

Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. Aspectos inmunológicos y fisiopatológicos

JOSÉ MARÍA ACOSTA MADIEDO¹, WOLFGANG MUNAR²

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es un problema de salud pública. En este artículo de revisión se presenta un análisis de los aspectos inmunológicos y fisiopatológicos de la entidad. Comprendiendo los aspectos virológicos relevantes a la respuesta inmunitaria frente al HIV; el ciclo infeccioso: latencia, replicación y citotoxicidad; la respuesta inmunológica del hospedero frente a la infección; el punto de vista como enfermedad autoinmunitaria de origen viral y finalmente el desarrollo de vacunas anti-HIV, los retos y las posibles soluciones.

Palabras claves: SIDA, HIV, Vacuna, Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y el amplio grupo de trastornos asociados a éste, resultan primordialmente de la infección

de aquellas poblaciones de células que poseen en su superficie las molécula CD4^{1,2} y de las características individuales de la respuesta inmunitaria del hospedero. La letalidad de la entidad resulta de la progresiva disminución de la cantidad absoluta de células T y de otros trastornos inmunológicos que se manifiestan en forma de una progresiva inmunodeficiencia que predispone a infecciones oportunistas repetitivas y a una particular gama de neoplasias^{3,4}.

El SIDA se ha convertido en un serio problema de salud pública en el mundo; para febrero de 1988 un total de 133 países habían informado casos a la OMS, y el número de casos informados

1. Estudiante de Medicina, miembro del Seminario de Inmunología Básica de la Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

2. MD., Profesor de Inmunología, Director del Seminario de Inmunología Básica de la Universidad del Norte. En entrenamiento, Escuela de Salud Pública, Universidad de Harvard, Boston, E.U.

© Universidad del Norte

entre diciembre de 1986 y diciembre de 1987 había sufrido un incremento del 124%^{5,6}. La transmisión del virus a través de la sangre o sus derivados proporciona un alto riesgo de infección a poblaciones caracterizadas por un elevado grado de promiscuidad sexual, el uso de alucinógenos y/o derivados sanguíneos por vía endovenosa^{7,10}, y la transmisión de la infección en forma perinatal.

El retrovirus linfotrópico de las células causantes del SIDA, ha recibido diversos nombres (HTLV-III, LAV, etc), pero para efectos de esta revisión usaremos la nomenclatura actual y lo llamaremos virus de la inmunodeficiencia humana o HIV.

Aspectos virológicos relevantes a la respuesta inmunitaria frente al HIV.

Los retrovirus en general poseen un genoma formado por dos cadenas aparentemente idénticas de RNA, de aproximadamente 8.500 nucleótidos unidas no covalentemente entre sí. El HIV posee en su interior un RNA de polaridad positiva y una transcriptasa de acción inversa que le permite transformar su RNA en DNA para integrar de esta manera el material genético de la célula hospedera.

La envoltura del HIV posee varias glicoproteínas por los genes estructurales del virus, las cuales desempeñan roles decisivos en el proceso por medio del cual invade y afecta las células de los sistemas inmunitarios y nervioso central. Gracias estos productos glicoproteicos se produce la unión de alta afinidad entre el virus y su principal receptor o "blanco", la molécula CD4. Esta última, por su parte, es una proteína que pertenece a la superfamilia genética de las inmunoglobulinas y cuya principal función es la estabilización de la unión íntima que se produce entre las células T y las llamadas células presentadoras de antígeno: inicialmente se pensó que la existencia de moléculas CD4 en la superficie celular era requisito *sine qua non* para que ocurriese invasión viral; no obstante, estudios recientes han demostrado que el HIV es capaz de invadir *in vitro* células CD4 mantenidas en cultivo, como astrocitos y fibroblastos humanos^{11,12}. De otra parte, el virus ha sido detectado en células endoteliales y en células enterocromafines de la mucosa intestinal de individuos seropositivos¹², lo cual sugiere la existencia de un mecanismo de invasión independiente de CD4 de importantes implicaciones clínicas.

Las proteínas virales incluyen a gp-120 y gp-41 presentes en la envoltura del agente y codificadas por el gen *env*. De otra parte, p-18 y p-24 confor-

man la estructura de la cápside viral y su producción es controlada por el gen *gag* mientras que la producción de la transcriptasa reversa es controlada por el gen *pol*. La figura 1 muestra la estructura glicoproteica del HIV y la figura 2, su organización genómica.

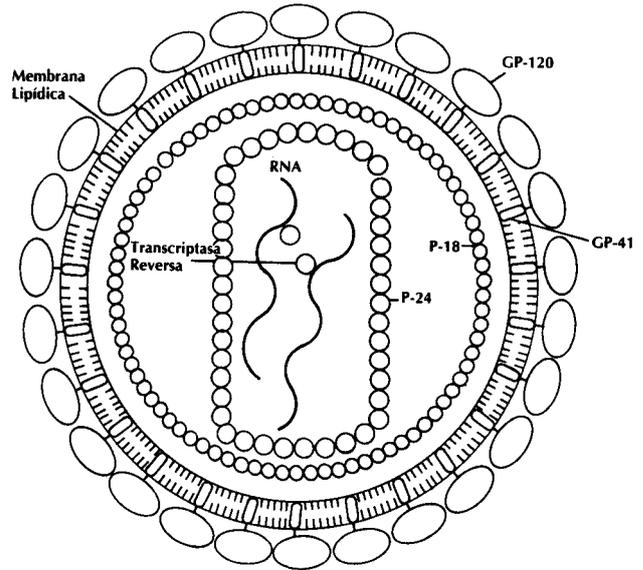


Fig. 1. Virión del HIV. Esta partícula viral es de apenas 1.000 Angströms. Está cubierta por una membrana compuesta de dos hojas de lípidos que se derivan de la membrana externa de la célula hospedera. Las glicoproteínas de membrana tienen dos (2) componentes, gp 41 que es intramembranosa y gp120 que es extramembranosa. Esta envoltura cubre una cápside compuesta por las proteínas designadas p24 y p18. El ARN viral está dentro de la cápside junto con varias copias de la enzima transcriptasa reversa, la cual cataliza el ensamblaje del ADN viral. (Modificado de Scientific American, enero 1987).

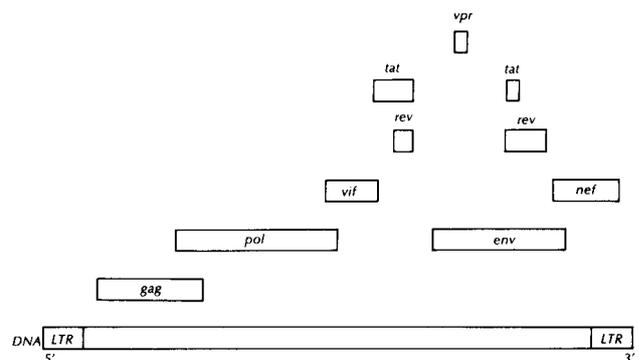


Fig. 2. Genoma del HIV (ver tabla 1)

TABLA 1. Mapa Genómico del HIV-I

Nomenclatura Actual	Previa	Producto	Función
LTR			Región reguladora: promueve, juega papel en la expresión de los genes en la transcripción y en la regulación de la replicación.
gag		p55-p17 -p24 -p15	Proteínas estructurales del núcleo y la núcleo-cápside
pol		p51 / 66 p31	Codifica las enzimas: retrotranscriptasa Ribonucleasa endonucleasa y proteasas.
env		gp160- gp120-gp41	Glicoproteínas estructurales de la membrana; unión con el receptor CD4.
vif (virion infectivity factor)	sor	p23	Determina la capacidad infectante del virus
tat (transactivador)	tat	p14	Actúa postranscripcionalmente, aumentando la eficiencia con la cual se usan los RNAm para dirigir las síntesis proteica.
rev (regulator of expresion of virion proteins)	art / trs	p20	Regula la expresión de las proteínas virales.
nef (negative factor)	3'orf	p27	Reduce la expresión viral
vpr	R	?	Interviene en la replicación <i>in vivo</i> y patogénesis.
vpx	X	?	Desconocida, solamente en VIH-2 y VIS.

Modificado de Nature Vol 333 Junio 9, 1988.

El HIV ejerce funciones reguladoras sobre diversos niveles de función celular, incluyendo la transcripción, la traducción y procesamiento del RNAm y la maduración viral. El estudio de la estructura molecular de los productos proteicos derivados de estos genes puede proporcionar importantes claves sobre potenciales medidas preventivas o terapéuticas, por lo que es necesario revisar bre-

vemente las características conocidas del genoma del HIV, como elemento frente al cual se desencadena la respuesta inmunitaria del hospedero.

La complejidad estructural del HIV no tiene precedentes y no permite comparaciones sencillas con los demás miembros de la familia de los retrovirus. La estructura genética típica de los

retrovirus muestra un número determinado de genes -tres estructurales en la mayoría de los miembros de la familia y un número variable de genes no estructurales- y una secuencia repetitiva de nucleótidos situada en el extremo 5' del RNA viral, denominada "long terminal repeat" o LTR (redundancia terminal prolongada) y 3' que ejerce funciones reguladoras sobre los genes que delimita y que es instrumental para la inserción del DNA viral en el de la célula hospedera.

Aparte de los tres genes estructurales comunes a la familia (*gag*, *pol* y *env*.), por lo menos cinco genes adicionales han sido descritos en el HIV-1^{13,19} y seis en el HIV-2. La tabla 1 presenta la nomenclatura actualmente en uso. El gen *vif* codifica una proteína de 23 kd necesaria para producir viriones infecciosos y citopáticos, *naif* de otro lado codifica la producción de una proteína de 27 kd que, aparentemente, interactúa con ciertos elementos de la célula hospedera para reducir la expresión viral y dar origen al proceso de latencia¹² que veremos después. El gen *tat* o transactivador, produce una proteína de 14 kd (p14) capaz de activar la expresión de genes asociados al LTR del HIV y es necesario para la replicación viral. Es importante tener en cuenta que los niveles de p14 producidos se correlacionan directamente con la producción de proteínas virales aunque no necesariamente con la expresión del RNAm viral. Los genes del HIV más recientemente descritos incluyen el *rev* (regulador de expresión de proteínas del virión) y (21 - 23) El primero es necesario en procesos de traducción del RNAm viral, y el segundo *vpr* parece ser de importancia en la replicación *in vivo*. Tanto *tat* como *rev* parecen ser absolutamente necesarios para asegurar una óptima transducción y traducción, lo que los hace excelentes candidatos para neutralización mediante el uso de potenciales fármacos antivirales^{23,24}.

Una de las propiedades más importantes del HIV es su variabilidad biológica, la cual posiblemente explique en parte la diversidad clínica del SIDA, las muchas veces ineficiente respuesta inmunológica del hospedero, y el variable ciclo infeccioso del virus. A este respecto, se ha demostrado una capacidad mutante en el HIV, sobre todo a nivel de las proteínas de la envoltura las cuales pueden variar aun en un mismo individuo a lo largo de la historia natural de la enfermedad, dificultando la labor defensiva del sistema inmunitario. El estudio del genoma del HIV-1 ha permitido determinar que los anticuerpos producidos en contra de los productos del gen *env* se dirigen hacia múltiples epítopes presentes en la proteína viral. Se ha demostrado²⁵ que en los sitios inmu-

nodominantes de la proteína se encuentran epítopes variables y constantes. La identificación de epítopes constantes que sean compartidos por la mayoría de las cepas virales se considera una plausible estrategia en el diseño de una vacuna.

Aparte de lo anterior, ciertas características biológicas del HIV-1 se correlacionan con su virulencia en el hospedero. Tal parece que el virus posee la capacidad de variar su capacidad citopática sin que este cambio se manifieste en una diferencia en los patrones serológicos del paciente, al menos con los medios diagnósticos actuales. La progresión hacia formas graves de la enfermedad se correlaciona con la aparición de cepas del HIV-1 que, en comparación con las que se aíslan al principio de la infección, son más citopáticas y muestran una velocidad y productividad replicativa mayores. Las implicaciones de estos hallazgos son interesantes, pues es factible que estas cepas agresivas existan en la infección desde un principio y muestren diversos niveles de expresión durante la misma, otra explicación sería el desarrollo de sutiles cambios genómicos en el virus que se correlacionen con un mayor tropismo tisular y una incrementada citotoxicidad²⁶.

La familia del HIV es una expansión de la familia de los lentivirus o virus lentos. El virus inicialmente aislado por los grupos de Montaigner y Gallo se ha denominado HIV-1 para diferenciarlo de un retrovirus aislado recientemente en individuos de países de Africa Occidental, al que se denomina HIV-2^{27,29}. El espectro patológico de HIV-2 parece ser más amplio y menos deletéreo que el de HIV-1, ya que se ha descrito su presencia tanto en individuos sanos como en pacientes que muestran una forma leve de SIDA. La importancia de HIV-2 puede ser muy grande si se demuestra la existencia de cepas inocuas que puedan ser usadas en el desarrollo de vacunas. De otra parte, Gallo ha informado recientemente a una nueva cepa de HIV que se diferencia serológicamente tanto de HIV-1 como de HIV-2 lo que está de acuerdo con el concepto de que ésta es una cambiante y creciente familia viral (citado en 30).

La familia de los lentivirus también los virus del *visna* y *maedi* -agentes etiológicos de la neumonía y meningoencefalitis de las ovejas y las cabras, respectivamente el virus de la anemia equina, el virus de inmunodeficiencia felina y el virus de la inmunodeficiencia simiana³⁰. El estudio de otros miembros de la familia de los retrovirus, o parientes lejanos de la gran familia de los lentivirus, algunos de los cuales poseen en común los genes

no estructurales del HIV, ha proporcionado información de utilidad. El lector interesado en estudiar en mayor detalle los aspectos virológicos del HIV puede consultar algunas de las excelentes y actualizadas referencias que sobre el tema existen³⁰.

La molécula CD4: el blanco del proceso invasivo en el sistema inmunitario.

La molécula CD4 es un polipéptido que hace

parte de la superficie genética de las inmunoglobulinas. Se encuentra presente en una población heterogénea de células T (Fig. 3) y su función es la de estabilizar la interacción que se da entre la célula T y las denominadas células presentadoras de antígeno, que incluyen las células B y las células de las líneas monocitaria y dendrítica. El enlace que típicamente ocurre se da entre la molécula CD4 y las moléculas de histocompatibilidad de clase II; se trata de un enlace de gran afinidad en el que participan elementos no po-

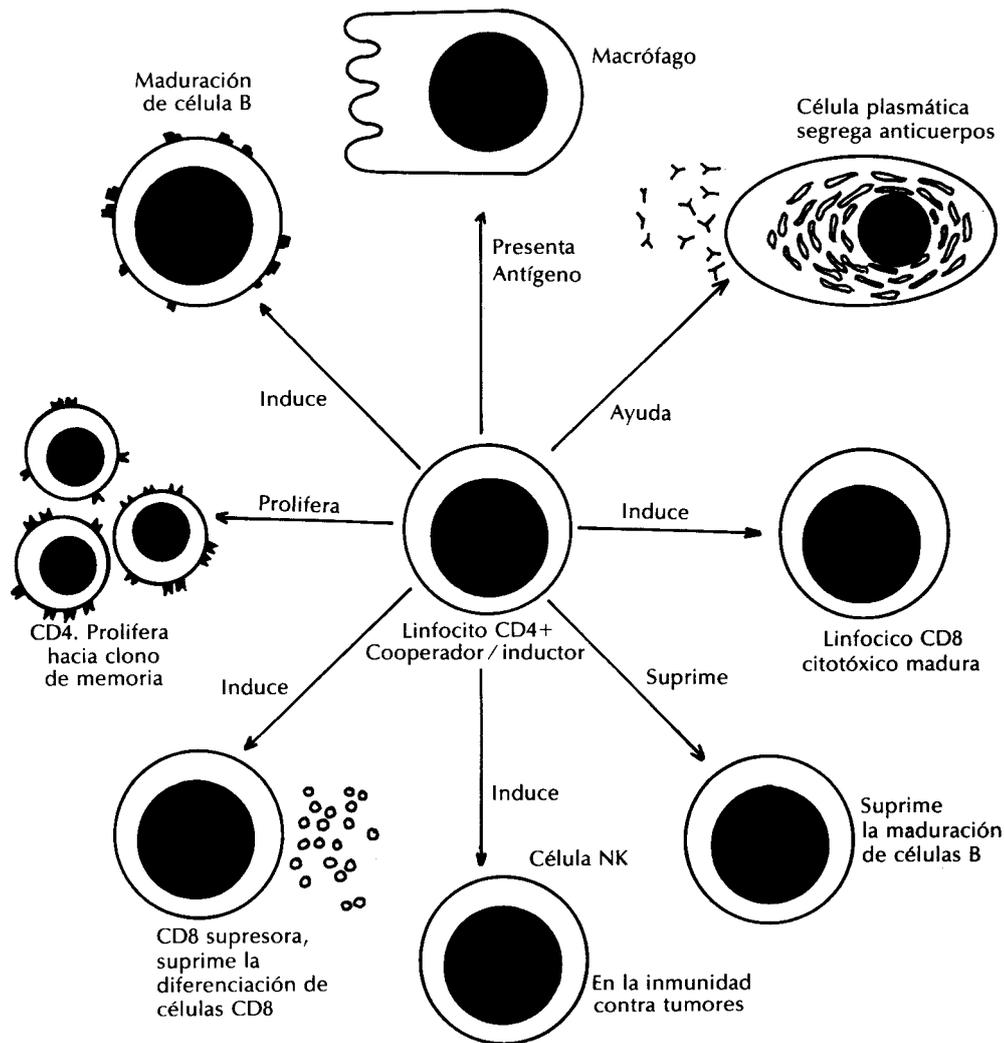


Fig. 3. Funciones del linfocito T cooperador / inductor
Estas funciones se ven disminuidas o abolidas durante la infección por HIV

limórficos del dominio beta-1 de la molécula de histocompatibilidad.

Se ha podido demostrar que grupos celulares diferentes a las células T expresan moléculas CD4, incluyendo células B transformadas por el virus de *Epstein-Barr* (VEB), macrófagos / monocitos, las células dendríticas de los nódulos linfáticos y de la piel (células de Langerhans), células del sistema nervioso como las de la microglia, los astrocitos, la oligodendroglia y algunas neuronas^{31,38} y células enterocromafines de la mucosa intestinal. Este amplio espectro de distribución de la molécula DC4 permite identificar la gran variedad de células que son afectadas por la infección. El hecho de que la molécula CD4 sea el elemento central en la definición de las poblaciones celulares que son el blanco de la infección, significa que el control de la infección por parte del hospedero se dirige principalmente a la membranas de aquellas células CD4+.

Algunos anticuerpos monoclonales anti-DC4 producidos con intenciones terapéuticas bloquean la infección *in vitro* ya que se adhieren a CD4 e impiden la ulterior fijación viral al mismo. Sin embargo, la magnitud del bloqueo producido por estos anticuerpos depende en gran parte del epítipo que reconoce el anticuerpo en la molécula CD4, indicando que el tropismo del virus hacia el receptor es fino y altamente específico. Se han producido, recientemente, péptidos sintéticos derivados de la molécula CD4, los cuales inhiben la infección y citopatía del HIV-1³⁹; su posible papel terapéutico merece ser cuidadosamente evaluado a la luz de la información que se conoce hasta la fecha sobre la respuesta inmunitaria que se da frente a la infección por HIV-1.

La proteína gp120 del HIV presenta un particular tropismo hacia la molécula CD4, en particular su epítipo CD4A⁴⁰. Por otro lado, se ha sugerido que el virus presenta un similar grado de tropismo hacia ciertas porciones de la molécula de clase II, este efecto se ha observado en moléculas codificadas en la región HLA-DR⁴¹. A este respecto, Golding y cols. han identificado un péptido hidrofílico presente tanto en el dominio beta-1 de las moléculas de clase II como en la proteína gp41 del HIV⁴². Se sugiere, pues, la posibilidad que una porción de gp41 se una también a la molécula CD4. Como se recordará, gp41 hace parte de la envoltura viral.

La interacción de HIV con CD4 y la subsecuente invasión celular son los elementos centrales de la infección por lo que representan una de las áreas

más estudiadas en la búsqueda de una vacuna. Uno de los enfoques más interesantes que se ha desarrollado en esta área se basa en la inducción de mutaciones puntiformes en los genes reguladores del HIV. Es así como ciertas mutaciones en los genes que controlan la síntesis de gp120 y gp41 disminuyen o abortan definitivamente la fijación y/o la adherencia viral a CD4^{43,44}. Particular importancia parece tener el hallazgo de una de estas investigaciones⁴³ en la que el cambio de un solo aminoácido en gp 120 redujo notoriamente la capacidad de fijación del HIV.

El tropismo del HIV hacia los receptores de membrana que ocupa es de gran importancia pues, como veremos después, la vacuna ideal anti-HIV deberá ser capaz de impedir la infección no limitándose a impedir el desarrollo de la enfermedad. A este respecto, es importante recordar que los virus penetran las células eucarióticas mediante dos mecanismos diferentes: por un lado, pueden sufrir endocitosis, proceso activo que depende del pH, o por el otro, las proteínas de la cápside se pueden fusionar con proteínas estructurales de la membrana de la célula hospedera en un proceso independiente del pH celular. En el caso del HIV, no se conoce con exactitud cual de estos mecanismos opera, pero diversas investigaciones sugieren la ocurrencia de ambos mecanismos^{11,45-47}, similar al caso de los paramixovirus. Parece ser que la proteína gp41 es responsable de la fusión con proteínas de la membrana celular, mientras que la unión de gp120 con CD4 induce endocitosis del complejo virus-CD4. No hay que olvidar, tampoco, que algunas células del sistema inmunitario poseen receptores para el fragmento cristalizante (Fc) de las inmunoglobulinas, por lo que es factible que HIV asociados a anticuerpos específicos anti-gp120 penetren al interior de algunas poblaciones celulares por este medio indirecto.

El ciclo infeccioso: Latencia - replicación - citotoxicidad

Desde el punto de vista fisiopatológico, diversos estudios *in vitro* han permitido demostrar que el balance de los elementos que regulan los niveles de replicación viral y la expresión de productos virales en las células infectadas dependen de factores externos al HIV que incrementan en este su capacidad replicativa. A este grupo pertenecen agentes infecciosos como los herpesvirus, los citomegalovirus y algunos parásitos^{11,48}. En particular, se ha podido comprobar que el LTR del HIV-1 responde a la acción estimuladora de un factor transactivador codificado por el virus *Herpes simplex* 1⁴⁸. Se ha cuestionado, también el papel

estimulador de la actividad viral que poseerían productos inespecíficos propios de la respuesta inmunitaria como la IL-2⁴⁹⁻⁵¹.

A nivel molecular se ha demostrado que la activación de la célula T infectada se correlaciona con la formación de una proteína de origen viral que posee la capacidad de inducir transcripción, esta proteína posee sitios aceptores a nivel del sitio estimulador del genoma viral. El efecto neto es un exponencial incrementado en la expresión viral⁵².

Se ha postulado también que la infección eficaz sólo ocurre en individuos cuyas células T se encuentran en estado de activación. Este último aspecto se referiría al hecho de que muchas de las poblaciones en riesgo de sufrir la infección tienen la particularidad de haber sufrido previa o concomitantemente infecciones virales, bacterianas o parasitarias que se caracterizan bien por su tendencia a producir un fuerte estímulo del sistema inmunitario, por la producción de inmunosupresión moderada o por ambos fenómenos.

Este argumento puede ser ejemplarizado por la alta prevalencia de infecciones virales en los homosexuales de países desarrollados (VEB, hepatitis B, Citomegalovirus, etc.) o a la frecuente inmunosupresión relativa en pacientes de los trópicos que sufren entidades como la tuberculosis, la malaria y la toxoplasmosis asociadas, en muchos casos, a un déficit nutricional crónico.

Una vez ocurrida la infección, el ciclo que espera el virus es muy variable y depende de factores cuya importancia y valor fisiopatológico son difíciles de estimar en los actuales momentos. No obstante, diversos estudios *in vitro* han permitido observar que el ciclo replicativo del virus puede seguir por lo menos tres rutas de un continuo patológico, que si bien son diferentes no son excluyentes. En un moderado número de casos el virus induce un efecto citopático rápido y destruye la célula que infecta. Este caso se ejemplariza en aquellos individuos que desarrollan el SIDA pocos meses después de haber sido infectados, y en los que la progresión infección-enfermedad-muerte ocurre con bastante celeridad.

Los otros dos mecanismos de acción del virus incluyen uno de latencia prolongada y otro de multiplicación viral. En la primera de estas situaciones, el virus permanece latente en el interior del genoma de la célula hospedera durante períodos prolongados de tiempo que pueden oscilar entre 6 y 8 años en individuos infectados por vía

sanguínea⁶ y sólo se multiplica una vez que la célula hospedera es activada inmunológicamente. Estudios del gen *nef* sugieren que este podría ser responsable de este proceso de latencia. Se ha demostrado, por ejemplo, que la delección de este gen se acompaña de un incremento de 5 a 10 veces en la replicación viral, por lo que se ha sugerido que la proteína codificada por este gen, una enzima con capacidad de GTPasa y fosfoquinasa, interactúe con factores de la célula hospedera y repriman la replicación viral⁵³. Se ha demostrado que el producto de este gen induce represión mediante inhibición de la transcripción del LTR del HIV-1, el cual contiene un elemento cis (previamente reconocido como un elemento regulador negativo) hacia el extremo 5' de su genoma⁷⁸.

En el ciclo de multiplicación viral activa, el virus invade la célula e inicia un proceso de replicación viral cuyo efecto neto es la diseminación de la infección hacia otras células. Los mecanismos que se ponen en efecto para producir el efecto citopático en las células T CD4+ parecen ser muy variados y diversos y distan de estar completamente aclarados. En estudios *in vitro*, que no han podido ser replicados o demostrados *in vivo*⁵⁴, el paso del HIV de célula a célula se acompaña de la formación de células gigantes multinucleadas⁵⁵⁻⁵⁷, organizadas en forma de sincitios en los que la forma de muerte es la fusión celular y en los que se encuentran células tanto infectadas como no infectadas. Otro mecanismo citopático que ha sido implicado hace referencia a la producción de grandes acumulaciones de DNA viral que no se integra al genoma de la célula hospedera y que se ha propuesto que induce lesión citopática. Otra hipótesis sugiere que el proceso de liberación activa de múltiples partículas virales a partir de una célula induce un incremento en la permeabilidad celular que genera la diferenciación terminal y subsecuente muerte celular.

Shalaby⁵⁸ ha demostrado *in vitro* que altas dosis de gp120 producido por tecnología recombinante, son capaces de inducir un efecto inhibitorio sobre la función de las células del sistema inmunitario. Finalmente, diversos mecanismos de inmunopatología y autoinmunidad han sido comprometidos en el daño que se produce en los sistemas nervioso e inmunológico los cuales serán motivo de mayor análisis posteriormente.

Es importante anotar aquí que el comportamiento de virus en el interior de los macrófagos es notoriamente diferente al que se observa en las células T CD4+. En particular, estudios *in vitro*

demuestran que el HIV permanece latente en el interior de macrófagos en cultivo durante un promedio de 100 días, mientras que el período de latencia que presenta en el interior de la células CD4+ en cultivo, si bien es variable, sólo promedio 24-48 horas. Muchas son las posibles explicaciones para este fenómeno, pero podemos pensar que las fuentes de células CD4+ y de macrófagos que hayan sido empleados en un experimento determinado son decisivas, ya que células CD4+ obtenidas a partir de individuos que sufren un estado de activación celular "crónica" -ciertos grupos de riesgo con infecciones frecuentes, por ejemplo- presentarán mayores posibilidades de sufrir un ciclo breve de latencia. Es factible también que los macrófagos provenientes de individuos de esta misma población mantengan al HIV en un período de latencia que se prolongará mientras el hospedero no sufra un proceso de activación macrofágica como el que se da frente a infecciones por organismos intracelulares obligatorios y ciertos parásitos. De otra parte, la activación permanente de los macrófagos sería frecuente en individuos provenientes de zonas endémicas para infecciones como tuberculosis, lepra, malaria, toxoplasmosis, etc.

El papel del macrófago en la infección por HIV debe resaltarse en vista de que la prolongada latencia del HIV en el interior de esta célula parece tener gran importancia en el desarrollo de la patología neurológica del SIDA y en la facilitación de un medio "seguro" de transporte del virus; este mecanismo de movilización subrepticia ha sido comparado a la estrategia del Caballo de Troya en la mitología griega.

Otro aspecto que ha de ser tenido en cuenta hace referencia al hecho de que la gran reducción del número absoluto de células T cooperadoras que precede al desarrollo de las finales y en últimas fatales etapas del SIDA no puede ser explicado por acción directa del virus. Se ha demostrado que el número de células T que son infectadas y potencialmente es 1 en 100. Estudios de hibridación *in situ* del DNA viral en células T han demostrado que muy bajos números de estas células se encuentran comprometidos en el proceso de replicación viral. Lo anterior implica que mecanismos diferentes a la destrucción de las células T por acción citopática del virus han de operar para explicar los trastornos que se dan en el hospedero. Si bien a continuación mencionaremos tanto algunas de las hipótesis propuestas para explicar este fenómeno como los datos experimentales que se conocen para apoyarlas, es importante recalcar la novedad de algunos de

estos descubrimientos y la necesidad de ser replicadas por un número importante de grupos de investigación.

La respuesta inmunológica del hospedero frente a la infección

Si bien la obtención de información lo suficientemente comprobada y generalizada a la población es uno de los principales problemas que enfrentamos en nuestro conocimiento sobre el SIDA, muchos de los datos obtenidos en diversos laboratorios permite proponer algunas hipótesis generales que por esta misma condición presentan algunas debilidades, pero habrán de ser comprobadas o negadas experimentalmente.

Antes de presentar algunas de estas hipótesis en forma de un ciclo fisiopatológico conexo, resumamos brevemente las características del HIV que serán identificadas por el sistema inmunitario del hospedero. Ante todo, el "invasor" es un retrovirus de la familia de los lentivirus, dos de cuyas proteínas de envoltura tienen gran afinidad hacia la molécula CD4 cuya distribución celular ya analizamos. De otra parte, el virus responde de manera muy variada ante el estado inmunológico que encuentre en el hospedero, pero en general su replicación e infectividad se ve notoriamente incrementado por acción de productos que normalmente se producen en la respuesta inmunitaria como la IL-2. Finalmente, productos provenientes de otros agentes virales inducen también multiplicación del HIV.

Ahora, analicemos lo que podría ser la respuesta de un individuo frente a este tipo de virus. No hay duda alguna que el sistema inmunitario reconoce al HIV como un antígeno viral y como tal lo trata. Es sabido que frente a los antígenos proteicos complejos timodependientes, la respuesta inmunitaria suele ser compleja y fuerte y mecanismos tanto celulares como humorales entran en acción. Es así como frente a la infección por el HIV esperaríamos que el hospedero responda con los siguientes mecanismos de respuesta inmunitaria.

a. Activación de clones de células T HIV-específicas: Estas células participarán en dos tipos de respuesta: una de tipo humoral y otra de tipo celular. La primera será mediada por anticuerpos anti-HIV específicos e inespecíficos producidos por clones de células B que actuarán bajo el control de células T cooperadoras. Existe evidencia sobre la generación de una respuesta policlonal de anticuerpos anti-HIV desde etapas iniciales

de la infección, la cual se caracteriza por hipergammaglobulinemia y posee importantes implicaciones inmunopatológicas⁵⁹. La respuesta celular, de otra parte, se ejecutaría primordialmente a través de células T citotóxicas las cuales destruirían las células que expresen en sus membranas antígenos virales y moléculas de histocompatibilidad de clase 1 autólogas. En estos momentos existe evidencia *in vitro* que demuestra que los individuos que, estando infectados por HIV-1, resisten por períodos prolongados de tiempo el desarrollo de la enfermedad, poseen poblaciones de linfocitos T citotóxicos CD8+ que son capaces de controlar la infección suprimiendo la replicación viral⁶⁰⁻⁶². Recientemente, se ha demostrado que esta actividad citotóxica es dirigida en contra de los productos derivados del gen *pol* del HIV-1⁶⁰, lo cual tiene importantes implicaciones en la producción de vacunas.

b. Producción de mecanismos de citotoxicidad mediada por anticuerpos: Los anticuerpos anti-HIV permitirán a las células NK o *natural killer* destruir empleando el fragmento Fc de la inmunoglobulina como interfase aquellas células que poseen en su superficie antígenos virales que fueron "marcados" por los anticuerpos producidos por las células B. Es necesario recalcar aquí que el gamma-interferón y la interleuquina 2 son necesarios para la activación de las células NK. Este mecanismo podría operar gracias a la respuesta humoral policlonal que el virus induce desde etapas tempranas de la infección.

La citotoxicidad mediada por anticuerpos es más frecuente en individuos con niveles séricos demostrables de anticuerpos contra los antígenos gp41 y p24 del HIV⁷⁹.

c. Citotoxicidad mediada por células: Las células NK, son una subpoblación de linfocitos, reconocidos morfológicamente como Linfocitos Grandes Granulares (LGL), que tienen un mecanismo de citotoxicidad en común con los linfocitos T citotóxicos CD8+. Estas células poseen en su citoplasma unos gránulos, que contienen en su interior una sustancia llamada perforina. La perforina guarda analogía con el complejo de ataque de membrana del complemento. La "vía de la perforina", como es llamado este mecanismo de citotoxicidad, es absolutamente dependiente de calcio⁸⁰. Estas células, degranulan al espacio intercelular los monómeros de perforina al ponerse en contacto con las "células diana". Estos monómeros, en presencia del calcio extracelular, se colocan como las estacas de un barril, en la membrana celular, hasta que crean un poro, a

través del cual entra agua y sodio a la célula, y salen polielectrólitos y macromoléculas, estos eventos despolarizan el potencial de reposo de la membrana, desestabilizándola y llevándola así, a una muerte irremediable. La vía de la perforina es utilizada por las células NK principalmente. Los linfocitos T citotóxicos la utilizan cuando son estimulados por los factores de crecimiento de células T.

Considerado otros mecanismos de citotoxicidad, hay que tener en cuenta el mecanismo de fragmentación del ADN en la célula diana, inducido por linfocitos T citotóxicos. Las células diana poseen un mecanismo de autodestrucción endógeno mediado por una endonucleasa que fragmenta el ADN, el cual es activado por los linfocitos T citotóxicos mediante un factor parecido al TNF y a la linfotoxina. A diferencia de la perforina, este mecanismo demora varias horas en lisar la célula diana. Este "mecanismo suicida" ha sido descrito en las células cebadas y ciertos linfocitos T cooperadores⁸⁰.

Otros mediadores de la citotoxicidad, son las esterases de serina y los proteoglucanos, los últimos han sido detectados en los gránulos de las células NK⁸⁰, pero su función exacta requiere de más estudios todavía.

d. Formación de complejos inmunitarios anticuerpo-antígenos HIV: los cuales pueden ser eliminados de la circulación por células fagocitarias o bien permanecer circulando y causar inmunopatología.

e. Destrucción mediada por macrófagos activados: estimulados por gamma-interferón e IL-2 los macrófagos adquieren capacidad citotóxica teóricamente eficaz en el control de la infección por HIV.

De hecho, diversos estudios permiten comprobar que todos estos mecanismos operan durante las etapas iniciales de la infección, pero son insuficientes para detener el avance de la misma y en últimas van a ser los responsables de la destrucción del sistema inmunitario.

El SIDA visto como una enfermedad autoinmunitaria de origen viral, ¿fábula o realidad?

Desde el punto de vista puramente científico, las contribuciones que el estudio del SIDA ha proporcionado a la inmunología, la virología y biología molecular son enormes y prometen ser mayores en los años venideros. Desafortunadamente esto ha ocurrido a costa de la vida de

muchos individuos como ejercicio intelectual y revisión de los conocimientos de inmunología básica, presentamos a continuación la hipótesis autoinmunitaria del SIDA, la cual ha venido siendo sustentada progresivamente. Esta teoría basada en los fenómenos inmunológicos antes mencionados, proporciona los elementos necesarios para explicar la destrucción del sistema inmunitario que se ve en los individuos con SIDA y como veíamos antes no puede ser explicada solamente por el efecto citopático del virus.

El tropismo de las proteínas gp120 y gp41 hacia determinantes de la molécula de clase II y de CD4 resalta las similitudes estructurales que existen entre porciones del virus y los determinantes no polimórficos de las moléculas de histocompatibilidad de clase II que normalmente se asocian con CD4. Es factible imaginar un escenario en el que los anticuerpos que se producen en contra de gp120 y gp41 sean capaces de autorreaccionar con las moléculas DR de los individuos infectados con HIV. De otra parte, los determinantes antigénicos que detectan las células T citotóxicas en la envoltura viral harán que estas últimas destruyan tanto células CD4 + infectadas como, posiblemente, células que ostentan similitudes estructurales y/o moleculares con antígenos del HIV. De igual manera, células cuyas moléculas de superficie hayan sido "marcadas" por anticuerpos específicos, pueden ser el blanco de la acción lítica de las células NK. En este contexto la destrucción de las células infectadas por el virus ha de considerarse una respuesta inmunológica normal, mientras que la destrucción de células no infectadas constituiría un lamentable mecanismo de autoinmunidad⁴¹.

Jerne describió años atrás la teoría de la red, y desde entonces se empezó a tener en cuenta las propiedades inmunorreguladoras de la red idiotipo antiidiotipo⁸¹. Además de ser inmunoregulador, este sistema puede llegar a causar inmunopatología, como se ha comprobado para varias enfermedades tales como el linfoma de células B, la diabetes insulino dependiente y el lupus eritematoso sistémico⁸¹. En el SIDA el mecanismo mediante el cual la desregulación de este sistema puede causar autoinmunidad es parecido.

Al iniciarse la respuesta inmunitaria contra el HIV, los clones de linfocitos B estimulados (Linfocitos B1) (Fig. 4a), producirán un anticuerpo contra los determinantes antigénicos de las proteínas de superficie del virus gp120 y gp41 (anticuerpo 1). Este anticuerpo a su vez se puede unir a la región variable de la inmunoglobulina de superficie de otro linfocito B (linfocito B2), estimulando

dose así este nuevo clono a producir un segundo anticuerpo (anticuerpo 2) contra el anticuerpo 1. (Fig. 4b). La estructura tridimensional del anticuerpo 2 se asemeja mucho a los determinantes antigénicos de la envoltura viral, los cuales poseen un gran tropismo hacia el receptor CD4 (b2). Debido a esta similitud tridimensional el anticuerpo 2 puede fijarse al receptor CD4, de cualquier células CD4+ no infectada (Fig. 4c) y desencadenar una respuesta inmunitaria humoral mediada por el complemento, que irremediamente destruirá la célula, como ocurre en la artritis reumatoidea y otras enfermedades autoinmunitarias o sirviendo como interfase para que un linfocito NK fije este anticuerpo mediante su receptor Fc y destruya a la célula CD4+ mediante la vía de la perforina⁸⁰.

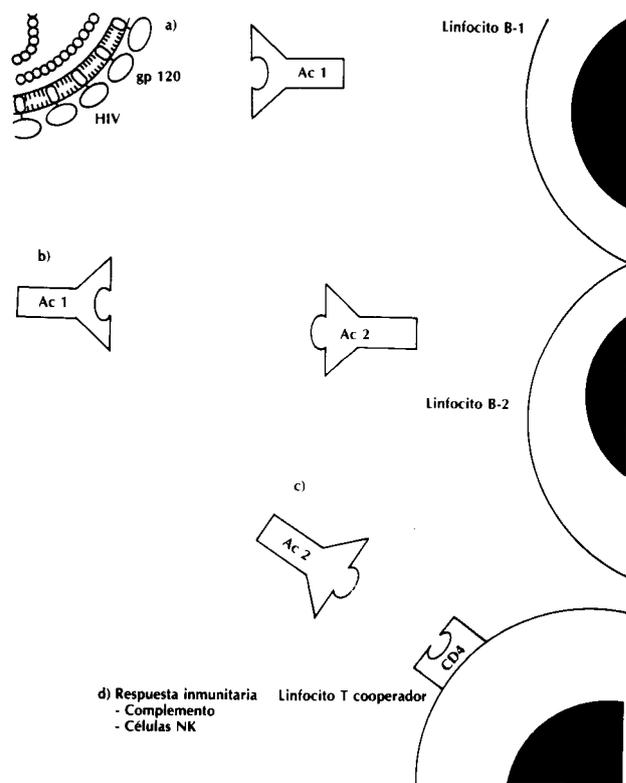


Fig. 4. Esquema de la red idiotipo-antiidiotipo como mecanismo causante de autoinmunidad en el SIDA. a) Producción del primer anticuerpo después de que los determinantes antigénicos son presentados a un linfocito B. b) Producción del segundo anticuerpo o antiidiotipo que "neutraliza" al primero. c) El segundo anticuerpo es capaz de unirse al receptor CD4, el cual guarda semejanza con el anticuerpo 1. d) Producción de una respuesta inmunitaria contra la célula CD4+.

Ahora bien, la antes propuesta reacción autoinmunitaria en contra de productos de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad tendría especial importancia, pues induciría la limitación funcional y/o posible destrucción de un gran número de células del sistema inmunitario. Este fenómeno explicaría hallazgos previamente descritos en pacientes con SIDA como la pérdida de las células dentríticas de los nódulos linfáticos⁶³⁻⁶⁵, la virtual desaparición de la moléculas de clase II en las membranas de células de Langerhans de la piel⁶⁴ y de los monocitos circulantes⁶⁶ y la destrucción de células del sistema nervioso central⁶⁷ y del microambiente tímico⁶⁸⁻⁶⁹.

El papel de la respuesta humoral anti-HIV y de los complejos inmunitarios circulantes, por otro lado, parece ser muy importante en el desarrollo de algunas de las características clínicas del SIDA como la anemia hemolítica, neutropenia y trombocitopenia⁷⁰⁻⁷³, entidades en las que, posiblemente eritrocitos, plaquetas y neutrófilos son destruidos o bien directamente por la fijación del complemento a los complejos inmunitarios o son accidentalmente destruidos al encontrarse figurativamente en el medio de una fuerte batalla librada entre el sistema inmunitario y el HIV, en la que desafortunadamente el sistema se autodestruye⁷⁴. En un reciente estudio se comprobó que el HIV es capaz de infectar y lesionar directamente a las células progenitoras del linaje hematopoyético⁸³, no obstante es importante determinar si la producción de anticuerpos anti-gp120 induce supresión directa o indirectamente sobre las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea, fenómeno demostrado por Donahue *in vitro*⁷⁵.

Finalmente, la respuesta de la células B merece algunos comentarios adicionales. Esta población de células sufre un proceso de intensa activación policlonal como parte de la historia natural de la enfermedad. Esta proliferación explica los elevados niveles de inmunoglobulinas séricas detectados en los pacientes con SIDA. El análisis de estos anticuerpos ha permitido identificar algunos de ellos dirigidos en contra del DNA propio⁷² mientras otros se dirigen, como veíamos antes, hacia diversas estructuras presentes en células del sistema inmunitario y de otros órganos y sistemas. Este tipo de activación generalizada de las células B es de difícil explicación y en su desarrollo se ha propuesto la participación del YEB y de mecanismos antidiotípicos que no entraremos a discutir aquí.

El objeto de esta visión ha sido discutir las características generales de la respuesta inmunitaria

frente al HIV y presentar algunos de los avances logrados en el conocimiento de los aspectos inmunológicos y virológicos del SIDA en los años que han transcurrido desde la descripción de los primeros casos. No es nuestra intención aseverar con criterios definidos muchas de las áreas oscuras que todavía rodean la fisiopatología de esta entidad, pero creemos haber presentado algunos conceptos básicos sobre los que el lector puede reflexionar.

Desarrollo de vacunas anti-HIV: retos y posibles soluciones

La vacuna ideal para prevenir el SIDA deberá inducir una respuesta idéntica o mejor a la que produce la infección natural por el HIV, producir mínimas reacciones adversas, ser altamente estable, y tanto su manufactura como su administración han de ser relativamente fáciles y eficientes⁷⁶. Lo anterior implica que la producción de una vacuna eficaz requiere del esclarecimiento de las características de la respuesta inmunitaria frente a los virus de la inmunodeficiencia humana. Como vimos antes, esta respuesta es compleja y parece requerir de mecanismos celulares y humorales.

Las posibilidades que teóricamente existen para una vacuna anti-HIV son muchas e incluyen vacunas que empleen virus vivos atenuados, virus completos inactivados, virus vivos recombinantes, péptidos sintéticos o productos naturales o recombinantes del virus, o bien vacunas antiidiotípicas o protocolos de inmunización pasiva. En últimas, el tipo de reacciones adversas, el desarrollo de inmunopatología y empeoramiento de la enfermedad secundarios a la vacuna, y las limitaciones técnicas son algunos de los grandes obstáculos que enfrentan quienes se encuentran en la actualidad tratando de desarrollar vacunas anti-HIV.

Bibliografía

1. BARRE-SINOUSI, F.; CHERMAN, J.C.; REY, F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *SCIENCE*, 220, 1983.
2. POPOVIC, M. et al. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *SCIENCE* 224, 1984.
3. FAUCI, A., Immunologic abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *CLIN. RES.* 32, 1984.
4. GOTTLIEB, M.S. et al., UCLA. Conference: The acqui-

- red immunodeficiency syndrome, ANN. INTERN. MED. 99, 1983.
5. EBBESEN, P., The global epidemic of AIDS RES, 2, Sppl. 1, 1986.
 6. ANDERSON, M.R. and MAY, M.M. Epidemiological parameters of HIV transmission. NATURE 333, 1988.
 7. MURRAY, H.W.; HILLMAN, J.K.; RUBIN, B.Y., et al. Patients at risk for AIDS-related opportunistic infection: clinical manifestations and impaired gamma interferon production, N. ENGL. J. MED. 313, 1985.
 8. JAFFE, H.W. et al. The acquired immunodeficiency syndrome in gay men. ANN. INTERN. MED. 103, 1985.
 9. GOEDERT, J.J.; SARGADHARAN, M.G.; BIGGAR, R.J. et al. Determinants of retrovirus (HTLV-III) antibody and immunodeficiency conditions in homosexual men, LANCET 2, 1984.
 10. QUINN, T.C. et al. AIDS in Africa: an epidemiologic paradigm. SCIENCE, 234, 1986.
 11. LEVY, J.A. Mysteries of HIV: Challenges for therapy and prevention, NATURE 333, 1988.
 12. CHENG-MAYER, C.; RUTKA, J.T.; ROSENBLUM, M.L. et al. Human immunodeficiency virus can productively infect cultured human glial cells, PRO. NAT. ACAD. SCI. USA 84, 1987.
 13. KAN, N.C.; FRANCHINI, J.E.; WONG-STAL, F., et al. Identification of HTLV-III / LAV for gene product and detection of antibodies in human sera, SCIENCE 231, 1986.
 14. FRANCHINI, G.; GUROFF-ROBER, M.; WONG-STALL, F., et al. Expressions of the protein encoded by the 3' open reading frame of the HTLV-III in bacteria: demonstration of its immunoreactivity with human sera, PROC. NAT. ACAD. SCI. USA 83, 1986.
 15. LEE, T.H.; COLLIGAN, J.E.; ALLAN, J.S., et al. A new HTLV-III-LAV protein encoded by a gene found in cytopathic retroviruses. SCIENCE 231, 1986.
 16. ARYA, S.R. and GALLO, R.C. Three novel genes of the HTLV-III: immune reactivity of their products with sera from acquired immune deficiency syndrome patients. PROC. NAT. ACAD. SCI. USA. 83, 1986.
 17. SODROSKY, J. et al. A second post-transcriptional transactivation gene required for HTLV-III replication. NATURE, 231, 1986.
 18. FUSHER, A.; FEINBERG, M.B.; HOSEPHS, S.F., et al., The transactivator gene of HTLV-III is essential for virus replication. NATURE, 310, 1986.
 19. DAYTON, A.I. et al. The transactivator gene the HTLV-III is required for replication. CELL. 44, 1986.
 20. FEINBERG, M. et al. HTLV-III expression and production involve complex regulation at the levels of splicing and translation of viral RNA. CELL. 46, 1986.
 21. SODROSKI, J. et al. Role of the HTLV-III / LAV envelope in syncytium formation and cytopathicity. NATURE, 322, 1986.
 22. WONG-STAL, F.; CHANDA, P.K, and GHAYFEB, J. Human immunodeficiency virus; The eighth gene, AIDS RES. HUMAN RETROVIRUS, 3, 1987.
 23. SADAF, M.R.; BENTER, R. and WONG-STAL, F. Direct mutagenesis analysis of the transactivator genes of HTLV-III. (Abstract) In: III International Conference on Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), Washington, DC.: U.S. Department of Health and Human Services, 1987.
 24. CHEN, I.S.Y., Regulation of AIDS virus expression. CELL. 47, 1986.
 25. WEISS, R.A., et al., Variable and conserved neutralization antigens of human immunodeficiency virus. NATURE 324, 1986.
 26. CHENG-MAYER, C. et al. Biologic features of HIV-1 that correlate with virulence in the host. SCIENCE 240, 1988.
 27. CLAVEL, F.; GUETARD, D.; BRUN-VEZINET, F., et al. Isolation of a new human retrovirus from west African patients with AIDS. SCIENCE 233, 1986.
 28. CLAVEL, F.; MANSINHO, K.; CHAMARET, S. et al. Human immunodeficiency virus type 2 infection associated with AIDS in west Africa. NENGL J. MED, 316, 1987.
 29. KANKI, P.J.; M'BOUP, S.; RICARD, D., et al. Human T-lymphotropic virus type 4 and the human immunodeficiency virus in West Africa. SCIENCE 236, 1987.
 30. VARMUS, H., Retroviruses. SCIENCE 240, 1988.
 31. KLATZMANN, D.; BARRE-SINOUSI, F.; NUGEYRE, M.T., et al. Selective tropism of lymphadenopathy T-lymphocytes. SCIENCE 225, 1984.
 32. MONTAGNER, L.; GRUEST, J.; CHAMARET, S., et al. Adaptation of lymphadenopathy associated virus (LAV) to replication in EBN-transformed B lymphoblastoid cell line. SCIENCE, 225, 1984.

33. KONING, S.; GENDELMAN, H.E.; ORENSTER, J.M., et al. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissues from AIDS patients with encephalopathy. *SCIENCE* 233, 1986.
34. FUNKE, I.; HAHN, A.; RIEBERM, E.P., et al. The cellular receptor (CD4) of the human immunodeficiency virus is expressed on neurons and glial cells in human brain. *J. EXP. MED.* 165, 1987.
35. HILL, J.M.; FARRAR, W.L., and PERT, C.B. Localization of the T4 antigen / AIDS virus receptor in monkey and rat brains: Prominence in cortical regions. *PSYCHOPHARMACOL. BUIL.* 22, 1986.
36. HO, D.D; ROTTA, T.R, and HIRSCH, M.S. Infection of monocyte/macrophage by human T lymphotropic virus type III. *J. CLIN. INVEST.* 77, 1988.
37. GARTNER, S.; MARKOVITZ, P; MARKOVITS, D.M, et al. The role of mononuclear phagocytes in HTLV-III / LAV Infection. *SCIENCE* 233, 1987.
38. WILEY, C.A., et al. Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of acquired immunodeficiency syndrome patients. *PROC. NAT. ACAD. SCI. USA* 83, 1986.
39. LIFSON, J.D., et al. Synthetic DC4 peptide derivatives that inhibit HIV infection and cytopathicity. *SCIENCE* 241, 1988.
40. MODOUGAL, I.S., et al. Binding of HTLV-III / LAV to T4+ T cells by a complex of the 110K viral protein and the T4 molecule. *SCIENCE* 231, 1986.
41. ANDRIEY, J.M.; EVEN, P., and VENET, A. AIDS and related syndromes as a viral-induced autoimmune of the immune system: an anti-MHC II disorder. Therapeutic implications, *AIDS. RES.* 2, 1986.
42. GOLDING, H., et al. Homologous peptides from HIV p41 and HLA class II bind CD4 on human T cells, (Abstract) in: III international Conference on Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), Washington D.C., Dept of Health and Human services, 1987.
43. LASKY, L.A., et al. Delineation of a region of the HIV gp120 envelope which interacts with the CD4 antigen of the helper T lymphocyte (Abstract). In: III International Conference on Acquired Immunodeficiency syndrome (AIDS). Washington DC., US Dept of Health and human services, 1987.
44. KOWALSKI, M.; POTZ, J.; GOH, W.C., et al. Structure / function relations of the HIV envelope glycoprotein (Abstract), In: III International conference on Acquired Immunodeficiency syndrome (AIDS), Washington, DC. U.S. Department of Health and Human services, 1987.
45. STEIN, B.S. et al. pH-independent HIV entry into CD4-positive T cells via virus envelope fusion to plasma membrane. *CELL* 49, 1987.
46. GALLAHER, W.R. Detection of a fusion peptide sequence in the transmembrane protein of Human immunodeficiency virus. *CELL* 50, 1987.
47. MARSH, M. and DALLEISH, A., ¿How do Human immunodeficiency virus enter cells?, *IMMUNO. TODAY* 8; 1987.
48. MOSCA, J.D.; BEDNARK, D.P.; RAJ, B.K, et al. Activation of human immunodeficiency virus by herpesvirus infection identification a region within the LTR that responds to a tat-factor encoded by herpes simplex virus I. *PROC. ACAD. SCI. USA* 84, 1987.
49. ARYA, S.K, and GALLO, R.C. Human T-cell growth factor (interleukin 2) and gamma-interferon genes: expression in human T-lymphotropic virus type III-and type I-infected cells. *PRO. NAT. ACAD. SCI. USA*, 82, 1985.
50. SEKEVITS, M, et al. Activation of interleukin 2 and interleukin 2 receptor (TAC) promoter expression by the trans-activator (tat) gene product of human T-cell leukemia virus type I. *PRO. NAT. ACAD. SCI. USA.*, 84, 1987.
51. TONG-STARKSEN, S.E.; LECIWI, P.A. and PETERLIN, B.M. Human immunodeficiency virus long terminal repeat responds to T-cell activation signals, *PROC. NAT. ACAD. SCI. USA*, 84, 1987.
52. NABEL, G. and BALTIMORE, D. An inducible transcription factor activates expression of human immunodeficiency virus in T cells. *Nature* 326, 1987.
53. LUCIWI, P.A; CHENG-MAYER, C. and LEVY, J.A. Mutational analysis of the human immunodeficiency virus: the orf-B region down-regulates virus replications. *PROC. NAT. ACAD. SCT. USA* 84, 1987.
54. COHEN, M.B. and BECKSTEAD, J. In: *AIDS: Pathogenesis and treatment* New York: Dekker 1988.
55. RABSON, A.B. In: *AIDS: Pathogenesis and treatment*, New York: Dekker, 1988.
56. LIFSON, J.D., et al. AIDS retroviruses induced cytopathology: Giant cell formation and involvement of CD4 antigen. *SCIENCE* 232; 1986.
57. ZAGURY, D., et al. Long-term cultures of HTLV-III-infected cells: a model of cytopathology of T-cell depletion in AIDS. *SCIENCE* 231, 1986.

58. SHALABY, M.R. et al. The effects of human immunodeficiency virus recombinant envelope glycoprotein on immune cell functions in vitro. *CELL IMMUNOL*, 110, 1987.
59. KOENIG, C.M., et al., HIV-specific cytotoxic T lymphocytes in seropositive individuals, *NATURE* 328, 1987.
60. WALKER, C.M., et al. HIV-specific cytotoxic T lymphocytes in seropositive individuals. *NATURE* 328, 1987.
61. WALKER, C.M. et al. CD8+ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing virus replication. *SCIENCE* 234, 1986.
62. PLATA, F., et al. AIDS virus-specific cytotoxic T lymphocytes in lung disorders. *NATURE* 328, 1987.
63. MATHUR-WASH, U.; SPIGLAND, I.; SACKS, H.S., et al., Longitudinal study of persistent generalized lymphadenopathy in homosexual men: relations to AIDS. *LANCET* I, 1984.
64. METROK, C.E., et al. Generalized lymphadenopathy in homosexual men. *ANN. INTERN. MED.* 99, 1983.
65. BELSITO, D.V, et al. Reduced Langerhans' cell the antigen and ATPase activity in patients with AIDS. *N. ENGL. J. MED.* 310, 1984.
66. HEAGY; KELLY, V.E., STROM, T.B., et al. Decreased expression of human class II antigen on monocytes from patients with AIDS. *J. CLIN. INVEST.* 74, 1984.
67. PRICE, R.W. et al. The brain in AIDS: Central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex. *SCIENCE* 259, 1988.
68. DAVIS, A.E., JR. The histopathological changes in the thymus gland in AIDS. *ANN. NY. ACAD.* 437, 1984.
69. SAVINO, W.; DARDENE, M.; NARCHE, C., et al., Thymic epithelium in AIDS, An Immunohistological study, *AM. J. PATHOL.* 122, 1986.
70. ZOLLA-PAZNER, S. Serology in AIDS. EBBESEN, P. BIGGAR, R.J. and Belby, M. Philadelphia: Saunders: 1984, p. 151.
71. ZOLLA- PAZNER, S.; DES HARLAIS, D.C.; FRIEDMAN, SR., et al. Nonrandom development of immunologic abnormalities after infection with HIV: Implications for immunologic clasifications of the disease. *PROC. NAT. ACAD. SCI. USA*, 84, 1987.
72. ABRAMS, D.J; DIPROV, D.D. GOEDERT, J.J, et al. Antibodies to HTLV-III and development of AIDS in homosexual men presenting immune thrombocytopenia. *ANN. INTERN. MED.* 104, 1986.
73. WALSH, C.M.; NARDI, M.A. and KARPATKIN, S. On the mechanisms of thrombocytopenic purpura in sexually active homosexual men. *N. ENGL. J. MED.* 311, 1984.
74. RUBINSTEIN, A.; SMALL, C.B. and BERNSTEIN, L.J. Autoantibodies to T cells in adult and pediatric AIDS. *ANN. NY. ACAD. SCI.* 437, 1984.
75. DONAHUE, R.E., et al. Supression of in vitro haematopoiesis following human immunodeficiency virus infection. *NATURE* 326, 1987.
76. KOFF, W.C. and HOTH, D.F., Development and testing of AIDS vaccines. *SCIENCE* 241, 1988.
77. AHMAD, N. and SUNDARARAJAN, V. Nep protein of HIV-1 Isa Transcriptional Represson of HIV-1 LTR. *SCIENCE*, 241: 481-85, 1988
78. REUBEN, J.M. and LAROCCO, M. Cellular Immune Responses in Aquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin. Lab. SCI.* 1(2): 90-93, 1988.
79. YOUNG, J.D.E. and LIV, C.C., Multiple mechanisms of lymphocyte mediated killing. *IMMUNOL. TODAY*, 9 (5): 140-144, 1988.
80. BURDETTE, S. and SCHWARTS, R.S. Idiotypes and Idiotypic Networks. *N. ENGL. S. MED.* 317: 219-224, 1987.
81. MADDON, P.J., et al. The Tagene Encodes the AIDS virus receptor and is Expressed in the Immune System and the Brain. *CELL*, 47: 333-348, 1986.
82. FOLKS, T.M. et al. Infection and replication of HIV-1 in purified progenitor cells of normal human bone marrow. *SCIENCE* 242: 919-922, 1988.