

PATOGENESIS DE LA INFECCION POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANO

Dres. David D. Ho, Roger J. Pomerantz y Joan C. Kaplan

De la División de Enfermedades Infecciosas del Centro Médico Cedars-Sinai y la Escuela de Medicina de la UCLA, en Los Angeles, y la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General de Massachusetts y la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard, en Boston.

Reproducido del New England Journal of Medicine Vol. 317, Pág. 278 de julio 30 de 1987

Traducido por Julio Rodríguez Grullón

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fue inicialmente descrito en 1981 y desde entonces ha alcanzado proporciones epidémicas con más de 38,000 casos reportados en los Estados Unidos solamente y una mortalidad a los 3 años de más del 90%.¹⁻⁴

Se estima que de 1 a 2 millones de americanos están ya infectados con el agente etiológico del SIDA que es el virus de inmunodeficiencia humano (VIH).⁴ Además el servicio de salud pública recientemente predijo que aproximadamente 270 mil casos de SIDA se habrán desarrollado para 1991.⁵

A nivel mundial miles de europeos y posiblemente millones de africanos están también infectados con el VIH.⁶

El VIH, también conocido como el virus asociado a la linfadenopatía (LAV)⁷ virus linfotrópico humano a células T (HTLV-III)⁸, o virus relacionado al SIDA (ARV),⁹ tiene una envoltura lípida y es ligeramente mayor a las 100 nm en su diámetro. A la microscopía electrónica contiene característicamente un nucleoide cilíndrico, denso, conteniendo proteínas centrales, RNA genómico y la enzima de transcriptasa inversa que clasifica al VIH como un retrovirus.

El VIH sin embargo parece ser único entre los retrovirus.

Posee por lo menos cinco genes adicionales, además de los standard gag, pol y env, los cuales codifican las proteínas centrales, la transcriptasa inversa y las proteínas de la cubierta respectivamente (Fig. No. 1).

Dos genes con múltiples exones, tat y trs/art, se cree son reguladores esenciales transcripcionales o post-transcripcionales para la síntesis del VIH.¹⁰⁻²⁰ No hay multiplicación del virus cuando cualquiera de estos genes se torna inactivo.

Otros dos genes sor y 3' orf son claramente funcionales y sus productos proteicos pueden ser detectados *in vitro* y

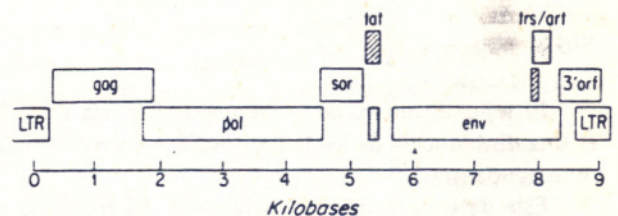


Figura No. 1. Conjunto de genes (genoma) del VIH. LTR significa repetidores de terminales largas.

anticuerpos contra ellos están presentes en el suero de personas infectadas.²¹⁻²⁷ Su papel funcional sin embargo no ha sido aún determinado.

Otra zona abierta a interpretaciones (zona codificada) llamada "R" y localizada entre sor y tat, también codifica para un producto de funciones desconocidas, aunque este producto es reconocido por el sistema inmune de personas infectadas.²⁸

El VIH está relacionado a un grupo de retrovirus citopáticos, no transformadores llamados lentivirus en base a sus características *in vitro*, aspecto morfológico y comparación directa de secuencias de nucleótidos.²⁹⁻³²

Los prototipos de lentivirus incluyen los virus visna y el virus de la artritis y encefalitis caprina, los cuales son capaces de inducir enfermedades neurodegenerativas crónicas en ovejas y chivos.³³⁻³⁴

El virus de la anemia infecciosa equina, un tercer lentivirus, causa episodios de fiebre y anemia hemolítica en caballos.³⁵

En base a la reactividad cruzada de la proteína viral parece ser que el VIH está muy relacionado al virus simio linfotrópico para células T (STLV-III), el cual es responsa-

ble por una forma de SIDA en simios que incluye la producción de encefalitis.³⁶⁻³⁸

Otro grupo de retrovirus humano linfotrópico para células T, llamado VIH-2/LAV-2 o HTLV-IV, ha sido aislado de habitantes del Africa Occidental.³⁹⁻⁴⁶

El VIH-2/LAV-2 está claramente asociado con inmunodeficiencia y un síndrome clínico similar al SIDA.³⁹⁻⁴¹

El HTLV-IV fue inicialmente aislado de prostitutas senegalesas saludables.⁴⁴ Debido a su identidad tan cercana con el STLV-III⁴⁵⁻⁴⁶ se ha sugerido que el HTLV-IV puede no representar un aislado independiente⁴⁵⁻⁴⁷ y que exista la alternativa de que pueda ser un ejemplo de infección humana por un virus de los simios.⁴⁵ Los datos disponibles actualmente son consistentes con una relación evolucionaria entre los retrovirus, como se muestra en la figura 2.

La infección con el VIH resulta en una variedad de síndromes clínicos, pero las principales secuelas son el SIDA y la encefalitis subaguda (también llamada encefalopatía del SIDA o complejo demencial del SIDA).

Vamos a revisar el conocimiento actual de cómo el HIV daña tanto el sistema inmune como el neurológico.

SIDA

El sello distintivo de la inmunodeficiencia en el SIDA es una disminución de los linfocitos T4 + llamados inductores o ayudantes.³⁻⁴⁸

Este defecto resulta primariamente del tropismo selectivo del VIH hacia esta población de linfocitos.

Klatzman y col. demostraron inicialmente que el VIH se multiplicaba selectivamente en los linfocitos T4 + y no

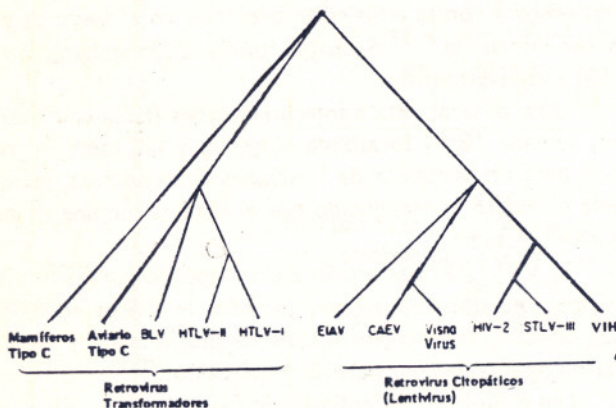


Figura No. 2. Relaciones evolucionarias entre retrovirus basadas en comparaciones de características morfológicas, datos sobre la secuencia de nucleótidos y reactividad cruzada de la proteína. BLV significa virus de la Leucemia bovina, HTLV-I y HTLV-II significan virus de la Leucemia humana a células T, tipos I y II; EIAV significa virus de la anemia infecciosa equina, y CAEV significa virus de la encefalitis y artritis caprina.

en linfocitos de otro tipo.⁴⁹ Además existe evidencia que sugiere que la molécula T4 es la receptora del VIH. Se ha demostrado que la infección de células T4+ in vitro por el VIH puede ser bloqueada por anticuerpos monoclonales dirigidos contra sitios específicos en la cubierta de la molécula T4 (OKT4A, Leu 3A).⁵⁰⁻⁵²

En experimentos en el área de la adherencia del VIH a células T4+, McDougal y col., encontraron que la inmunoprecipitación del antígeno T4 resultó en la coprecipitación de gp120, la glicoproteína más abundante en la cubierta del IH. Inversamente inmunoprecipitación de gp120, coprecipitó la molécula T4. Más aun, complejos intracelulares de T4 y gp 120 también han sido demostrados, con expresión disminuida concomitante de T4 en la superficie de las células infectadas.⁵⁴

Estudios recientes por Maddon y col.⁵⁵ y por nuestro grupo (Ho DD, y col., datos sin publicar) también apoyan este concepto.

Células HeLa (Carcinoma epitelial del cervix humano) no expresan el antígeno T4+ y son resistentes a infecciones por el VIH. Cuando el gene T4 es insertado dentro de las células HeLa sin embargo, ellas se hacen susceptibles a la infección por el VIH. Infección efectiva ocurre y las células HeLa infectadas se fusionan para formar células gigantes multinucleadas, las cuales tienen un tiempo de supervivencia corto.

En resumen la molécula T4 se cree es el receptor para el VIH, en base a su multiplicación selectiva en células T4+ y el bloqueo de la infectividad por ciertos anticuerpos anti T4, la coprecipitación de los complejos T4-gp120 y la infección de las células HeLa solamente después de la inserción del gene T4.

Luego de su adherencia específica a su célula blanco, el VIH penetra en la célula y es desnudado (Fig. 3).

El mecanismo de entrada del virus no ha sido aún definido, pero puede ser similar al de endocitosis mediada por

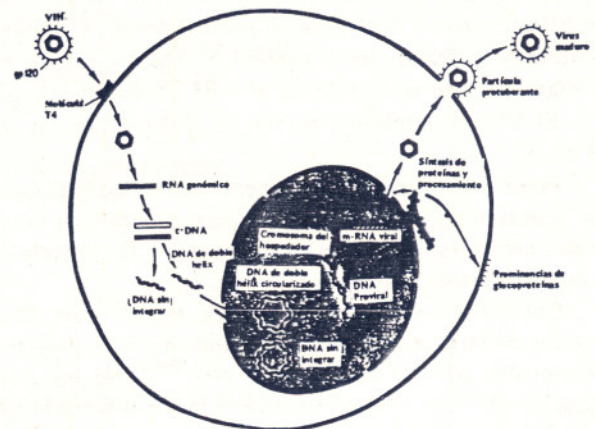


Figura No. 3. Ciclo reproductivo del VIH

el receptor, el cual es utilizado para la captación de ciertas macromoléculas.⁵⁵⁻⁵⁷ Estudios recientes por Stein y col. sugieren, sin embargo, que el proceso de entrada puede ser mediado por la fusión directa, independientemente del Ph, de la envoltura del VIH a la membrana celular.^{57*} El RNA genómico es entonces transcrito a DNA por la transcriptasa inversa. Subsecuentemente el DNA es circularizado e integrado al genome del hospedador por una enzima con el código del virus durante la división celular.

Es interesante hacer notar que mucho del DNA del virus permanece sin integrar en el citoplasma. El ciclo de multiplicación del virus VIH (Fig. 3) está restringido en esta etapa, hasta que la célula infectada es activada. In vitro esta activación puede ser efectuada por estimulación mitogénica, antigénica o alogeneica.⁵²⁻⁵⁸⁻⁶³ In vivo activadores potenciales pueden ser otros patógenos (ej. citomegalovirus, virus de la hepatitis B y el virus del herpes simple) y estimulación alogeneica por exposición a semen, sangre o injertos.

Una vez que la célula hospedadora es activada ocurre la transcripción viral, seguida de síntesis de proteínas y procesamiento post-translacional (división de la proteína y glicosilación).

Las proteínas virales y el RNA genómico son entonces ensamblados en la superficie de la célula y virus maduros se forman por la formación de protuberancias en la membrana celular (Fig. 3).

Con la multiplicación del VIH la célula T4+ muere.

Aunque el mecanismo para este efecto citopático no está aún claro, mucho se ha aprendido recientemente.

Una interrogante importante es si uno de los 5 genes adicionales presentes en el VIH está involucrado en la muerte celular. Como dijimos anteriormente, tat y trs/art son reguladores transcripcionales o post-transcripcionales de la síntesis viral y por tanto es poco probable que sean la causa directa de la muerte celular¹⁰⁻²⁰ y la transfección de tat a células linfoblastoides T no indujo cambios citopáticos.¹³

Varios grupos han introducido cambios en la estructura o efectuado pérdidas en sor y 3'orf, pero estas mutaciones no han tenido repercusión en los efectos citopáticos del virus;²²⁻²⁷⁻⁶⁴⁻⁶⁵ sin embargo la presencia de mutaciones en 3'orf han producido niveles más altos de multiplicación viral, sugiriendo que este gene puede tener un efecto regulatorio negativo en las manifestaciones del VIH.²⁷

Actualmente no hay evidencia para implicar a sor o 3'orf en la muerte celular.

El papel desempeñado por el gene "R" en este proceso citopático es desconocido.

La acumulación de DNA sin integrar del VIH también ha sido propuesta como un mecanismo responsable de la muerte celular en base a la conocida asociación entre DNA sin integrar y citopaticidad en células infectadas con virus de la leucosis aviaria.⁶⁶⁻⁶⁷ Sin embargo los resultados de los trabajos de De Rossi y col⁶⁸ están en contra de esta posibilidad.

Aunque el VIH no puede infectar células T4- trans-

fección de este genome completo en ese tipo de células resultaron en la producción de virus y la acumulación de DNA sin integrar, sin la muerte concomitante de las células; es por tanto aparente que la molécula T4 no es tan sólo importante para determinar tropismo por el VIH, sino que también juega un papel en el efecto citopático.

Zagury y col han especulado que el VIH puede estimular la célula T4 a iniciar su diferenciación terminal, produciendo así su muerte prematura.⁵⁸

No hay evidencia directa de esto y los hallazgos de infección por VIH y la muerte rápida de células HeLa T4+⁵⁵ (y Ho DD y col; trabajo sin publicar) no apoyan esta hipótesis.

Es probable que la glicoproteína de la envoltura del HIV juegue un papel importante en la muerte de las células T4+, probablemente a través de la fusión de las células. La fusión es observada en las células T4+ infectadas con el VIH en los cultivos, cuando las partículas realizan su protuberancia en la membrana del plasma. Esto resulta en la formación de células gigantes multinucleadas o un sincitio, las cuales entonces desarrollan vacuolas en su citoplasma y mueren dentro de las próximas 24 horas.

Lifson y col. han demostrado que estos sincitios están compuestos tanto de células infectadas como células T4+ no infectadas.⁶⁹ Células T4+ no infectadas son reclutadas al sincitio porque el gp120 en los virus de las protuberancias específicamente se ligan a las moléculas T4 de las células no infectadas. Una vez ligadas, el proceso de fusión es probablemente mediado por una zona diferente de la cubierta del VIH, posiblemente la proteína más allá de la membrana (gp41).

Fisher y col. encontraron que mutaciones en la terminal 3' de env (el terminal C de gp41) abolían la capacidad fusogénica del VIH.⁶⁵ Más aun Sodroski y col.⁷⁰ y Lifson y col.⁷¹ demostraron la formación de sincitios insertando solamente el gene env dentro de células T4+. Inserción de env dentro de células T4- no indujo la formación de sincitios. Aparentemente no sólo la cubierta del VIH con sus moléculas de carbohidratos intactas⁷² sino también la molécula T4 es necesaria para el proceso de fusión, el cual provee un mecanismo para matar células T4+ ya estén infectadas o no.⁶⁹⁻⁷³

Este posiblemente no es el único mecanismo, ya que linfocitos normales en sangre periférica son matados in vitro por el HIV con escasa formación de sincitios. Habría que postular que el proceso de fusión puede también afectar diferentes partes de la membrana plasmática de una sola célula afectada por el VIH, lo cual a su vez generaría cambios en la permeabilidad de la membrana y la muerte celular.

Mecanismos adicionales para la destrucción de células T4+ pueden existir in vivo.

Linfocitos T4+ infectados o no, pueden ser cubiertos con gp120, el cual puede ser reconocido como extraño y es

entonces eliminado por el sistema inmunológico.⁷⁴ Este o un mecanismo similar puede afectar las células precursoras en la médula ósea y ser responsable por la pancitopenia observada en pacientes con SIDA.⁷⁵

Alternativamente células infectadas con el VIH pueden sufrir cambios en su fenotipo, clase H II del sistema H-LA y por tanto ser susceptibles de eliminación inmunológica.⁷⁶ Linfocitos infectados con el VIH pueden también hacerse más susceptibles a la superinfección por otros patógenos, como por ejemplo el citomegalovirus que sólo puede infectar células T en forma abortiva.⁷⁷⁻⁷⁸

Sin embargo, si las células T son primero infectadas por el VIH o transformadas por el virus tipo I de la leucemia humana de células T, entonces una infección efectiva por el citomegalovirus puede ocurrir (Ho DD: datos sin publicar).

Este tipo de acción sinérgica, quizás debida al gene transactivador presente en ambos retrovirus,¹⁰⁻¹¹⁻⁷⁹⁻⁸⁰ puede resultar en una destrucción más rápida de la población de linfocitos T4+.

El linfocito T4+ es una figura central en la respuesta inmune. Está íntimamente ligado a los monocitos y macrófagos, células T citotóxicas, células matadoras naturales y las células B, por tanto aun una destrucción selectiva de la población de células T4+ puede resultar en múltiples déficits inmunológicos,⁴⁸ generando las infecciones oportunistas que ponen en peligro la vida, características del paciente con SIDA.

Algunas poblaciones de monocitos y macrófagos también expresan el antígeno T4,⁸¹ y varios estudios recientes han demostrado que monocitos y macrófagos pueden ser infectados por el VIH.⁸²⁻⁸⁵

Nosotros encontramos que monocitos y macrófagos normales derivados de la sangre eran infectables por el VIH in vitro y que monocitos de pacientes con SIDA pueden almacenar el virus in vivo.⁸² Hallazgos similares fueron hechos por Nicholson y col.⁸³ y por Salahuddin y col.⁸⁴ usando monocitos de la sangre y macrófagos alveolares respectivamente.

Gartner y col. demostraron infección por el VIH de monocitos derivados de la sangre, médula ósea, cerebro y pulmones.⁸⁵

Tres grupos no observaron cambios citopáticos o muerte celular en cultivos de monocitos y macrófagos infectados por el VIH.⁸²⁻⁸⁴

En contraste Gartner y col reportaron formación de sincitios, aunque ellos fueron menos prominentes que los vistos en cultivos de linfocitos infectados.⁸⁵

La relativa refractoriedad de monocitos y macrófagos a la formación de sincitios y a la muerte celular inducidas por el VIH es probablemente debida a una densidad más baja de moléculas T4 en su superficie, una parte integral del proceso de fusión. Esta relativa resistencia a la citotoxicidad por el VIH también sugiere que los monocitos y los macrófagos pueden servir como un reservorio importan-

te para la persistencia del virus en el paciente.

Infección de monocitos y macrófagos por el VIH puede producir directa o indirectamente un defecto de la quimiotaxis, lo cual ha sido reportado en los monocitos de pacientes con SIDA.⁸⁶⁻⁸⁷ La afectación de los macrófagos en los alveolos puede explicar la alta incidencia de neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con SIDA, comparado con pacientes inmunosuprimidos por otras causas. Macrófagos alveolares infectados pueden también jugar un papel en la pneumonitis intersticial linfocítica que se ve en el SIDA pediátrico, aunque el virus de Epstein-Barr es otro candidato etiológico.⁸⁸⁻⁸⁹ Asimismo es posible que la liberación de monokinas sea alterada por la infección por el VIH. Liberación aumentada de interleukina I o el factor tumoral de necrosis (caquectina) podría explicar las fiebres crónicas del SIDA, ya que ambos son pirógenos endógenos producidos por los monocitos.⁹⁰⁻⁹¹ El factor tumoral de necrosis es también un agente catabólico potente⁹¹ y puede ser importante en la patogénesis de la caquexia que se ve en el SIDA y que es llamada en Africa enfermedad del flaco.⁹²

Como se discutirá más adelante, el monocito infectado puede servir como vehículo de transporte del VIH al sistema nervioso central.⁸²

Anormalidades de las células B, que consisten en activación policlonal con niveles altos de inmunoglobulinas y una pobre respuesta a antígenos nuevos, son comúnmente encontradas en el SIDA.⁴⁸⁻⁹³ y pueden ser una consecuencia directa de la infección por el VIH. Varios investigadores han demostrado que la proliferación policlonal puede ser obtenida in vitro agregando el VIH o extractos inactivados de VIH a las células B.⁹⁴⁻⁹⁷

Es interesante e importante hacer notar que un segmento de la proteína que cubre al VIH (gp120) es homóloga a la neuroleukina,⁹⁸⁻⁹⁹ una linfocina que induce activación de las células B y síntesis de inmunoglobulinas (ver la discusión sobre la neuroleukina más adelante). Esta desregulación de las células B puede explicar las frecuentes y severas infecciones piogénicas particularmente con *Streptococcus pneumoniae* y *Hemophilus influenzae* encontradas en personas infectadas por el VIH.¹⁰⁰⁻¹⁰¹ Esto se hace más evidente en niños afectados con SIDA. Además la producción aumentada de inmunoglobulina no específica, puede resultar en procesos autoinmunes tales como trombocitopenia inmunológica.¹⁰²⁻¹⁰⁴

(Continuará)

BIBLIOGRAFIA

1. *Pneumocystis pneumonia* — Los Angeles. MMWR 1981; 30:250-2.
2. Kaposi's sarcoma and pneumocystis pneumonia among homosexual men — New York City and California. MMWR 1981; 30:305-8.
3. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med 1981; 305:1425-31.
4. Curran JW, Morgan WM, Hardy AM, Jaffe HW, Darrow WW, Dowdle WR. The epidemiology of AIDS: current status and future prospects. Science 1985; 229:1352-7.

5. Coolfont report: a PHS plan for prevention and control of AIDS and the AIDS virus. *Public Health Rep* 1986; 101:341-8.
6. Quinn TC, Mann JM, Curran JW, Piot P. AIDS in Africa: an epidemiologic paradigm. *Science* 1986; 234:955-63.
7. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220:868-71.
8. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984; 224:497-500.
9. Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, Landis JA, Shimabukuro JM, Oshiro LS. Isolation of lymphocytotropic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science* 1984; 225:840-2.
10. Arya SK, Guo C, Josephs SF, Wong-Staal F. *Trans*-activator gene of human T-lymphotropic virus type III (HTLV-III). *Science* 1985; 229:69-73.
11. Sodroski J, Patarca R, Rosen C, Wong-Staal F, Haseltine W. Location of the *trans*-activating region on the genome of human T-cell lymphotropic virus type III. *Science* 1985; 229:74-7.
12. Fisher AG, Feinberg MB, Josephs SF, et al. The *trans*-activator gene of HTLV-III is essential for virus replication. *Nature* 1986; 320:367-71.
13. Rosen CA, Sodroski JG, Goh WC, Dayton AI, Lippke J, Haseltine WA. Post-transcriptional regulation accounts for the *trans*-activation of the human T-lymphotropic virus type III. *Nature* 1986; 319:555-9.
14. Cullen BR. *Trans*-activation of human immunodeficiency virus occurs via a bimodal mechanism. *Cell* 1986; 46:973-82.
15. Okamoto T, Wong-Staal F. Demonstration of virus-specific transcriptional activator(s) in cells infected with HTLV-III by an in vitro cell-free system. *Cell* 1986; 47:29-35.
16. Chen ISY. Regulation of AIDS virus expression. *Cell* 1986; 47:1-2.
17. Sodroski J, Goh WC, Rosen C, Dayton A, Terwilliger E, Haseltine W. A second post-transcriptional *trans*-activator gene required for HTLV-III replication. *Nature* 1986; 321:412-7.
18. Feinberg MB, Jarrett RF, Aldovini A, Gallo RC, Wong-Staal F. HTLV-III expression and production involve complex regulation at the levels of regulation and translation of viral RNA. *Cell* 1986; 46:807-17.
19. Muesing MA, Smith DH, Capoen DJ. Regulation of mRNA accumulation by a human immunodeficiency virus *trans*-activator protein. *Cell* 1987; 48:691-701.
20. Peterlin BM, Luciw PA, Barr PJ, Walker MD. Elevated levels of mRNA can account for the *trans*-activation of human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:9734-8.
21. Lee T-H, Coligan JE, Allan JS, McLane MF, Groopman JE, Essex M. A new HTLV-III/LAV protein encoded by a gene found in cytopathic retroviruses. *Science* 1986; 231:1546-9.
22. Sodroski J, Goh WC, Rosen C, et al. Replicative and cytopathic potential of HTLV-III/LAV with *src* gene deletions. *Science* 1986; 231:1549-53.
23. Kan NC, Franchini G, Wong-Staal F, et al. Identification of HTLV-III/LAV *src* gene product and detection of antibodies in human sera. *Science* 1986; 231:1553-5.
24. Arya SK, Gallo RC. Three novel genes of human T-lymphotropic virus type III: immune reactivity of their products with sera from acquired immune deficiency syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:2209-13.
25. Franchini G, Robert-Guroff M, Wong-Staal F, et al. Expression of the protein encoded by the 3' open reading frame of human T-cell lymphotropic virus type III in bacteria: demonstration of its immunoreactivity with human sera. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:5282-5.
26. Franchini G, Robert-Guroff M, Ghayab J, Chang NT, Wong-Staal F. Cytoplasmic localization of the HTLV-III 3' *orf* protein in cultured T cells. *Virology* 1986; 155:593-9.
27. Luciw PA, Cheng-Mayer C, Levy JA. Mutational analysis of the human immunodeficiency virus: the *orf*-B region down-regulates virus replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:1434-8.
28. Wong-Staal F, Chanda P, Ghayab J. Human immunodeficiency virus: the eighth gene. *AIDS Res Hum Retrovirol* 1987; 3:33-9.
29. Gonda MA, Wong-Staal F, Gallo RC, Clements JE, Narayan O, Gilden RV. Sequence homology and morphologic similarity of HTLV-III and visna virus, a pathogenic lentivirus. *Science* 1985; 227:173-7.
30. Sonigo P, Alizon M, Staskus K, et al. Nucleotide sequence of the visna lentivirus: relationship to the AIDS virus. *Cell* 1985; 42:369-82.
31. Stephens RM, Casey JW, Rice NR. Equine infectious anemia virus *gag* and *pol* genes: relatedness to visna and AIDS virus. *Science* 1986; 231:589-94.
32. Chiu I-M, Yaniv A, Dahlberg JE, et al. Nucleotide sequence evidence for relationship of AIDS retrovirus to lentiviruses. *Nature* 1985; 317:366-8.
33. Nathanson N, Georgsson G, Pálsson PA, Najjar JA, Lutley R, Pétursson G. Experimental visna in Icelandic sheep: the prototype lentiviral infection. *Rev Infect Dis* 1985; 7:75-82.
34. Narayan O, Cork LC. Lentiviral diseases of sheep and goats: chronic pneumonia leukoencephalomyelitis and arthritis. *Rev Infect Dis* 1985; 7:89-98.
35. Cheevers WP, McGuire TC. Equine infectious anemia virus: immunopathogenesis and persistence. *Rev Infect Dis* 1985; 7:83-8.
36. Daniel MD, Letvin NL, King NW, et al. Isolation of T-cell tropic HTLV-III-like retrovirus from macaques. *Science* 1985; 228:1201-4.
37. Kanki PJ, McLane MF, King NW Jr, et al. Serologic identification and characterization of a macaque T-lymphotropic retrovirus closely related to HTLV-III. *Science* 1985; 228:1199-201.
38. Letvin NL, Daniel MD, Sehgal PK, et al. Induction of AIDS-like disease in macaque monkeys with T-cell tropic retrovirus STLV-III. *Science* 1985; 230:71-3.
39. Clavel F, Guétard F, Brun-Vézinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986; 233:343-6.
40. Clavel F, Mansinho K, Chamaret S, et al. Human immunodeficiency virus type 2 infection associated with AIDS in West Africa. *N Engl J Med* 1987; 316:1180-5.
41. Brun-Vézinet F, Rey MA, Katlama C, et al. Lymphadenopathy-associated virus type 2 in AIDS and AIDS-related complex: clinical and virological features in four patients. *Lancet* 1987; 1:128-32.
42. Clavel F, Guyader M, Guétard D, Sallé M, Montagnier L, Alizon M. Molecular cloning and polymorphism of the human immunodeficiency virus type 2. *Nature* 1986; 324:691-5.
43. Guyader M, Emerman M, Sonigo P, Clavel F, Montagnier L, Alizon M. Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2. *Nature* 1987; 326:662-9.
44. Kanki PJ, Barin F, M'Boup S, et al. New human T-lymphotropic retrovirus related to simian T-lymphotropic virus type III (STLV-III_{AGM}). *Science* 1986; 232:238-43.
45. Kornfeld H, Riedel N, Vigliani GA, Hirsch V, Mullins JI. Cloning of HTLV-4 and its relation to simian and human immunodeficiency viruses. *Nature* 1987; 326:610-3.
46. Hirsch V, Riedel N, Mullins JI. The genome organization of STLV-3 is similar to that of the AIDS virus except for a truncated transmembrane protein. *Cell* 1987; 49:307-19.
47. Newmark P. Variations of AIDS virus relatives. *Nature* 1987; 326:548.
48. Bowen DL, Lane HC, Fauci AS. Immunopathogenesis of the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 103:704-9.
49. Klatzmann D, Barré-Sinoussi F, Nugeyre MT, et al. Selective tropism of lymphadenopathy associated virus (LAV) for helper-inducer T lymphocytes. *Science* 1984; 225:59-64.
50. Dalgleish AG, Beverley PCL, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 1984; 312:763-7.
51. Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1984; 312:767-8.
52. McDougal JS, Mawle A, Cort SP, et al. Cellular tropism of the human retrovirus HTLV-III/LAV. I. Role of T cell activation and expression of the T4 antigen. *J Immunol* 1985; 135:3151-62.
53. McDougal JS, Kennedy MS, Slich JM, Cort SP, Mawle A, Nicholson JKA. Binding of HTLV-III/LAV to T4⁺ T cells by a complex of the 110K viral protein and the T4 molecule. *Science* 1986; 231:382-5.
54. Hoxie JA, Alpers JD, Rackowski J, et al. Alterations in T4 (CD4) protein and mRNA synthesis in cells infected with HIV. *Science* 1986; 234:1123-7.
55. Maddon PJ, Dalgleish AG, McDougal JS, Clapham PR, Weiss RA, Axel R. The T4 gene encodes the AIDS virus receptor and is expressed in the immune system and the brain. *Cell* 1986; 47:333-48.
56. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232:34-47.
57. Dales S, Hanafusa H. Penetration and intracellular release of the genomes of avian RNA tumor viruses. *Virology* 1972; 50:440-58.
- 57a. Stein BS, Gowda SD, Lifson JD, Penhallow RC, Bensch KG, Engleman EG. pH-Independent HIV entry into CD4-positive T cells via virus envelope fusion to the plasma membrane. *Cell* 1987; 49:659-68.
58. Zagury D, Bernard J, Leonard R, et al. Long-term cultures of HTLV-III-infected T cells: a model of cytopathology of T-cell depletion in AIDS. *Science* 1986; 231:850-3.
59. Nabel G, Baltimore D. An inducible transcription factor activates expression of human immunodeficiency virus in T cells. *Nature* 1987; 326:711-3.
60. Margolick JB, Volkman DJ, Folks TM, Fauci AS. Amplification of HTLV-III/LAV infection by antigen-induced activation of T cells and direct suppression by virus of lymphocyte blastogenic responses. *J Immunol* 1987; 138:1719-23.
61. Harada S, Koyanagi Y, Yamamoto N. Infection of HTLV-III/LAV in HTLV-I-carrying cells MT-2 and MT-4 and application in a plaque assay. *Science* 1985; 229:563-6.

62. Mosca JD, Bednarik DP, Raj NBK, et al. Herpes simplex virus type-I can reactivate transcription of latent human immunodeficiency virus. *Nature* 1987; 325:67-70.
63. Folks T, Kelly J, Binn S, et al. Susceptibility of normal lymphocytes to infection with HTLV-III/LAV. *J Immunol* 1986; 136:4049-53.
64. Terwilliger E, Sodroski JG, Rosen CA, Haseltine WA. Effects of mutations within the 3' *orf* open reading frame region of human T-cell lymphotropic virus type III (HTLV-III/LAV) on replication and cytopathogenicity. *J Virol* 1986; 60:754-60.
65. Fisher AG, Ratner L, Mitsuya H, et al. Infectious mutants of HTLV-III with changes in the 3' region and markedly reduced cytopathic effects. *Science* 1986; 233:655-9.
66. Weller SK, Joy AE, Temin HM. Correlation between cell killing and massive second-round superinfection by members of some subgroups of avian leukosis virus. *J Virol* 1980; 33:494-506.
67. Keshet E, Temin HM. Cell killing by spleen necrosis virus is correlated with a transient accumulation of spleen necrosis virus DNA. *J Virol* 1979; 31:376-88.
68. De Rossi A, Franchini G, Aldovini A, et al. Differential response to the cytopathic effects of human T-cell lymphotropic virus type III (HTLV-III) superinfection in T4⁺ (helper) and T8⁺ (suppressor) T-cell clones transformed by HTLV-I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:4297-301.
69. Lifson JD, Reyes GR, McGrath MS, Stein BS, Engleman EG. AIDS retrovirus induced cytopathology: giant cell formation and involvement of CD4 antigen. *Science* 1986; 232:1123-7.
70. Sodroski J, Goh WC, Rosen C, Campbell K, Haseltine WA. Role of the HTLV-III/LAV envelope in syncytium formation and cytopathicity. *Nature* 1986; 322:470-4.
71. Lifson JD, Feinberg MB, Reyes GR, et al. Induction of CD4-dependent cell fusion by the HTLV-III/LAV envelope glycoprotein. *Nature* 1986; 323:725-8.
72. Lifson J, Coutré S, Huang E, Engelman E. Role of envelope glycoprotein carbohydrate in human immunodeficiency virus (HIV) infectivity and virus-induced cell fusion. *J Exp Med* 1986; 164:2101-6.
73. Yoffe B, Lewis DE, Petrie BL, Noonan CA, Melnick JL, Hollinger FB. Fusion as a mediator of cytolysis in mixtures of uninfected CD4⁺ lymphocytes and cells infected by human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:1429-33.
74. Klatzmann D, Gluckman JC. HIV infection: facts and hypotheses. *Immunol Today* 1986; 7:291-6.
75. Donahue RE, Johnson MM, Zon LI, Clark SC, Groopman JE. Suppression of *in vitro* haematopoiesis following human immunodeficiency virus infection. *Nature* 1987; 326:200-3.
76. Sattentau QJ, Dalgleish A, Clapham P, Exley E, Weiss R, Beverley PCL. Cross-reactivity between HTLV-III/LAV and MHC class II antigen. Presented at the International Conference on AIDS, Paris, 23-25 June, 1986. abstract.
77. Einhorn L, Öst Å. Cytomegalovirus infection of human blood cells. *J Infect Dis* 1984; 149:207-14.
78. Schrier RD, Nelson JA, Oldstone MBA. Detection of human cytomegalovirus in peripheral blood lymphocytes in a natural infection. *Science* 1985; 230:1048-51.
79. Gendelman HE, Phelps W, Feigenbaum L, et al. *Trans*-activation of the human immunodeficiency virus long terminal repeat sequence by DNA viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:9759-63.
80. Cann AJ, Rosenblatt JD, Wachsmann W, Shah NP, Chen ISY. Identification of the gene responsible for human T-cell leukaemia virus transcriptional regulation. *Nature* 1985; 318:571-4.
81. Talle MA, Rao PE, Westberg E, et al. Patterns of antigenic expression on human monocytes as defined by monoclonal antibodies. *Cell Immunol* 1983; 78:83-99.
82. Ho DD, Rota TR, Hirsch MS. Infection of monocyte/macrophages by human T lymphotropic virus type III. *J Clin Invest* 1986; 77:1712-5.
83. Nicholson JKA, Gross GD, Callaway CS, McDougal JS. *In vitro* infection of human monocytes with human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus (HTLV-III/LAV). *J Immunol* 1986; 137:323-9.
84. Salahuddin SZ, Rose RM, Groopman JE, Markham PD, Gallo RC. Human T lymphotropic virus type III infection of human alveolar macrophages. *Blood* 1986; 68:281-4.
85. Gartner S, Markovits P, Markovitz DM, Kaplan MH, Gallo RC, Popovic M. The role of mononuclear phagocytes in HTLV-III/LAV infection. *Science* 1986; 233:215-9.
86. Smith PD, Ohura K, Masur H, Lane HC, Fauci AS, Wahl SM. Monocyte function in the acquired immune deficiency syndrome: defective chemotaxis. *J Clin Invest* 1984; 74:2121-8.
87. Poli G, Bottazzi B, Acero R, et al. Monocyte function in intravenous drug abusers with lymphadenopathy syndrome and in patients with acquired immunodeficiency syndrome: selective impairment of chemotaxis. *Clin Exp Immunol* 1985; 62:136-42.
88. Andiman WA, Eastman R, Martin K, et al. Opportunistic lymphoproliferations associated with Epstein-Barr viral DNA in infants and children with AIDS. *Lancet* 1985; 2:1390-3.
89. Chayt KJ, Harper ME, Marselle LM, et al. Detection of HTLV-III RNA in lungs of patients with AIDS and pulmonary involvement. *JAMA* 1986; 256:2356-9.
90. Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *N Engl J Med* 1984; 311:1413-8.
91. Beutler B, Cerami A. Cachectin and tumour necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature* 1986; 320:584-8.
92. Serwadda D, Mugerwa RD, Sewankambo N, et al. Slim disease: a new disease in Uganda and its association with HTLV-III infection. *Lancet* 1985; 2:849-52.
93. Lane HC, Masur H, Edgar LC, Whalen G, Rook AH, Fauci AS. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309:453-8.
94. Pahwa S, Pahwa R, Saxinger C, Gallo RC, Good RA. Influence of the human T-lymphotropic virus/lymphadenopathy-associated virus on functions of human lymphocytes: evidence for immunosuppressive effects and polyclonal B-cell activation by banded viral preparations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:8198-202.
95. Yarchoan R, Redfield RR, Broder S. Mechanisms of B cell activation in patients with acquired immunodeficiency syndrome and related disorders: contribution of antibody-producing B cells, of Epstein-Barr virus-infected B cells, and of immunoglobulin production induced by human T cell lymphotropic virus, type III/lymphadenopathy-associated virus. *J Clin Invest* 1986; 78:439-47.
96. Schnittman SM, Lane HC, Higgins SE, Folks T, Fauci AS. Direct polyclonal activation of human B lymphocytes by the acquired immune deficiency syndrome virus. *Science* 1986; 233:1084-6.
97. Pahwa S, Pahwa R, Good RA, Gallo RC, Saxinger C. Stimulatory and inhibitory influences of human immunodeficiency virus on normal B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:9124-8.
98. Gurney ME, Heinrich SP, Lee MR, Yin H-S. Molecular cloning and expression of neuroleukin, a neurotrophic factor for spinal and sensory neurons. *Science* 1986; 234:566-74.
99. Gurney ME, Apatoff BR, Spear GT, et al. Neuroleukin: a lymphokine product of lectin-stimulated T cells. *Science* 1986; 234:574-81.
100. White S, Tsou E, Waldhorn RE, Katz P. Life-threatening bacterial pneumonia in male homosexuals with laboratory features of the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1985; 87:486-8.
101. Polsky B, Gold JWM, Whimbey E, et al. Bacterial pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 104:38-41.
102. Morris L, Distenfeld A, Amorosi E, Karpatkin S. Autoimmune thrombocytopenic purpura in homosexual men. *Ann Intern Med* 1982; 96:714-7.
103. Walsh CM, Nardi MA, Karpatkin S. On the mechanism of thrombocytopenic purpura in sexually active homosexual men. *N Engl J Med* 1984; 311:635-9.
104. Stricker RB, Abrams DI, Corash L, Shuman MA. Target platelet antigen in homosexual men with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1985; 313:1375-80.