27] Благодаря новым высокотехнологичным методам, таким как пиросеквенирование, выявлять генетическую неоднородность ВИЧ стало легче.[28]

Тропность к определенному типу клеток

Тропность ВИЧ к клеткам макрофагального ряда и Т-лимфоцитам обусловлена тем, что для внедрения в клетку вирус использует корецептор (роль которого выполняют рецепторы хемокинов) и молекулу CD4. ВИЧ, тропный к макрофагам, использует для внедрения в клетку рецептор хемокинов CCR5, такой вирус называют вирусом R5. ВИЧ, тропный к Т-лимфоцитам, использует рецептор CXCR4, такой вирус называют вирусом X4.[29] Цитопатическое действие более выражено у вируса X4, чем у R5. Исторически эти разновидности называли штаммами, образующими и не образующими

синцитий соответственно.[30] Больные, у которых имеется определенная мутация рецептора CCR5, устойчивы к вирусу R5, но чувствительны к вирусу X4. Ряд других рецепторов хемокинов также может выступать в качестве корецепторов для ВИЧ-1 или ВИЧ-2, например CCR3, CCR2b и др., однако они не играют ведущей роли в заражении.[24,29,31] Помимо CD4 в роли первичного рецептора ВИЧ в толстой кишке, влагалище и мозге может выступать галактозилцерамид.[32-34] Кроме того, ВИЧ в комплексе с антителами может проникать в Т-лимфоциты, макрофаги и другие клетки, имеющие Fc-рецептор или рецепторы компонентов комплемента.[35,36]

За последние 10 лет найдено множество различных белков организма человека, участвующих в процессе заражения ВИЧ. Среди них наиболее важную роль играют лектины типа С, особенно белок DC-SIGN (молекула адгезии дендритных клеток), интегрины и молекулы межклеточной адгезии.[37,38] Недавно было показано, что $\alpha 4\beta 7$-интегрин является рецептором ВИЧ на CD4-лимфоцитах памяти.[39] Это может объяснить исчезновение этих клеток из ЖКТ на ранних стадиях инфекции.

ВИЧ-инфекция

Заражение

Заражение ВИЧ зависит от разновидности вируса, его концентрации и индивидуальной восприимчивости организма на клеточном и иммунном уровне. Недавнее исследование показало, что изначально большинство больных заражаются одним штаммом ВИЧ.[40] Теоретически это дает возможность вмешаться в течение некоторого времени после заражения и предотвратить развитие инфекции с помощью вакцин или лекарственных средств. Нужно отметить, что в большинстве вирусных инфекций основное значение в распространении инфекции имеет сам вирус. В случае же ВИЧ, благодаря внедрению вируса в геном клеток организма хозяина, непосредственную роль в распространении инфекции играют зараженные клетки.[41] Они могут передавать ВИЧ как клеткам иммунной системы (Т-лимфоцитам, макрофагам и дендритным клеткам), так и клеткам слизистой оболочки влагалища и прямой кишки (рис. 2).[42,43] Важное значение в передаче ВИЧ имеет тот факт, что вирус в больших количествах содержится в сперме и отделяемом влагалища, а это нередко (но не всегда) сочетается с высокой концентрацией вируса в плазме крови.[44] Чаще всего это отмечается либо в лихорадочной фазе ВИЧ-инфекции, либо на поздних стадиях инфекции, когда развивается СПИД. Риск заражения в эти периоды увеличивается более чем в 20 раз.[45]

Заболевания, передающиеся половым путем, повышают риск заражения ВИЧ, поскольку они увеличивают как концентрацию ВИЧ, так и число зараженных им клеток в сперме и отделяемом из влагалища.[46] Риск заражения выше у необрезанных мужчин[47] и ниже — у обрезанных.[48] Возможно, это связано с тем, что в крайней плоти содержится большое количество дендритных клеток, которые являются мишенью для ВИЧ.[49] Кроме того, воспаление крайней плоти — баланопостит — привлекает еще больше клеток иммунной системы, что также увеличивает вероятность заражения ВИЧ при вагинальных, анальных и оральных половых сношениях.

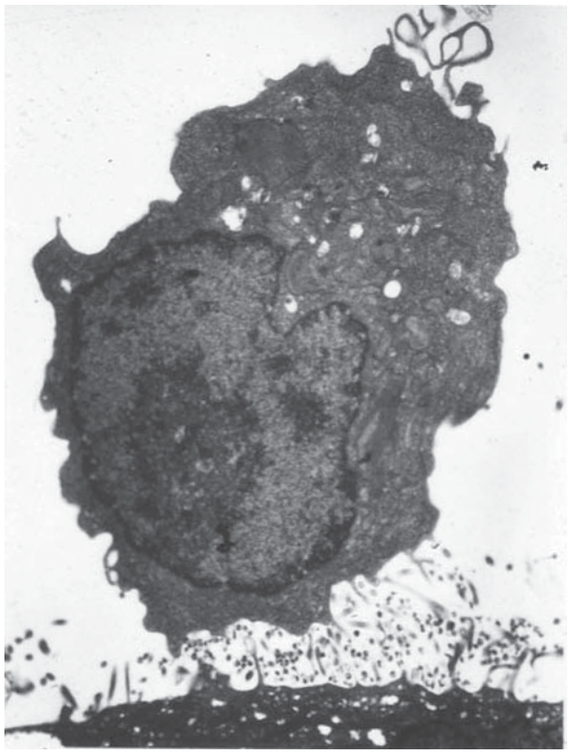

Рис. 2. Взаимодействие макрофага, зараженного ВИЧ, с клеткой эпителия шейки матки. Небольшие темные точки в пространстве между клетками — частицы ВИЧ (воспроизведено с разрешения David Phillips[7]).

Опыты на животных с использованием вируса иммунодефицита обезьян показали, что при попадании во влагалище вирус внедряется через слизистую оболочку шейки матки.[50] В течение 2 дней вирус распространяется в шейке матки и вместе с дендритными клетками и лимфоцитами CD4 попадает в регионарные лимфатические узлы, а затем и в кровоток. По-видимому, заражение женщин происходит преимущественно при попадании инфицированной спермы через канал шейки матки в полость тела матки. Исходя из этого, предполагают, что влагалищные диафрагмы и шеечные колпачки будут предотвращать заражение ВИЧ. Однако в большинстве исследований эти методы использовали в сочетании с мужскими презервативами, поэтому сделать выводы об их эффективности невозможно.[51] Описаны ВИЧ-инфицированные с необыкновенно высокой концентрацией вируса в сперме.[52] В ряде случаев фрагменты кислой фосфатазы, присутствующие в сперме, могут преципитировать с образованием фибриллярных структур, которые способствуют прикреплению ВИЧ к клеткам и увеличивают вероятность заражения.[53]

Начальные этапы заражения

Заражение ВИЧ начинается с прикрепления вируса к одному из его рецепторов с последующим связыванием с корецепторами и молекулами адгезии. Затем, за счет связывания вирусного белка gp41 с гликолипидным клеточным рецептором, оболочка ВИЧ и клеточная мембрана сливаются, вирусный капсид попадает внутрь клетки. Обратная транскриптаза ВИЧ превращает вирусную РНК в ДНК, а вирусная интеграза встраивает ее в геном пораженной клетки.[54] Так зараженная клетка становится источником новых вирусных частиц. Цитокины, образующиеся на начальных этапах, привлекают

в очаг инфекции еще больше клеток иммунной системы,[55] тем самым способствуя их заражению и распространению вируса, а не его элиминации.[56]

Показано, что ВИЧ может заражать не только клетки иммунной системы, но и неиммунные клетки, например, в ЦНС, толстой кишке, почках, предстательной железе.[7] Это необходимо учитывать при разработке новых методов лечения ВИЧ-инфекции. Более того, ВИЧ может заражать даже покоящиеся лимфоциты CD4 и для этого достаточно сравнительно небольших количеств вируса.[57] Это объясняет, почему ВИЧ обнаруживается даже в незрелых лимфоцитах CD4.[58]

Развитие инфекции можно предотвратить на разных этапах: на этапе внедрения в клетку, до или после обратной транскрипции вирусной РНК и после интеграции в геном зараженной клетки. В последнем случае развивается носительство или бессимптомная инфекция (см. далее). Интеграция вируса в геном клетки и дальнейшее развитие инфекции не происходят, если клетка не становится активной в течение нескольких дней после проникновения вируса.[54]

Роль подтипов ВИЧ в развитии инфекции

Показано, что первый на ранних стадиях ВИЧ-инфекции в крови больных обнаруживается вирус R5,[59] а на более поздних стадиях — вирус X4. Хотя особенности вируса R5, такие как быстрое размножение с образованием большого количества вирусных частиц и цитопатическое действие, благоприятствуют ему на ранних стадиях инфекции, он сохраняется и на поздних стадиях ВИЧ-инфекции: его выявляют почти у 50 % больных СПИДом.[60] По одной из версий, заражение вызывает вирус R5, который быстро превращается в вирус R5/X4, обладающий двойной тропностью, а затем уже в вирус X4.[61] За смену тропности и переключение с одного корецептора на другой отвечают перестройки в гене, кодирующем белки внешней оболочки.[62] Согласно другой теории, вирусы R5 и X4 инфицируют организм одновременно, но сначала развивается инфекция, вызванная вирусом R5, а затем происходит реактивация вируса X4. Однако, что именно вызывает реактивацию вируса X4 и то, как ему удается избежать иммунного ответа, не совсем ясно.[7]

Ниже перечислены факторы, обеспечивающие преобладание вируса R5 в начале и в разгаре ВИЧ-инфекции.

- Большое число клеток-мишеней: вирус R5 заражает CCR5+ Т-лимфоциты (CD4), которые активны благодаря развитию иммунного ответа.
- Вирус R5 более эффективно, чем вирус X4, заражает неактивные клетки.
- Вирус R5 может заражать макрофаги и дендритные клетки.
- При репликации вируса R5 образуется больше дочерних вирусных частиц.
- Вирус R5 преимущественно заражает CCR5+ Т-лимфоциты в ЖКТ.
- Вирус R5 хуже распознается иммунной системой (например, цитотоксическими Т-лимфоцитами).

Хроническая и поздняя стадии ВИЧ-инфекции

Примерно через 6 мес. после заражения у большинства больных развивается бессимптомная фаза заболевания, во время которой концентрация вирусной РНК в плазме крови опускается ниже 20 000 копий/мл. Это связано с активацией врожденного и адаптивного звеньев иммунной системы и развитием антивирусного ответа, в котором принимают участие маннозасвязывающий белок, белки системы комплемента, антитела к ВИЧ, NK-лимфоциты, Т-лимфоциты и другие факторы. У некоторых больных вирусная РНК в плазме крови вообще не определяется, что указывает на высокоэффективный ответ иммунной системы.[63] Во время бессимптомной стадии вирус продолжает размножаться в лимфатических узлах и других тканях, но не столь активно, как на начальной стадии, что, по-видимому, связано с антивирусным ответом иммунной системы.

Через 10 лет после заражения примерно у 50 % больных, не получавших терапии, начинают проявляться симптомы ВИЧ-инфекции, включая снижение числа лимфоцитов CD4 < 350/мкл[64] и специфичного иммунного ответа на ВИЧ со стороны лимфоцитов CD4 и CD8. Прогрессирование ВИЧ-инфекции отражает разрушение лимфоидной ткани.[65] Как отмечалось выше, в это время у больных появляется вирус X4 либо сохраняется вирус R5. Как правило, в развитых странах антиретровирусную терапию начинают после развития вышеупомянутых симптомов ВИЧ-инфекции.

Бессимптомное носительство ВИЧ

У некоторых больных происходит заражение, однако вирус не размножается. Это зависит от того, в каком месте генома интегрировался ВИЧ, а также от действия факторов, изменяющих его экспрессию, например от метилирования вирусной ДНК либо недостаточной экспрессии вирусных белков Tat или Rev.[58] Кроме того, ряд клеточных белков, таких как гистондеацетилаза, YY1 и CAF, а также внутриклеточные антивирусные факторы (см. ниже) могут угнетать экспрессию ВИЧ.[66-68] Хотя *in vitro* некоторые вещества способны вызывать размножение такого неактивного ВИЧ, клинические исследования не подтвердили их эффективности.[69]

Факторы, определяющие течение ВИЧ-инфекции

Скорость снижения числа лимфоцитов CD4

Снижение числа лимфоцитов CD4 — основная причина развития оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований у ВИЧ-инфицированных. Причины снижения числа лимфоцитов CD4 перечислены в табл. 1.

На репродукцию ВИЧ и гибель лимфоцитов CD4 могут оказывать влияние некоторые цитокины (например, фактор некроза опухолей-α) и вирусные белки (например, Tat, Nef, Vpr, Vpu). Нарушение клеточного метаболизма и целостности клеточной мембраны, вызванное ВИЧ, может стать причиной непосредственной гибели (некроза) лимфоцитов CD4. Гибель лимфоцитов CD4 путем апоптоза происходит либо непосредственно в ре-

Таблица 1. Факторы, обусловливающие снижение числа и нарушение функции лимфоцитов CD4 при ВИЧ-инфекции

Прямое цитопатическое действие ВИЧ на лимфоциты CD4 и их предшественники
Изменение проницаемости мембраны лимфоцитов CD4 под действием ВИЧ, повышение хрупкости лимфоцитов CD4
Индукция апоптоза в результате активации иммунной системы
Угнетение костного мозга (стволовых клеток и стромы)
Цитотоксичность, опосредованная цитокинами
Разрушение лимфоидной ткани (например, тимуса) и снижение образования новых клеток
Цитотоксическое действие лимфоцитов CD8, лимфоцитов CD4 и NK-лимфоцитов против лимфоцитов CD4
Аутоантитела к лимфоцитам CD4

зультате заражения клетки вирусом, либо в результате активации иммунной системы. Недавно было показано, что еще одним механизмом гибели лимфоцитов CD4, зараженных ВИЧ, может быть аутофагия.[70] Кроме того, цитотоксические Т-лимфоциты (лимфоциты CD8) могут проявлять активность против нормальных лимфоцитов CD4.[71] Наконец, снижение числа лимфоцитов CD4 в периферической крови также связано с нарушением их созревания в тимусе.[72]

Основным проявлением острой стадии ВИЧ-инфекции является гибель большинства CD4-клеток памяти в ЖКТ.[73] Эти клетки, находящиеся в лимфоидной ткани слизистой оболочки, играют важную роль в развитии иммунного ответа организмом. Нарушение барьерной функции ЖКТ и проникновение бактерий в ткани приводят к воспалению и способствуют снижению числа лимфоцитов CD4,[74] однако, насколько велик вклад этого процесса, еще предстоит выяснить.

Активация иммунной системы

Одним из наиболее важных аспектов патогенеза ВИЧ-инфекции является хроническая активация иммунной системы.[75-78] Чрезмерная активация иммунной системы сопровождается синтезом провоспалительных цитокинов (например, фактора некроза опухолей-α), что приводит к усиленной репродукции ВИЧ и гибели лимфоцитов CD4 и CD8 путем апоптоза и других механизмов, включая, предположительно, усиленное старение клеток.[80] В пользу этой теории говорит отсутствие хронической активации иммунной системы у больных с длительным сроком выживания и благоприятным течением ВИЧ-инфекции (что, вероятно, отражает низкую вирусную нагрузку) и у воротничковых мангобеев, инфицированных непатогенным вирусом иммунодефицита обезьян.[81,82]

Важную роль в патогенезе ВИЧ-инфекции может играть провоспалительный цитокин ИЛ-17, который вырабатывается особой подгруппой лимфоцитов CD4. Эти клетки участвуют в иммунном ответе на бактериальные и грибковые инфекции. Число этих клеток снижается при ВИЧ-инфекции, но не при непатогенной инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита обезьян.[83] Играют ли эти клетки роль в хронической активации иммунной системы, еще предстоит выяснить.

В последнее время большая роль в хронической активации иммунной системы отводится интерферону-α, который вырабатывается плазмацитоподобными дендритными клетками.[84] У воротничковых мангобеев, зараженных вирусом иммунодефицита обезьян, снижена продукция интерферона-α этими клетками, что сочетается со снижением активации иммунной системы.[85] Возможно, в этом участвуют и другие факторы: активация регуляторных Т-лимфоцитов, повышение экспрессии молекулы PD-1, отсутствие проникновения бактерий из просвета ЖКТ и снижение экспрессии комплекса CD3—антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцитов под действием вирусного белка Nef.[82] Баланс факторов, стимулирующих или подавляющих активацию иммунной системы, определяет течение ВИЧ-инфекции (см. «Заключение»).

Другие факторы, влияющие на течение ВИЧ-инфекции

Инфекции могут ускорять (например, герпесвирусы) или замедлять (например, вирус гепатита С) прогрессирование ВИЧ-инфекции.[86] Различные варианты генов главного комплекса гистосовместимости (HLA) также могут влиять на силу иммунного ответа при ВИЧ-инфекции (табл. 2).[87]

Различия в экспрессии рецепторов хемокинов (например, CCR5), хемокинов или цитокинов также влияют на прогрессирование ВИЧ-инфекции (табл. 3) (см. также http://www.hiv-pharmacogenomics.org). Гомозиготное носительство определенных аллелей гена *MBL2*, сопровождающееся снижением концентрации и изменением структуры маннозасвязывающего белка, увеличивает риск заражения ВИЧ и скорость развития СПИДа.[88,89] Недавно было показано, что апопротеин Е4 также ускоряет прогрессирование ВИЧ-инфекции.[90]

Внутриклеточные факторы

В последние годы большое внимание уделяется роли внутриклеточных механизмов, обеспечивающих устойчивость к ВИЧ. Изоформы цитозиндезаминазы APOBEC3G и APOBEC3F изменяют обратную транскрипцию вирусной РНК,[91] в результате чего образуется неактивная одноцепочечная ДНК, которая подвергается деградации в клетке. Вирусный белок Vif связывается с APOBEC3G и APOBEC3F и блокирует их активность, не давая им встраиваться в вирусные частицы.[91,92] Недавно было показано, что высокая экспрессия APOBEC3G и APOBEC3F сочетается с меньшей вирусной нагрузкой в начальной стадии ВИЧ-инфекции.[93] Более того, возможно, что эти белки обеспечивают устойчивость покоящихся лимфоцитов CD4 к заражению ВИЧ.[94]

Таблица 2. Связь вариантов HLA с прогрессированием ВИЧ-инфекции

Быстрое прогрессирование
Гомозиготы по HLA класса I, носители гаплотипов 8.1, 35.1, 44.2, A23, серотипа HLA-B7, B*08, гаплотипов A*01-B*08-DR3, B22, B*35-Px, DR3, DR11
Медленное прогрессирование
Серотип HLA-A2, B*27, B*51, B*57, B*1503, серотип DR13, гаплотип DRB1*13-, DQB1*06
Устойчивость к заражению ВИЧ
Серотипы A2, DR13

Воспроизведено с разрешения Mary Carrington.[7]

Таблица 3. Гены, влияющие на течение ВИЧ-инфекции

Ген	Генотип	Эффект
Клеточная мембрана		
CCR5	*+/Δ32*	Тормозит прогрессирование
CCR2b	*+/64I*	Тормозит прогрессирование
HLA		
KIR/HLA	*KIR3DL1/HLA-B*57*	Тормозит прогрессирование
KIR/HLA	*KIR3DS1/HLA-B Bw4-80Ile*	Тормозит прогрессирование
Цитокины		
IL-10	*–592A*	Ускоряет прогрессирование
IFN-γ	*–179G/T*	Ускоряет прогрессирование
IL-4	*IL-41-589T*	Тормозит прогрессирование
RANTES	При сочетании с гаплотипом *1.1C*	Ускоряет прогрессирование
RANTES	*–403A/–28G*	Тормозит прогрессирование
Прочие		
MBL	Гомозиготное носительство вариантных аллелей приводит к снижению уровня белка MBL	Ускоряет прогрессирование; более тяжелое течение ВИЧ-инфекции
APOBEC3G	*186R*	Ускоряет прогрессирование
TSG101	HapC	Ускоряет прогрессирование
TSG101	HapB	Тормозит прогрессирование

KIR — ингибирующий рецептор NK-лимфоцитов; IL — интерлейкин; IFN — интерферон; MBL — маннозасвязывающий белок; RANTES — цитокин RANTES (**R**egulated upon **A**ctivation, **N**ormal **T**-cell **E**xpressed, and **S**ecreted).
Более подробную информацию о влиянии генов на течение ВИЧ-инфекции можно найти на сайте: www.hiv-pharmacogenomics.org.

Еще один внутриклеточный фактор — TRIM5α — у человека предотвращает заражение некоторыми ретровирусами, а у обезьян — заражение ВИЧ. Этот фактор взаимодействует с вирусным капсидом и подавляет высвобождение вирусной РНК.[95] Возможно, что он также подавляет обратную транскрипцию.

Недавно было показано, что Vpu — белок ВИЧ — угнетает активность тетерина[96] и белка CAML[97], которые подавляют отпочковывание вируса от клеточной мембраны. Были найдены и другие клеточные белки, играющие роль в размножении ВИЧ, которые могут стать мишенями терапии, направленной против ВИЧ.[98-100]

Иммунный ответ на ВИЧ-инфекцию

Общие замечания

Выраженность иммунного ответа организма определяет течение ВИЧ-инфекции. Иммунную систему разделяют на врожденную и адаптивную: первая реагирует на появление патогенного микроорганизма в течение минут или часов, тогда как для второй требуется несколько дней или недель. Врожденная иммунная система распознает типичные для микроорганизмов структуры, такие как липополисахарид или двухцепочечная РНК, а не специфичные эпитопы, как это делает адаптивная иммунная система.[101] В обеих системах выделяют клеточное и гуморальное звенья.

Гуморальное звено

Врожденная иммунная система

Маннозасвязывающий белок и система комплемента — важные компоненты гуморального звена: они быстро инактивируют ВИЧ.[88,89,102,103] Другие белки, циркулирующие в плазме крови, также способны предотвращать развитие ВИЧ-инфекции.[104,105] Так называемые естественные IgM (т. е. антитела возникающие спонтанно, до встречи с антигеном) к белку Tat могут подавлять его активность,[106] а естественные IgM к лейкоцитам могут блокировать вхождение ВИЧ в клетку.[107]

Антитела к ВИЧ

Нейтрализующие антитела к поверхностным белкам ВИЧ gp120 и gp41 играют важную роль в адаптивном иммунном ответе. В ряде случаев антитела к поверхностным клеточным белкам (например, LFA, ICAM и белкам HLA) также способствуют нейтрализации вируса. На эффективность нейтрализации вируса специфичными антителами влияют различные, как генетически детерминированные, так и недетерминированные факторы: линейная последовательность и пространственная структура эпитопов, степень гликозилирования и стабильность поверхностных белков ВИЧ. Некоторые антитела взаимодействуют с олигоманозными гликанами в составе вирусного белка gp120, что делает этот белок потенциальным кандидатом для создания вакцины против ВИЧ.[110]

Было получено несколько человеческих моноклональных антител, распознающих вирусные белки gp120 или gp41. Эти антитела распознают эпитоп, сходный у разных групп и подгрупп ВИЧ-1 и ВИЧ-2.[111] Недавно был найден еще один эпитоп, обнажающийся после связывания gp120 с молекулой CD4. Были созданы препараты (растворимый CD4), которые позволяют раскрывать этот эпитоп для действия нейтрализующих антител к gp120. Эти антитела называют CDi-антитела (от англ. CD4-induced).[112,113]

Антитела, связавшиеся с зараженными ВИЧ клетками (например с gp120 или gp41), играют важную роль в уничтожении зараженных клеток путем антителозависимой клеточной цитотоксичности. В этом процессе участвуют NK-лимфоциты, несущие Fc-рецептор. Этот механизм уничтожения зараженных клеток работает у больных с бессимптомной ВИЧ-инфекцией, и его эффективность тесно связана с благоприятным течением заболевания.[114]

Антитела как стимуляторы ВИЧ-инфекции

Хотя нейтрализующие антитела к ВИЧ, несомненно, играют важную роль в борьбе с инфекцией, нужно помнить, что низкоаффинные антитела, которые не способны нейтрализовать вирус, но все же прикрепляются к его поверхности, могут, наоборот, помогать ВИЧ заражать Т-лимфоциты, макрофаги и другие клетки, имеющие Fc-рецептор или рецепторы к компонентам комплемента.[35,36] Появление таких антител может способствовать прогрессированию ВИЧ-инфекции.[115] Аутоантитела к кроветворным клеткам эритроцитарного, нейтрофильного или лимфоцитарного ряда могут играть такую же роль.[116]

Клеточный иммунитет

Дендритные клетки

Дендритные клетки важны для работы как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. Они презентируют антигены Т- и В-лимфоцитам, а также вырабатывают цитокины, усиливающие иммунный ответ.[117] Существуют разные типы дендритных клеток.[118] Среди дендритных клеток, циркулирующих в крови, выделяют плазмацитоподобные и миелоидные. Последние являются основными антигенпрезентирующими клетками крови.

Плазмацитоподобные дендритные клетки могут направлять иммунный ответ по типу Т-хелперов типа 1 или типа 2.[119] Они находятся в CD4-зоне лимфоидной ткани и, в небольшом количестве, в крови (2—8/мкл). После встречи с вирусом или другим патогенным микроорганизмом эти клетки являются основным источником интерферона-γ.[120] Они экспрессируют корецепторы ВИЧ (рецепторы хемокинов) и также могут поражаться ВИЧ, однако их чувствительность к заражению невелика.[121] Снижение числа плазмацитоподобных дендритных клеток коррелирует с развитием СПИДа.[121] Важно отметить, что у ВИЧ-инфицированных, у которых в течение длительного времени ВИЧ-инфекция не прогрессирует, число этих клеток больше, чем у здоровых лиц.[122] Более того, при острой стадии ВИЧ-инфекции вирусная нагрузка находится в обратной зависимости от числа плазмацитоподобных дендритных клеток.[123] У больных, у которых во время острой стадии ВИЧ-инфекции была низкая вирусная нагрузка и высокая концентрация плазмацитоподобных дендритных клеток, возможно длительное отсутствие прогрессирования заболевания.

Эти данные говорят о том, что плазмацитоподобные дендритные клетки и интерферон, который они вырабатывают, оказывают благоприятное действие на течение ВИЧ-инфекции. С другой стороны, показано, что нарастание числа плазмацитоподобных дендритных клеток и повышение синтеза интерферона на ранних стадиях ВИЧ-инфекции могут вести к развитию хронической активации иммунной системы.[84,124] Какое все-таки действие оказывают плазмацитоподобные дендритные клетки и повышенный уровень интерферона: положительное или отрицательное — еще предстоит выяснить.

Другие клетки врожденной иммунной системы

NK-лимфоциты играют важную роль в уничтожении клеток, зараженных ВИЧ. Цитокины, такие как интерфероны и ИЛ-12, стимулируют их. NK-лимфоциты уничтожают зараженные клетки, на поверхности которых отсутствуют молекулы HLA класса I. Активность NK-клеток может уменьшаться при взаимодействии определенных эпитопов молекул HLA с ингибирующими рецепторами NK-лимфоцитов. Усиление экспрессии этих рецепторов, которое отмечается во время виремии, вызванной ВИЧ, может приводить к угнетению функции NK-лимфоцитов.[125] При этом у больных с 3DL1-вариантом ингибирующего рецептора NK-клеток и HLA BW4-801 отмечается благоприятное течение ВИЧ-инфекции.[126] Другие клетки врожденной иммунной системы, участвующие в ответе на ВИЧ-инфекцию, это NKT-лимфоциты[127] и Т-лимфоциты γδ,[128] однако их роль до конца не изучена.

Лимфоциты CD4

Цитокины, которые вырабатывают лимфоциты CD4, — важнейший фактор, управляющий ответом В- и Т-лимфоцитов. Некоторые лимфоциты CD4 обладают цитотоксической активностью.[129] Лимфоциты CD4 особенно важны для нормальной функции лимфоцитов CD8. Традиционно лимфоциты CD4 разделяют на тип 1 и тип 2 в зависимости от цитокинов, которые они вырабатывают, однако нужно понимать, что это деление искусственное и в действительности их функции гораздо шире, а один ответ может переходить в другой.[87] Считается, что одновременная продукция Т-лимфоцитами ИЛ-2 и интерферона-γ усиливает иммунный ответ на ВИЧ.[87,130] Выработка цитокинов лимфоцитами CD4 во многом зависит от их взаимодействия с дендритными клетками. Выраженный специфичный ответ лимфоцитов CD4 на ВИЧ, как сам по себе, так и особенно в сочетании с выраженным ответом специфичных лимфоцитов CD8, говорит о хорошем прогнозе течения ВИЧ-инфекции.[131,132]

Лимфоциты CD8

Нецитотоксическое действие. Подобно дендритным клеткам, лимфоциты CD8 участвуют в работе как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. Нецитотоксическое антивирусное действие лимфоцитов CD8 осуществляется через новый, еще не до конца охарактеризованный фактор CAF, который блокирует транскрипцию ВИЧ без уничтожения зараженной клетки.[67] Этот механизм можно отнести к врожденной иммунной системе,[67] он отличается от традиционного цитотоксического ответа лимфоцитов CD8, которые убивают зараженные клетки, экспрессирующие на поверхности вирусные эпитопы. У больных с благоприятным течением ВИЧ-инфекции активность фактора CAF высокая. Снижение этой активности сопровождается возобновлением репродукции вируса и прогрессированием заболевания.[67] Этот антивирусный механизм также наблюдается при инфекциях, вызванных вирусом иммунодефицита обезьян, вирусом иммунодефицита кошек, а также рядом других вирусов, включая гепатиты В и С, цитомегаловирус и вирус простого герпеса.[67,133-135]

Цитотоксическое действие. Лимфоциты CD8 участвуют в адаптивном иммунном ответе и уничтожают зараженные вирусом клетки. Они обеспечивают сдерживание ВИЧ-инфекции в течение длительного времени. Лимфоциты CD8, специфичные к белку Gag, лучше всего отражают состояние клеточного иммунитета, специфичного к ВИЧ.[136,137] Наличие цитотоксических лимфоцитов у больных СПИДом поднимает вопрос о том, какова их роль в прогрессировании болезни. Разрушение зараженных лимфоцитов CD4 и антигенпрезентирующих клеток может наносить ущерб организму.[71] Кроме того, цитотоксические Т-лимфоциты могут сохранять специфичность к ВИЧ, но из-за недостатка перфоринов и других цитотоксических белков не могут уничтожать зараженные клетки.[138] В некоторых случаях возможно преждевременное старение клеток иммунной системы.[80] Есть сообщения, что снижение цитотоксического действия лимфоцитов CD8 связано с экспрессией белка запрограммированной клеточной

смерти — PD-1.[139] Если этот белок, являющийся членом семейства костимуляторных молекул CD28, взаимодействует с одним или двумя лигандами (PD-L1 и PD-L2) на поверхности клеток, то цитотоксическая активность Т-лимфоцитов блокируется. Если предотвратить или нарушить взаимодействие PD-1 с его лигандами, то эта активность восстанавливается.[139,140]

Устойчивость ВИЧ к иммунному ответу

ВИЧ обладает множеством механизмов, позволяющих ему ускользнуть от иммунного ответа. К ним относятся изменение вирусных белков и пептидов вследствие мутаций, нарушение презентации зараженными клетками и некорректная экспрессия вирусных пептидов антигенпрезентирующими клетками. Мутации, ведущие к изменению доминантных эпитопов играют роль в развитии устойчивости на ранних стадиях ВИЧ-инфекции.[141] При хронической инфекции этот механизм задействован реже, поскольку доминантные эпитопы, как правило, являются более стабильными.[142] Устойчивости к антивирусному фактору CAF не обнаружено.[67] Устойчивость к нейтрализующим антителам связана с возникновением мутаций в генах, кодирующих белки вирусной оболочки.

Регуляторные Т-лимфоциты

В патогенезе ВИЧ-инфекции большое внимание уделяется роли регуляторных Т-лимфоцитов. Этот подтип клеток можно идентифицировать по экспрессии ряда специфических белков и функциональным пробам (табл. 4).[143-145]

Эти клетки могут оказывать благоприятное действие в начале инфекции, уменьшая избыточную активацию иммунной системы, но они же могут пагубно влиять на более поздних стадиях, подавляя и без того ослабленный антивирусный ответ. Ранние эффекты регуляторных Т-лимфоцитов были подтверждены в моделях с использованием вируса иммунодефицита обезьян, поскольку там присутствует только ранний ответ регуляторных Т-лимфоцитов.[144,145] Кроме того, нужно учитывать возможный вклад подгруппы лимфоцитов CD8, обладающих регуляторными свойствами, в прогрессирование ВИЧ-инфекции.[146]

Таблица 4. Характеристики регуляторных Т-лимфоцитов

Фенотипические маркеры
CD25+
CTLA-4+
FoxP3+
GITR+
PD-1+
CD127 (IL-7R)–
CD27+
Функции
Снижение иммунного ответа
Снижение активации иммунной системы
Механизм действия
Межклеточные взаимодействия (например, выработка 2,3-диоксигеназы индоламинов или с участием белка GARP)
Продукция цитокинов (например, ИЛ-10 или трансформирующий фактор роста-β)
Разрушение клеток-мишеней

Сходные характеристики описаны и для лимфоцитов CD8, обладающих регуляторными свойствами.[146]

Длительное выживание при ВИЧ-инфекции и ее замедленное прогрессирование

При ВИЧ-инфекции, как и при многих других хронических вирусных инфекциях, существует небольшая группа больных (около 5 % всех ВИЧ-инфицированных), у которых заболевание не прогрессирует либо прогрессирует очень медленно. Даже спустя 10 лет (или, в некоторых случаях, более 30 лет) после заражения у этих лиц отсутствуют признаки ВИЧ-инфекции, а уровень лимфоцитов CD4 остается нормальным даже без антиретровирусной терапии. Это явление связано с различными факторами, среди которых мутации в геноме ВИЧ (например, приводящие к отсутствию белка Nef), особые аллельные варианты генов иммунной системы (в основном, HLA) зараженного организма и особенности клеточного иммунного ответа (NK-лимфоцитов и лимфоцитов CD8).

Ниже перечислены факторы, способствующие замедленному прогрессированию ВИЧ-инфекции.

- Вирус со сниженной способностью к размножению или ослабленный вирус (с мутантным геном *Nef*).
- Выраженный клеточный иммунный ответ против ВИЧ, в особенности цитотоксический и нецитотоксический ответ лимфоцитов CD8, который индуцирован цитокинами, вырабатываемыми Т-хелперами типа 1.
- Благоприятные варианты генов зараженного организма (мутации генов рецепторов ВИЧ, носительство аллелей HLA-B57 и HLA-B27 и др.) (см. табл. 3).
- Присутствие нейтрализующих антител, отсутствие слабых антител, способствующих заражению ВИЧ.
- Отсутствие одного аллеля гена *CCR5*.

Таким образом, если нет виремии, то нет и хронической активации иммунной системы. Как упоминалось выше, среди больных с медленным прогрессированием ВИЧ-инфекции есть подгруппа, у которой вирус в плазме крови вообще не определяется (< 50 копий/мл). Возможно, это связано с особыми, еще не найденными факторами или же просто с чрезвычайно сильным ответом иммунной системы (табл. 5).

Устойчивость к заражению ВИЧ

Еще одна интересная группа — это лица, которые часто подвергаются высокому риску заражения ВИЧ, но, тем не менее, не заражаются (см. табл. 5). В группу высокого риска входят лица, ведущие беспорядочную половую жизнь и не использующие презервативы, потребители инъекционных наркотиков, пациенты, которым проводят переливание крови и ее продуктов, а также дети, родившиеся от ВИЧ-инфицированных матерей, и медицинские работники при случайных уколах зараженными иглами или инструментами.[147] В ряде случаев отсутствие заражения ВИЧ связано с генетическими факторами. Например, если у человека отсутствует рецептор CCR5, то он не заразится вирусом R5.[148] Ряд аллелей генов HLA обеспечивает сильный иммунный ответ против ВИЧ со стороны лимфоцитов CD4[149], лимфоцитов CD8,[150] и NK-лимфоцитов (особенно в сочетании с соответствующим вариантом ингибирующего рецептора).[151,152] Помимо генетических факторов, описаны женщины, у которых нейтрализующие антитела к ВИЧ присутствовали в слизи канала шейки матки, но не в плазме крови (хотя это и не объясняет, почему они не заразились другими путями).[153,554] В защите от заражения ВИЧ также играет роль врожденная иммунная система, в т. ч. фактор CAF. Однако если в течение года не было повторного контакта с ВИЧ, то этот механизм теряет силу.[155]

Таблица 5. Характеристика лиц, устойчивых к заражению ВИЧ

Генетическая
Сниженная или отсутствующая экспрессия рецептора CCR5
Гены, связанные с аллелями A2 HLA класса I
Иммунная
Лимфоциты CD4, специфичные к ВИЧ
Лимфоциты CD8, специфичные к ВИЧ
Присутствие фактора CAF
Повышенная активность NK-лимфоцитов
Нейтрализующие антитела к клеточным белкам (например, HLA или CD4), не к белкам ВИЧ
Антитела класса IgA к CCR5 в слюне и секретах половых желез
Нейтрализующие антитела класса IgA к ВИЧ в секретах половых органов

Недавно было показано, что у устойчивых к заражению ВИЧ кенийских проституток в слизистой оболочке шейки матки повышена экспрессия 15 различных белков,[156] в т.ч. секреторного ингибитора лейкоцитарных протеаз — белка, который содержится в слюне и предотвращает заражение ВИЧ.[157]

Заключение

Спустя 25 лет, прошедших после открытия ВИЧ, мы достигли того момента, когда нам нужно сконцентрировать исследования на поиске новых способов противовирусной терапии, особенно иммунотерапии, которые позволят излечивать ВИЧ-инфекцию. И конечно же, необходима разработка новых эффективных вакцин против ВИЧ.

Новые методы, позволяющие исследовать не отдельные гены, а геном в целом, дают надежду на выявление новых мишеней для терапии.[98-100] Для полного устранения ВИЧ-инфекции необходимо избавиться от вируса во всех зараженных клетках, а не только в клетках иммунной системы.[158] В противном случае оставшиеся зараженные клетки служат постоянным источником для заражения новых клеток и поддержания инфекции. Добиться полного устранения вируса могла бы иммунотерапия, особенно начатая на ранних сроках, когда число зараженных клеток еще невелико. Однако проблема состоит в том, как выявить и уничтожить вирус в покоящихся клетках? Возможно, здесь поможет подход, использованный для удаления интегрированной в геном ДНК ВИЧ, не приводящий к гибели зараженной клетки.[159] Даже если нам удастся добиться хотя бы длительного выживания ВИЧ-инфицированных и медленного прогрессирования болезни, это уже будет большим достижением.

Эффективная вакцина против ВИЧ должна стимулировать образование нейтрализующих антител, не вызывать появления антител со слабой аффинностью, которые могут способствовать заражению ВИЧ, а также должна стимулировать врожденную иммунную систему и специфичный ответ против ВИЧ со стороны клеточного звена адаптивной иммунной системы. В создании такой вакцины может помочь исследование иммунной системы упоминавшихся выше лиц из группы риска, устойчивых к заражению ВИЧ (см. табл. 5). Введение в вакцину адъювантов, стимулирующих врожденную иммунную систему (особенно врожденную иммунную систему слизистых оболочек), поможет адаптивной иммунной системе развить мощный специфичный ответ. Стимуляция врожденной иммунной системы важна еще и потому, что она реагирует быстро и в идеале, вызвав гибель зараженных клеток, может предотвратить распространение инфекции из очага заражения. Возможно, именно этот механизм лежит в основе устойчивости к заражению и развитию ВИЧ-инфекции у лиц из группы риска. Даже если врожденная иммунная система не уничтожит ВИЧ полностью, а лишь сдержит его распространение, это может дать достаточно времени для развития эффективного ответа со стороны адаптивной иммунной системы. Из предыдущего опыта применения вакцин мы знаем, что они не всегда могут предотвратить заражение, но облегчают течение болезни.[160] Если вакцина против ВИЧ позволит снизить уровень вируса в биологических жидкостях, то это уменьшит риск передачи вируса и, таким образом, несколько замедлит распространение эпидемии ВИЧ-инфекции. Несмотря на ряд трудностей, создание вакцины против ВИЧ представляется достижимой целью: вакцины против таких ретровирусов, как вирус иммунодефицита кошек и вирус лейкоза кошек, уже созданы, успешно применяются и защищают как от заражения самим вирусом, так и зараженных им клеток.[161,162]

Еще одна проблема — это появление новых рекомбинантных вирусов, которые могут быть устойчивы к иммунному ответу и антиретровирусным препаратам.[19] До тех пор пока не создана вакцина, для предотвращения заражения можно использовать антимикробные средства.[163] Высказывались предложения о профилактическом назначении антиретровирусной терапии лицам из группы риска,[164] однако к этой идее нужно подходить осторожно, с учетом побочных эффектов, сопряженных с длительным приемом антиретровирусных препа-

Таблица 6. Вопросы, стоящие перед исследователями

- Является ли снижение числа Т-лимфоцитов CD4 основной причиной прогрессирования ВИЧ-инфекции? Какова роль дендритных клеток в прогрессировании ВИЧ-инфекции?
- Какие факторы отвечают за невосприимчивость к ВИЧ-инфекции у лиц, которые неоднократно контактировали с ВИЧ?
- Что обусловливает медленное прогрессирование ВИЧ-инфекции?
- Какие еще гены влияют на течение ВИЧ-инфекции?
- Что вызывает чрезмерную активацию иммунной системы при ВИЧ-инфекции?
- Какие факторы обусловливают преобладания вируса R5 в ходе острой фазы инфекции? Что вызывает смену фенотипа вируса с R5 на X4 в ходе прогрессирования ВИЧ-инфекции?
- Какие механизмы направляют вирусную ДНК из цитоплазмы в ядро?
- Какие факторы влияют на скорость репродукции вируса после его интеграции в геном?
- Что определяет синтез вирусных мРНК и белков?
- Существуют ли еще неизвестные механизмы, которые играют роль в защите против ВИЧ и могут стать терапевтическими мишенями?
- Что такое фактор CAF?
- Какова роль Т-лимфоцитов CD4, вырабатывающих ИЛ-17, в течении ВИЧ-инфекции?
- Какие патогенетические факторы определяют развитие неврологических и других осложнений ВИЧ-инфекции?

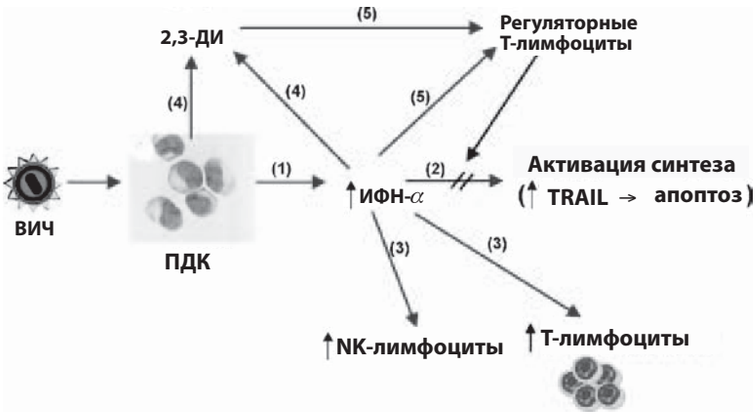

Рис. 3. ВИЧ и зараженные им клетки могут индуцировать секрецию интерферонов типа 1 плазмацитоподобными дендритными клетками (ПДК) (*1*). Эти цитокины (*2*) повышают синтез фактора TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand — белок, вызывающий апоптоз), который, связываясь со своим рецептором (DR5), ведет к апоптозу.[84] Этот отрицательный эффект интерферона уравновешивается тем, что он стимулирует NK-лимфоциты и Т-лимфоциты (*3*).[124] Как ВИЧ, так и интерферон-α стимулируют образование клеточной 2,3-диоксигеназы индоламинов (2,3-ДИ) дендритными клетками (*4*). Этот фермент снижает концентрацию триптофана, что приводит к снижению активности клеток иммунной системы.[166] Кроме того, 2,3-ДИ и интерферон-α (ИФН-α) стимулируют CD8 Т-лимфоциты и регуляторные Т-лимфоциты, которые могут как усиливать, так и подавлять иммунный ответ. Таким образом 2,3-ДИ и интерферон-α регулируют прогрессирование ВИЧ-инфекции. Оптимальная активация регуляторных Т-лимфоцитов наблюдается в модели непатогенной инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита обезьян у приматов.[82,55,145]

ратов. Необходимо дальнейшее изучение влияния хронического воспаления и других факторов на развитие сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний у ВИЧ-инфицированных. Ряд злокачественных новообразований может возникать в результате как хронической активации иммунной системы, так и иммунодефицита.[165]

Вопросы, важные для планирования дальнейших исследований в области ВИЧ-инфекции, перечислены в табл. 6.

При создании вакцины против ВИЧ или лекарственных препаратов необходимо учитывать положительные и отрицательные стороны хронической активации иммунной системы (см. соответствующий раздел). Исследования непатогенного вируса иммунодефицита обезьян могут помочь пролить свет на этот вопрос. Активация иммунной системы на начальных стадиях инфекции дает благоприятный эффект, поскольку стимулирует как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ на ВИЧ. На поздних стадиях хроническая активация иммунной системы может оказывать истощающее влияние на нее (например, приводя к гибели клеток путем апоптоза). Повышение активности клеточной 2,3-диоксигеназы индоламинов, которая снижает уровень триптофана, а также обладает другими эффектами, приводит к снижению активности иммунной системы, включая выработку интерферона.[84,124,166] Среди других подходов — использование регуляторных Т-лимфоцитов и стимуляция экспрессии белка PD-1.[81,82,144,145] Однако эти методы нужно применять очень осторожно, поскольку активация иммунной системы важна как для поддержания иммунитета против ВИЧ, так и для нормального ответа на вакцинацию и терапию. Таким образом, оптимальным представляется стимуляция раннего специфичного ответа на ВИЧ с последующей экспрессией факторов, которые сдержат чрезмерную активацию иммунной системы (рис. 3).[82,84,124,144,146,166] Знания, полученные при изучении иммунной системы больных с длительным бессимптомным течением ВИЧ-инфекции и больных из группы риска, устойчивых к заражению, а также инфекции, вызванной непатогенным вирусом иммунодефицита обезьян, могут помочь в разработке оптимального подхода к терапии ВИЧ-инфекции.

Благодарности

Автор благодарит за финансовую поддержку Национальные институты здоровья США (гранты U01AI041531 и R01AI056992), Фонд Кэмбелла, Фонд Стенли С. Лангендорфа и программу исследований в области ВИЧ и СПИДа, Калифорнийский университет. Автор также благодарит Brigitte Autran, Cecilia Cheng-Mayer, Alan Landay и Guido Silvestri за ценные замечания и Kaylynn Peter за помощь в подготовке настоящего обзора.

Литература

1. Gottlieb MD, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. N Engl J Med 1981; 305:1425–1431.
2. Barre-Sinoussi F, Chermann J-C, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983; 220:868–871.
3. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science 1984; 224:500–503.
4. Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, et al. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. Science 1984; 225:840–842.
5. Jaffe HW, Bregman DJ, Selik RM. Acquired immune deficiency syndrome in the United States: the first 1,000 cases. J Infect Dis 1983; 148:339–345.
6. National Institutes of Health. http://www.aidsinfo.nih.gov/DrugsNew/SearchResults.aspx?MenuItem=Drugs&AlphaLetter=All. AIDS info: Offering information on HIV/AIDS Treatment, Prevention, and Research. [Accessed 22 October 2008].

7. Levy JA. HIV and the pathogenesis of AIDS. 3rd ed. Washington, DC: American Society of Microbiology; 2007.
8. Gao F, Robertson DL, Carruthers CD, et al. An isolate of human immunodeficiency virus type 1 originally classified as subtype I represents a complex mosaic comprising three different group M subtypes (A, G, and I). J Virol 1998; 72:10234–10241.
9. Robertson DL, Sharp PM, McCutchan FE, Hahn BH. Recombination in HIV-1. Nature 1995; 374:124–126.
10. Anderson JP, Rodrigo AG, Learn GH, et al. Testing the hypothesis of a recombinant origin of human immunodeficiency virus type 1 subtype E. J Virol 2000; 74:10752–10765.
11. Abecasis AB, Lemey P, Vidal N, et al. Recombination confounds the early evolutionary history of human immunodeficiency virus type 1: subtype G is a circulating recombinant form. J Virol 2007; 81:8543–8551.
12. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science 1986; 233:343–346.
13. Peeters M, Toure-Kane C, Nkengasong JN. Genetic diversity of HIV in Africa: impact on diagnosis, treatment, vaccine development and trials. AIDS 2003; 17:2547–2560.
14. John-Stewart GC, Nduati RW, Rousseau CM, et al. Subtype C is associated with increased vaginal shedding of HIV-1. J Infect Dis 2005; 192:492–496.
15. Jeeninga RE, Hoogenkamp M, Armand-Ugon M, et al. Functional differences between the long terminal repeat transcriptional promoters of human immunodeficiency virus type 1 subtypes A through G. J Virol 2000; 74:3740–3751.
16. Dirac AMG, Huthoff H, Kjems J, Berkhout B. Requirements for RNA heterodimerization of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HIV-2 genomes. J Gen Virol 2002; 83:2533–2542.
17. Levy JA. Is HIV superinfection worrisome? Lancet 2003; 361:98–99.
18. Casado C, Pernas M, Alvaro T, et al. Coinfection and superinfection inpatients with long-term, nonprogressive HIV-1 disease. J Infect Dis 2007; 196:895–899.
19. Fultz PN. HIV-1 superinfections: omens for vaccine efficacy? AIDS 2004; 18:115–119.
20. Smith DM, Richman DD, Little SJ. HIV superinfection. J Infect Dis 2005; 192:438–444.
21. Arien KK, Abraha A, Quinones-Mateu ME, et al. The replicative fitness of primary human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) group M, HIV-1 group O, and HIV-2 isolates. J Virol 2005; 79:8979–8990.
22. Kaleebu P, French N, Mahe C, et al. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 envelope subtypes A and D on disease progression in a large cohort of HIV-1-positive persons in Uganda. J Infect Dis 2002; 185:1244–1250.
23. Rowland-Jones SL, Whittle HC. Out of Africa: what can we learn from HIV-2 about protective immunity to HIV-1? Nat Immunol 2007; 8:329–331.
24. Reeves JD, Doms RW. Human immunodeficiency virus type 2. J Gen Virol 2002; 83:1253–1265.
25. Keys B, Karis J, Fadeel B, et al. V3 sequences of paired HIV-1 isolates from blood and cerebrospinal fluid cluster according to host and show variation related to the clinical stage of disease. Virology 1993; 196:475–483.
26. Wong JK, Ignacio CC, Torriani F, et al. In vivo compartmentalization of human immunodeficiency virus: evidence from the examination of pol sequences from autopsy tissues. J Virol 1997; 71:2059–2071.
27. Fulcher JA, Hwangbo Y, Zioni R, et al. Compartmentalization of human immunodeficiency virus type 1 between blood monocytes and CD4R T cells during infection. J Virol 2004; 78:7883–7893.
28. Bushman FD, Hoffmann C, Ronen K, et al. Massively parallel pyrosequencing in HIV research. AIDS 2008; 22:1411–1415.
29. Berger EA, Murphy PM, Farber JM. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease. Annu Rev Immunol 1999; 17:657–700.
30. Tersmette M, de Goede REY, Bert JM, et al. Differential syncytium-inducing capacity of human immunodeficiency virus isolates: frequent detection of syncytium-inducing isolates in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. J Virol 1988; 62:2026–2032.
31. Edinger AL, Clements JE, Doms RW. Chemokine and orphan receptors in HIV-2 and SIV tropism and pathogenesis. Virology 1999; 260:211–221.
32. Harouse JM, Bhat S, Spitalnik SL, et al. Inhibition of entry of HIV-1 in neural cell lines by antibodies against galactosyl ceramide. Science 1991; 253:320–323.
33. Yahi N, Baghdiguian S, Moreau H, Fantini J. Galactosyl ceramide (or a closely related molecule) is the receptor for human immunodeficiency virus type 1 on human colon epithelial HT29 cells. J Virol 1992; 66:4848–4854.
34. Furuta Y, Eriksson K, Svennerholm B, et al. Infection of vaginal and colonic epithelial cells by the human immunodeficiency virus type 1 is neutralized by antibodies raised against conserved epitopes in the envelope glycoprotein gp120. Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91:12559–12563.
35. Robinson WE Jr, Montefiori DC, Mitchell WM. Antibody-dependent enhancement of human immunodeficiency virus type 1 infection. Lancet 1988; i:790–794.
36. Homsy J, Meyer M, Tateno M, Clarkson S, Levy JA. The Fc and not the CD4 receptor mediates antibody enhancement of HIV infection in human cells. Science 1989; 244:1357–1360.
37. Hioe CE, Bastiani L, Hildreth JE, Zolla-Pazner S. Role of cellular adhesion molecules in HIV type 1 infection and their impact on virus neutralization. AIDS Res Hum Retroviruses 1998; 14:S124–S254.
38. Bounou S, Leclerc JE, Tremblay MJ. Presence of host ICAM-1 in laboratory and clinical strains of human immunodeficiency virus type 1 increases virus infectivity and CD4(R)-T- cell depletion in human lymphoid tissue, a major site of replication in vivo. J Virol 2002; 76:1004–1014.
39. Arthos J, Cicala C, Martinelli E, et al. HIV-1 envelope protein binds to and signals through integrin alpha4beta7, the gut mucosal homing receptor for peripheral T cells. Nat Immunol 2008; 9:301–309.
40. Keele BF, Giorgi EE, Salazar-Gonzalez JF, et al. Identification and characterization of transmitted and early founder virus envelopes in primary HIV-1 infection. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105:7552–7557.
41. Levy JA. The transmission of AIDS: the case of the infected cell. JAMA 1988; 259:3037–3038.
42. Phillips DM, Bourinbaiar AS. Mechanism of HIV spread from lymphocytes to epithelia. Virology 1992; 186:261–273.
43. Kaizu M, Weiler AM, Weisgrau KL, et al. Repeated intravaginal inoculation with cell-associated simian immunodeficiency virus results in persistent infection of nonhuman primates. J Infect Dis 2006; 194:912–916.
44. Gupta P, Mellors J, Kingsley L, et al. High viral load in semen of human immunodeficiency virus type 1-infected men at all stages of disease and its reduction by therapy with protease and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. J Virol 1997; 71:6271–6275.
45. Hollingsworth TD, Anderson RM, Fraser C. HIV-1 transmission, by stage of infection. J Infect Dis 2008; 198:687–693.
46. Atkins MC, Carlin EM, Emery VC, Griffiths PD, Boag F. Fluctuations of HIV load in semen of HIV positive patients with newly acquired sexually transmitted diseases. BMJ 1996; 313:341–342.
47. Halperin DT, Bailey RC. Male circumcision and HIV infection: 10 years and counting. Lancet 1999; 354:1813–1815.
48. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, et al. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. PLoS Med 2005; 2:e298.
49. Coombs RW, Reichelderfer PS, Landay AL. Recent observations on HIV type-1 infection in the genital tract of men and women. AIDS 2003; 17:455–480.

50. Zhang Z, Schuler T, Zupancic M, et al. Sexual transmission and propagation of SIV and HIV in resting and activated CD4R T cells. Science 1999; 286:1353–1357.
51. Padian NS, van der Straten A, Ramjee G, et al. Diaphragm and lubricant gel for prevention of HIV acquisition in southern African women: a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370:251–261.
52. Tachet A, Dulioust E, Salmon D, et al. Detection and quantification of HIV-1 in semen: identification of a subpopulation of men at high potential risk of viral sexual transmission. AIDS 1999; 13:823–831.
53. Munch J, Rucker E, Standker L, et al. Semen-derived amyloid fibrils drastically enhance HIV infection. Cell 2007; 131:1059–1071.
54. Zack JA, Arrigo SJ, Weitsman SR, et al. HIV-1 entry into quiescent primary lymphocytes: molecular analysis reveals a labile, latent viral structure. Cell 1990; 61:213–222.
55. Greco G, Fujimura SH, Mourich DV, Levy JA. Differential effects of human immunodeficiency virus isolates on beta-chemokine and gamma interferon production and on cell proliferation. J Virol 1999; 73:1528–1534.
56. Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, et al. Identification of RANTES, MIP-1alpha, and MIP-1beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8R T cells. Science 1995; 270:1811–1815.
57. Agosto LM, Yu JJ, Dai J, et al. HIV-1 integrates into resting CD4R T cells even at low inoculums as demonstrated with an improved assay for HIV-1 integration. Virology 2007; 368:60–72.
58. Siliciano JD, Siliciano RF. Latency and viral persistence in HIV-1 infection. J Clin Invest 2000; 106:823–825.
59. Moore JP, Kitchen SG, Pugach P, Zack ZA. The CCR5 and CXCR4 coreceptors: central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection. AIDS Res Hum Retroviruses 2004; 20:111–126.
60. Kwa D, Vingerhoed J, Boeser B, Schuitemaker H. Increased in vitro cytopathicity of CC chemokine receptor 5-restricted human immunodeficiency virus type 1 primary isolates correlates with a progressive clinical course of infection. J Infect Dis 2003; 187:1397–1403.
61. Singh A, Collman RG. Heterogeneous spectrum of coreceptor usage among variants within a dualtropic human immunodeficiency virus type 1 primary-isolate quasispecies. J Virol 2000; 74:10229–10235.
62. Shioda T, Levy JA, Cheng-Mayer C. Macrophage and T-cell line tropisms of HIV-1 are determined by specific regions of the envelope gp120 gene. Nature 1991; 349:167–169.
63. Saez-Cirion A, Pancino G, Sinet M, Venet A, Lambotte O. HIV controllers: how do they tame the virus? Trends Immunol 2007; 28:532–540.
64. Buchbinder SP, Katz MH, Hessol NA, O'Malley PM, Holmberg SD. Long-term HIV-1 infection without immunologic progression. AIDS 1994; 8:1123–1128.
65. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1993; 328:327–335.
66. Romeria F, Gabriel MN, Margolis DM. Repression of human immunodeficiency virus type 1 through the novel cooperation of human factors YY1 and LSF. J Virol 1997; 71:9375–9382.
67. Levy JA. The search for the CD8R cell anti-HIV factor (CAF). Trends Immunol 2003; 24:628–632.
68. Sheridan PL, Mayall TP, Verdin E, Jones KA. Histone acetyl-transferases regulate HIV-1 enhancer activity in vitro. Genes Dev 2005; 11:3327–3340.
69. Sagot-Lerolle N, Lamine A, Chaix ML, et al. Prolonged valproic acid treatment does not reduce the size of latent HIV reservoir. AIDS 2008; 22:1125–1129.
70. Espert L, Denizot M, Grimaldi M, et al. Autophagy is involved in T cell death after binding of HIV-1 envelope proteins to CXCR4. J Clin Invest 2006; 116:2161–2172.
71. Zinkernagel RM, Hengartner H. T-cell-mediated immunopathology versus direct cytolysis by virus: implications for HIV and AIDS. Immunol Today 1994; 15:262–268.
72. McCune JM. The dynamics of CD4R T-cell depletion in HIV disease. Nature 2001; 410:974–979.
73. Guadalupe M, Reay E, Sankaran S, et al. Severe CD4R T-cell depletion in gut lymphoid tissue during primary human immunodeficiency type 1 infection and substantial delay in restoration following highly active antiretroviral therapy. J Virol 2003; 77:11708–11717.
74. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. Nat Med 2006; 12:1365–1371.
75. Giorgi JV, Liu Z, Hultin LE, et al. Elevated levels of CD38R CD8R T cells in HIV infection add to the prognostic value of low CD4R T cell levels: results of 6 years of follow-up. J Acquir Immune Defic Syndr 1993; 6:904–912.
76. Ascher MS, Sheppard HW. AIDS as immune system activation. II. The panergic imnesia hypothesis. J Acquir Immune Defic Syndr 1990; 3:177–191.
77. Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Paul WE, Picker LJ. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. Nat Med 2006; 12:289–295.
78. Sodora DL, Silvestri G. Immune activation and AIDS pathogenesis. AIDS 2008; 22:436–446.
79. Ameisen JC. Programmed cell death (apoptosis) and cell survival regulation: relevance to AIDS and cancer. AIDS 1994; 8:1197–1213.
80. Effros RB. Replicative senescence: the final stage of memory T cell differentiation? Curr HIV Res 2003; 1:153–165.
81. Estes JD, Gordon SN, Zeng M, et al. Early resolution of acute immune activation and induction of PD-1 in SIV-infected sooty mangabeys distinguishes nonpathogenic from pathogenic infection in rhesus macaques. J Immunol 2008; 180:6798–6807.
82. Silvestri G, Paiardini M, Pandrea I, Lederman MM, Sodora DL. Understanding the benign nature of SIV infection in natural hosts. J Clin Invest 2007; 117:3148–3154.
83. Brenchley JM, Paiardini M, Knox KS, et al. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections. Blood 2008; 112:2826–2835.
84. Herbeuval JP, Shearer GM. HIV-1 immunopathogenesis: how good interferon turns bad. Clin Immunol 2007; 123:121–128.
85. Mandl JN, Barry AP, Vanderford TH, et al. Divergent TLR7 and TLR9 signaling and type I interferon production distinguish pathogenic and non-pathogenic AIDS virus infections. Nat Med 2008; 14:1077–1087.
86. Kannangara S, DeSimone JA, Pomerantz RJ. Attenuation of HIV-1 infection by other microbial agents. J Infect Dis 2005; 192:1003–1009.
87. Almeida JR, Price DA, Papagno L, et al. Superior control of HIV-1 replication by CD8R T cells is reflected by their avidity, polyfunctionality, and clonal turnover. J Exp Med 2007; 204:2473–2485.
88. Summerfield JA, Ryder S, Sumiya M, et al. Mannose binding protein gene mutations associated with unusual and severe infections in adults. Lancet 1995; 345:886–889.
89. Mangano A, Rocco C, Marino SM, et al. Detrimental effects of mannose-binding lectin (MBL2) promoter genotype XA/XA on HIV-1 vertical transmission and AIDS progression. J Infect Dis 2008; 198:694–700.
90. Burt TD, Agan BK, Marconi VC, et al. Apolipoprotein (apo) E4 enhances HIV-1 cell entry in vitro, and the APOE epsilon4/epsilon4 genotype accelerates HIV disease progression. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105:8718–8723.
91. Sheehy AM, Gaddis NC, Chol JD, Malim MH. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. Nature 2002; 418:646–650.
92. Sheehy AM, Gaddis NC, Malim MH. The antiretroviral enzyme APOBEC3G is degraded by the proteasome in response to HIV-1 Vif. Nat Med 2003; 9:1404–1407.
93. Ulenga NK, Sarr AD, Thakore-Meloni S, et al. Relationship between human immunodeficiency type 1 infection and expression of human APOBEC3G and APOBEC3F. J Infect Dis 2008; 198:486–492.

94. Chiu YL, Soros VB, Kreisberg JF, et al. Cellular APOBEC3G restricts HIV-1 infection in resting CD4R T cells. Nature 2005; 435:108–114.
95. Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, et al. The cytoplasmic body component TRIM5α restricts HIV-1 infection in old world monkeys. Nature 2004; 427:848–853.
96. Neil SJ, Zang T, Bieniasz PD. Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. Nature 2008; 451:425–430.
97. Varthakavi V, Heimann-Nichols E, Smith RM, et al. Identification of calcium-modulating cyclophilin ligand as a human host restriction to HIV-1 release overcome by Vpu. Nat Med 2008; 14:641–647.
98. Fellay J, Shianna KV, Ge D, et al. A whole-genome association study of major determinants for host control of HIV-1. Science 2007; 317:944–947.
99. Konig R, Zhou Y, Elleder C, et al. Global analysis of host-pathogen interactions that regulate early-stage HIV-1 replication. Cell 2008; 135:49–60.
100. Brass AL, Dykxhoorn DM, Benita Y, et al. Identification of host proteins required for HIV infection through a functional genomic screen. Science 2008; 319:921–926.
101. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. Cell 2006; 124:783–801.
102. Fust G, Ujhelyi E, Hidvegi T, et al. The complement system in HIV disease. Immunol Invest 1991; 20:231–241.
103. Hart ML, Saifuddin M, Uemura K, et al. High mannose glycans and siliac acid on gp120 regulate binding of mannose-binding lectin (MBL) to HIV type 1. AIDS Res Hum Retroviruses 2002; 18:1311–1317.
104. Wada M, Wada NA, Shirono H, et al. Amino-terminal fragment of urokinase-type plasminogen activator inhibits HIV-1 replication. Biochem Biophys Res Commun 2001; 284:346–351.
105. Munch J, Standker L, Adermann K, et al. Discovery and optimization of a natural HIV-1 entry inhibitor targeting the gp41 fusion peptide. Cell 2007; 129:263–275.
106. Rodman TC, Lutton JD, Jiang S, Al-Kouatly HB, Winston R. Circulating natural IgM antibodies and their corresponding human cord blood cell-derived Mabs specifically combat the Tat protein of HIV. Exp Hematol 2001; 29:1004–1009.
107. Lobo PI, Schlegel KH, Yuan W, Townsend GC, White JA. Inhibition of HIV-1 infectivity through an innate mechanism involving naturally occurring IgM antileukocyte autoantibodies. J Immunol 2008; 180:1769–1779.
108. Gomez MB, Hildreth JEK. Antibody to adhesion molecule LFA-1 enhances plasma neutralization of human immunodeficiency virus type 1. J Virol 1995; 69:4628–4632.
109. Rizzuto CD, Sodroski JG. Contribution of virion ICAM-1 to human immunodeficiency virus infectivity and sensitivity to neutralization. J Virol 1997; 71:4847–4851.
110. Wang SK, Liang PH, Astronomo RD, et al. Targeting the carbohydrates on HIV-1: Interaction of oligomannose dendrons with human monoclonal antibody 2G12 and DC-SIGN. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105:3690–3695.
111. Burton DR, Stanfield RL, Wilson IA. Antibody vs. HIV in a clash of evolutionary titans. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102:14943–14948.
112. Salzwedel K, Smith ED, Dey B, Berger EA. Sequential CD4-coreceptor interactions in human immunodeficiency virus type 1 Env function: soluble CD4 activates Env for coreceptor-dependent fusion and reveals blocking activities of antibodies against cryptic conserved epitopes on gp120. J Virol 2000; 74:326–333.
113. Decker JM, Bibollet-Ruche F, Wei X, et al. Antigenic conservation and immunogenicity of the HIV coreceptor binding site. J Exp Med 2005; 201:1407–1419.
114. Ahmad R, Sindhu ST, Toma E, et al. Evidence for a correlation between antibody-dependent cellular cytotoxicity-mediating anti-HIV-1 antibodies and prognostic predictors of HIV infection. J Clin Immunol 2001; 21:227–233.
115. Homsy J, Meyer M, Levy JA. Serum enhancement of human immunodeficiency virus (HIV) correlates with disease in HIV infected individuals. J Virol 1990; 64:1437–1440.
116. Morrow WJW, Isenberg DA, Sobol RE, Stricker RB, Kieber-Emmons T. AIDS virus infection and autoimmunity: A perspective of the clinical, immunological, and molecular origins of the autoallergic pathologies associated with HIV disease. Clin Immunol Immunopathol 1991; 58:163–180.
117. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. Nature 1998; 392:245–252.
118. Donaghy H, Stebbing J, Petterson S. Antigen presentation and the role of dendritic cells in HIV. Curr Opin Infect Dis 2004; 17:1–6.
119. Liu YJ. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. Annu Rev Immunol 2005; 23:275–306.
120. Siegal FP, Kadowaki N, Shodell M, et al. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood. Science 1999; 284:1835–1837.
121. Schmidt B, Scott I, Whitmore RG, et al. Low-level HIV infection of plasmacytoid dendritic cells: onset of cytopathic effects and cell death after PDC maturation. Virology 2004; 329:280–288.
122. Soumelis V, Scott I, Gheyas F, et al. Depletion of circulating natural type 1 interferon-producing cells in HIV-infected AIDS patients. Blood 2001; 98:906–912.
123. Killian MS, Fujimura S, Hecht FM, Levy JA. Similar changes in plasmacytoid dendritic cell and CD4R T cell counts during primary HIV-1 infection and treatment. AIDS 2006; 20:1247–1252.
124. Malleret B, Maneglier B, Karlsson I, et al. Primary infection with simian immunodeficiency virus: plasmacytoid dendritic cell homing to lymph nodes, type I IFN and immune suppression. Blood 2008. [Epub ahead of print].
125. Kottilil S, Shin K, Planta M, et al. Expression of chemokine and inhibitory receptors on natural killer cells: effect of immune activation and HIV viremia. J Infect Dis 2004; 189:1193–1198.
126. Martin MP, Qi Y, Gao X, et al. Innate partnership of HLA-B and KIR3DL1 subtypes against HIV-1. Nat Genet 2007; 39:733–740.
127. Godfrey DI, Kronenberg M. Going both ways: immune regulation via CD1d-dependent NKT cells. J Clin Invest 2004; 114:1379–1388.
128. Moser B, Brandes M. Gammadelta T cells: an alternative type of professional APC. Trends Immunol 2006; 27:112–118.
129. Norris PJ, Moffett HF, Yang OO, et al. Beyond help: direct effector functions of human immunodeficiency virus type 1-specific CD4R T cells. J Virol 2004; 78:8844–8851.
130. Betts MR, Nason MC, West SM, et al. HIV nonprogressors preferentially maintain highly functional HIV-specific CD8R T-cells. Blood 2006; 107:4781–4789.
131. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, et al. Vigorous HIV-1-specific CD4R T cell responses associated with control of viremia. Science 1997; 278:1447–1450.
132. Kalams SA, Buchbinder SP, Rosenberg ES, et al. Association between virus-specific cytotoxic T-lymphocyte and helper responses in human immunodeficiency virus type 1 infection. J Virol 1999; 73:6715–6720.
133. Guidotti LG, Ando K, Hobbs MV, et al. Cytotoxic T lymphocytes inhibit hepatitis B virus gene expression by a noncytolytic mechanism in transgenic mice. Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91:3764–3768.
134. Khana KM, Lepisto AJ, Hendricks RL. Immunity to latent viral infection: many skirmishes but few fatalities. Trends Immunol 2004; 25:230–234.
135. Iversen AC, Norris PS, Ware CF, Benedict CA. Human NK cells inhibit cytomegalovirus replication through a noncytolytic mechanism involving lymphotoxin-dependent induction of IFN-beta. J Immunol 2005; 175:7568–7574.
136. Ogg GS, Jin X, Bonhoeffer S, et al. Quantitation of HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and plasma load of viral RNA. Science 1998; 279:2103–2106.

137. Kiepiela P, Ngumbela K, Thobakgale C, et al. CD8(R) T-cell responses to different HIV proteins have discordant associations with viral load. Nat Med 2007; 13:46–53.
138. Lieberman J. Tracking the killers: how should we measure CD8 T cells in HIV infection? AIDS 2004; 18:1489–1493.
139. Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, et al. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. Nature 2006; 443:350–354.
140. Trautmann L, Janbazian L, Chomont N, et al. Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8 R T cells leads to reversible immune dysfunction. Nat Med 2006; 12:1198–1202.
141. Price DA, Goulder PJR, Klenerman P, et al. Positive selection of HIV-1 cytotoxic T lymphocyte escape variants during primary infection. Proc Natl Acad Sci U S A 1997; 94:1890–1895.
142. Yang OO. Aiming for successful vaccine-induced HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes. AIDS 2008; 22:325–331.
143. Kinter AL, Hennessey M, Bell A, et al. CD25(R)CD4(R) regulatory T cells from the peripheral blood of asymptomatic HIV-infected individuals regulate CD4(R) and CD8(R) HIV-specific T cell immune responses in vitro and are associated with favorable clinical markers of disease status. J Exp Med 2004; 200:331–343.
144. Chougnet CA, Shearer GM. Regulatory T cells (Treg) and HIV/AIDS:summaryof the September 7–8, 2006 Workshop. AIDS Res Hum Retroviruses 2007; 23:945–952.
145. Kornfeld C, Ploquin MJ, Pandrea I, et al. Antiinflammatory profiles during primary SIV infection in African green monkeys are associated with protection against AIDS. J Clin Invest 2005; 115:1082–1091.
146. Smith TR, Kumar V. Revival of CD8R Treg-mediated suppression. Trends Immunol 2008; 29:337–342.
147. Shearer GM, Clerici M. Protective immunity against HIV infection: has nature done the experiment for us? Immunol Today 1996; 17:21–24.
148. Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al. Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. Nature 1996; 382:722–725.
149. Kebba A, Kaleebu P, Serwanga J, et al. HIV type 1 antigen-responsive CD4R T-lymphocytes in exposed yet HIV type 1 seronegative Ugandans. AIDS Res Hum Retroviruses 2004; 20:67–75.
150. Rowland-Jones SL, McMichael A. Immune responses in HIV-exposed seronegatives: have they repelled the virus? Curr Opin Immunol 1995; 7:448–455.
151. Scott-Algara D, Truong LX, Versmisse P, et al. Increased NK cell activity in HIV-1 exposed but uninfected Vietnamese intravascular drug users. J Immunol 2003; 171:5663–5667.
152. Jennes W, Verheyden S, Demanet C, et al. Cutting edge: resistance to HIV-1 infection among African female sex workers is associated with inhibitory KIR in the absence of their HLA ligands. J Immunol 2006; 177:6588–6592.
153. Devito C, Broliden K, Kaul R, et al. Mucosal and plasma IgA from HIV-1-exposed uninfected individuals inhibit HIV-1 transcytosis across human epithelial cells. J Immunol 2000; 165:5170–5176.
154. Miyazawa M, Lopalco L, Mazzotta F, et al. Factors modulating susceptibility to HIV infection: the «immunological advantage» of HIV-exposed seronegative individuals. AIDS 2009 (in press).
155. Stranford S, Skurnick J, Louria D, et al. Lack of infection in HIV-exposed individuals is associated with a strong CD8R cell noncytotoxic anti-HIV response. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96:1030–1035.
156. Burgener A, Boutilier J, Wachihi C, et al. Identification of differentially expressed proteins in the cervical mucosa of HIV-1-resistant sex workers. J Proteome Res 2008; 7:4446–4454.
157. McNeely TB, Dealy M, Dripps DJ, et al. Secretory leukocyte protease inhibitor: a human saliva protein exhibiting anti-human immunodeficiency virus 1 activity in vitro. J Clin Invest 1995; 96:456–464.
158. Levy JA. HIV research: a need to focus on the right target. Lancet 1995; 345:1619–1621.
159. Sarkar I, Hauber I, Hauber J, Buchholz F. HIV-1 proviral DNA excision using an evolved recombinase. Science 2007; 316:1912–1915.
160. Levy JA. What can be achieved with an HIV vaccine? Lancet 2001; 357:223–224.
161. Hoover EA, Mullins JI, Chu HJ, Wasmoen TL. Development and testing of an inactivated feline leukemia virus vaccine. Semin Vet Med Surg (Small Anim) 1995; 10:238–243.
162. Uhl EW, Heaton-Jones TG, Pu R, Yamamoto JK. FIV vaccine development and its importance to veterinary and human medicine:a review FIV vaccine 2002 update and review. Vet Immunol Immunopathol 2002; 90:113–132.
163. van de Wijgert JH, Shattock RJ. Vaginal microbicides: moving ahead after an unexpected setback. AIDS 2007; 21:2369–2376.
164. Cohen MS, GayC, Kashuba AD, Blower S, Paxton L. Narrative review: antiretroviral therapy to prevent the sexual transmission of HIV-1. Ann Intern Med 2007; 146:591–601.
165. Levy JA, Ziegler J. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) is an opportunistic infection and Kaposi's sarcoma results from secondary immune stimulation. Lancet 1983; ii:78–81.
166. Mellor AL, Munn DH. IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. Nat Rev Immunol 2004; 4:762–774.