

Tomasz Smiatcz

MECHANIZMY ODPORNOŚCIOWE W ZAKAŻENIU HIV I ICH ZNACZENIE W LECZENIU ANTYRETROWIRUSOWYM

Klinika Chorób Zakaźnych Instytutu Chorób Wewnętrznych Akademii
Medycznej w Gdańsku
p.o. Kierownika Kliniki: Hanna Trocha

W pracy omówiono wybrane podstawowe mechanizmy rozwoju reakcji odpornościowych w przebiegu zakażenia HIV ze szczególnym uwzględnieniem procesów niszczenia i regeneracji limfocytów CD4, apoptozy, aktywacji limfocytów oraz komórek dendrytycznych w patogenezie zespołu nabytego upośledzenia odporności. Szczególną uwagę zwrócono na możliwość wykorzystania mechanizmów patogenetycznych (m. in. interleukiny 7) do modyfikacji obecnie stosowanych schematów terapii antyretrowirusowej.

Słowa kluczowe: HIV, patogenez, limfocyty, komórki dendrytyczne
Key words: HIV, pathogenesis, lymphocytes, dendritic cells

MECHANIZMY NISZCZENIA LIMFOCYTÓW CD4

Znaczący spadek liczby limfocytów CD4 i stosunku CD4/CD8 u osób zakażonych HIV był jedną z pierwszych obserwacji dokonanych już w początkowym okresie epidemii zakażeń HIV/AIDS. Zjawisko to stanowi podstawową przyczynę obniżenia odporności w AIDS, podatności osób zakażonych HIV na infekcje oportunistyczne, a także rozwoju nowotworów w schyłkowym stadium choroby. Przy braku limfocytów CD4 - fizycznym lub tylko funkcjonalnym - pozostałe elementy układu odpornościowego, nawet w pełni sprawne, nie mogą funkcjonować prawidłowo (1, 2).

Mechanizm niszczenia limfocytów CD4 w przebiegu zakażenia HIV dotychczas pozostaje nie w pełni wyjaśniony. Początkowo duże znaczenie przywiązywano do łatwości, z jaką HIV zakaża limfocyty CD4 *in vitro* z następowym niszczeniem tej subpopulacji na drodze bezpośredniego efektu cytopatycznego (1, 2). W procesie tym obserwowano obraz typowej martwicy komórek z pierwotnym uszkodzeniem błony komórkowej. Obecnie przyjmuje się, że martwica odgrywa znaczącą rolę jedynie w okresach bardzo wysokiej wirerii, najczęściej w pierwszym etapie zakażenia. W okresie stabilizacji przewlekłego zakażenia HIV istotne znaczenie przypisuje się apoptozie (3).

Apoptoza to szczególny rodzaj śmierci komórki, w której zasadniczym elementem jest pierwotne uszkodzenie własnego materiału genetycznego, będące następstwem

aktywacji endonukleaz. Sygnał aktywujący endonukleazy i wyzwalający apoptozę przekazywany jest z zewnątrz komórki, poprzez receptory na powierzchni błony komórkowej. Błona komórkowa pierwotnie nie ulega uszkodzeniu, a jej destrukcja następuje dopiero w końcowych etapach procesu, wtórnie do uprzedniej fragmentacji DNA, a więc w odwrotnej kolejności niż dzieje się to w procesie martwicy. Apoptoza różni się od martwicy odmiennym obrazem morfologicznym komórki widocznym w mikroskopie, może być także rozpoznawana przy użyciu metod enzymatycznych, genetycznych czy immunologicznych (2, 3). W przypadku limfocytów T bodziec wyzwalający apoptozę przekazywany jest poprzez stymulację receptora TCR oraz receptora CD4. Komórki prezentujące antygen poprzez receptor TCR przekazują informację o budowie i strukturze prezentowanego antygeny. Receptor CD4 służy do przeniesienia dodatkowego sygnału aktywującego komórkę limfocytarną do ataku na prezentowany antygen. Ten sam receptor wykorzystywany jest jednak również do przekazywania bodźca wyzwalającego apoptozę. Różnica pomiędzy obydwoma sygnałami jest jedynie różnicą ilościową: bodziec wyzwalający apoptozę jest znacznie silniejszy (2, 4).

Fizjologicznie zjawisko apoptozy występuje m. in. w grasicy, podczas eliminacji klonów komórek reagujących z własnymi tkankami organizmu. W grasicy prezentowane są własne antygeny tkankowe, a jeżeli zostaną one rozpoznane przez komórkę limfocytarną - poprzez receptor CD4 przekazywany jest sygnał zapoczątkowujący apoptozę. Poza grasicą prezentowane są głównie antygeny obcych patogenów, a poprzez receptor CD4 stosunkowo słabszy bodziec dodatkowy stymuluje limfocyty do wejścia w fazę aktywacji.

Na powierzchni aktywowanej komórki limfocytarnej linii T dochodzi do ekspresji różnorodnych antygenów, wykorzystywanych w diagnostyce laboratoryjnej jako markery aktywacji, takich jak HLA-DR, CD69, CD38, CD25, CD71 (5). W następstwie fizjologicznej aktywacji komórek linii T dochodzi do zniszczenia celu ataku (patogenu) i następowej śmierci limfocytów T z pozostawieniem potomnych komórek pamięci immunologicznej. Natomiast w grasicy aktywacja wywołana silnym bodźcem stymulującym, przekazywanym poprzez receptor CD4 w odpowiedzi na reakcję z własnymi antygenami tkankowymi, prowadzi do apoptozy - bez pozostawienia komórek pamięci.

W zakażeniu HIV mechanizm apoptozy występuje również poza grasicą. Limfocyty CD4, uprzednio aktywowane antygenami dowolnego obcego patogenu przez komórki prezentujące antygen, podlegają dalszej silnej stymulacji receptorów CD4 glikoproteiną HIV gp120. Bodziec ten jest na tyle silny, że wyzwała apoptozę, podobnie jak dzieje się to fizjologicznie w grasicy w stosunku do własnych antygenów tkankowych. Należy podkreślić, że w mechanizmie tym do zniszczenia komórki CD4 nie są konieczne ani zakażenie komórki przez HIV, ani czynna jego replikacja we wnętrzu limfocytów. Fragmenty wirusa spełniają wyłącznie rolę sygnału uruchamiającego zaprogramowaną śmierć komórkową poprzez odpowiednie wzmocnienie fizjologicznego sygnału uprzednio aktywującego komórkę CD4 (2, 4).

Istnieją doniesienia sugerujące, że niektóre fragmenty HIV mają właściwości super-antygenów, w krótkim czasie nieswoiście aktywujących znaczny odsetek limfocytów T, czyniąc je w ten sposób podatnymi na dalszą stymulację prowadzącą do apoptozy (2). Ponadto wybiórcza stymulacja samego receptora CD4 wirusową glikoproteiną gp120 bez jednoczesnej stymulacji receptora TCR (prezentacji antygeny) nie wywołuje wpraw-

dzie apoptozy, lecz powoduje wielogodzinną anergię tych komórek, podczas której nie reagują one na bodźce zewnętrzne. Mechanizmy te nasilają się szczególnie w okresach wysokiej wirēmii (2, 4).

KOMÓRKOWE REAKCJE IMMUNOLOGICZNE SKIEROWANE PRZECIWKO HIV

W patogenezie zakażenia HIV szczególną rolę odgrywają HIV-specyficzne cytotoksyczne limfocyty CD8. Komórki te skutecznie ograniczają replikację HIV poprzez produkcję chemokina (RANTES, MIF, MIP 1a, MIP 1b, etc.) oraz niszczenie komórek aktywnie replikujących HIV. Nie atakują one jednak komórek latentnie zakażonych HIV, przez co niemożliwa jest eradykacja zakażenia. HIV-specyficzne limfocyty CD8 wykazują szczególnie dużą aktywność u tzw. *long-term non-progressors*, a także u osób serologicznie ujemnych, eksponowanych na zakażenie HIV. Są również punktem uchwytu dla przygotowywanych szczepionek terapeutycznych, ale także profilaktycznych, warunkując odporność komórkową na zakażenie HIV (6, 7, 8, 9, 10, 11). Od lat prowadzone są obiecujące badania kliniczne nad stymulacją funkcji tych komórek poprzez podawanie IL-2 osobom leczonym HAART (ang.: *Highly Active AntiRetroviral Therapy*) (12, 13). Liczba tych ważnych komórek rośnie proporcjonalnie do wirēmii HIV, zmniejsza się jednak wkrótce po rozpoczęciu terapii antyretrowirusowej, co stanowi przesłankę teoretyczną do stosowania tzw. strukturalnych przerw terapeutycznych („autowakcynacja”) oraz do włączenia syntetycznych szczepionek terapeutycznych do schematów leczenia antyretrowirusowego (9).

HIV-specyficzne cytotoksyczne limfocyty linii CD4 stanowią natomiast zasadniczy element w wytworzeniu mechanizmów odpornościowych, komórkowych i humoralnych, skierowanych przeciwko HIV, w tym również stymulują reakcje cytotoksycznych HIV-specyficznych limfocytów CD8. HIV-specyficzne komórki CD4 są jednak pierwszym celem ataku wirusa i ulegają eliminacji bardzo krótko po zakażeniu, wraz ze wzrostem wirēmii. W trakcie HAART liczba tych komórek rośnie bardzo powoli i ponownie gwałtownie spada w czasie wszelkich przerw w terapii. Fakt ten stanowi istotne przeciwwskazanie do stosowania strukturalnych przerw terapeutycznych. Zakłada się, że stosowanie szczepionek terapeutycznych przyspieszy regenerację również tych komórek (8, 9).

REGENERACJA LIMFOCYTÓW U OSÓB ZAKAŻONYCH HIV LECZONYCH HAART

Regeneracja układu odpornościowego, w szczególności limfocytów CD4, i przywrócenie pełnej jego sprawności stanowi podstawowy cel terapii antyretrowirusowej. Dotychczasowe schematy leczenia ukierunkowane były głównie na zahamowanie replikacji HIV, co samo w sobie po wielomiesięcznej terapii prowadziło do spontanicznej, fizjologicznej regeneracji układu odpornościowego, rutynowo mierzonej wzrostem liczby limfocytów CD4. Badania nad zjawiskiem regeneracji układu odpornościowego dokonującej się pod wpływem leczenia antyretrowirusowego początkowo napotykały na wiele trudności metodologicznych (14, 15). Znaczący postęp dokonał się m. in. po zastosowaniu metody znanej z onkologii, a polegającej na doustnym podaniu chorym bromodeoksyurydyny (BrdU - substancji wbudowującej się w DNA proliferujących

komórek) z następową cytometryczną analizą zmian jej zawartości w DNA badanych linii komórkowych (16, 17).

Publikowane wyniki świadczą o dwu- do ośmiokrotnym wzroście proliferacji limfocytów T (subpopulacji CD4 i CD8) u osób zakażonych HIV w porównaniu do osób niezakażonych. Ten zwiększony „obrót” jest spowodowany wzmożoną aktywacją tych komórek z następującą po nich apoptozą, a nie bezpośrednim zakażeniem limfocytów przez HIV. Ponadto wykazano istnienie co najmniej dwóch pul limfocytów T, zarówno w obrębie subpopulacji CD4, jak i CD8:

- komórki szybko proliferujące (zidentyfikowane jako aktywowane limfocyty efektorowe oraz komórki pamięci immunologicznej) o okresie półtrwania od 22 do 79 dni;
- komórki wolno proliferujące (tzw. „naive”) o okresie półtrwania od 116 do 365 dni.

Stopniowy spadek liczby limfocytów w miarę trwania zakażenia wydaje się być spowodowany głównie zmniejszaniem się puli limfocytów długo żyjących i wolno proliferujących. Dlatego też z punktu widzenia regeneracji układu odpornościowego uzyskanie wzrostu liczby tej właśnie subpopulacji limfocytów („naive”) wydaje się być szczególnie ważne.

Zastosowanie HAART powoduje zahamowanie procesu niszczenia limfocytów i wolnego spadku liczby subpopulacji CD4. Powoduje również spowolnienie procesu proliferacji/regeneracji komórek T o krótkim okresie półtrwania, do wartości porównywalnych z występującymi u osób niezakażonych. Początkowy szybki wzrost liczby limfocytów CD4, obserwowany u części pacjentów krótko po rozpoczęciu terapii, tłumaczony jest więc nie regeneracją, lecz przede wszystkim migracją komórek pamięci immunologicznej z węzłów chłonnych do krwi obwodowej. HAART wydaje się natomiast pozostawać bez wpływu na liczbę komórek wolno proliferujących, jednak przytaczane obserwacje dotyczą pierwszych miesięcy leczenia (16, 17, 18).

Regeneracja układu odpornościowego związana jest ściśle z funkcją grasicy. Potwierdzają to doniesienia ostatnich lat sugerujące, że u osób dorosłych zakażonych HIV objętość grasicy jest wyraźnie większa w porównaniu z osobami niezakażonymi, a ponadto wykazano wprost proporcjonalną zależność pomiędzy objętością grasicy a liczbą limfocytów CD4 we krwi obwodowej. Prawdopodobnie w miarę progresji choroby ubywa w grasicy tymocytów - komórek progenitorowych dla limfocytów, z wtórnym zmniejszaniem się objętości grasicy. Tymocyty, podobnie jak limfocyty obwodowe, łatwo ulegają zakażeniu i giną w kontakcie z HIV. W schyłkowych stadiach choroby zupełny brak tymocytów może całkowicie uniemożliwiać regenerację limfocytów T, przyczyniając się do przyspieszenia spadku liczby komórek CD4 i CD8 oraz do szybkiej progresji klinicznej zakażenia (19).

Szczególną rolę w regeneracji układu odpornościowego odgrywa interleukina 7 (IL-7). Jej stężenie we krwi obwodowej wyraźnie rośnie wraz z postępującym spadkiem liczby limfocytów CD4. Wykazano, że IL-7 wytwarzana jest w komórkach dendrytycznych węzłów chłonnych, spełniających w ten sposób rolę receptorów spadku liczby komórek CD4. Punktem uchwytu działania IL-7 jest głównie grasicca. Udowodniono również, że im wyższy jest poziom IL-7 przed rozpoczęciem HAART, tym szybszy i wyższy jest wzrost liczby limfocytów CD4 w trakcie leczenia. IL-7 powoduje przede

wszystkim wzrost liczby długo żyjących, wolno proliferujących limfocytów („naive”), zarówno CD4 jak i CD8. Należy przyjąć, że IL-7 spełnia rolę tymopoetyny - analogiczną do erytropoetyny w układzie czerwono krwinkowym, co czyni ją niezwykle obiecującym elementem przyszłych schematów leczenia antyretrowirusowego. Obecnie nie ma preparatów klinicznych zarejestrowanych do zastosowania terapeutycznego, jednak działanie IL-7 może być częściowo zastąpione podaniem rekombinowanego hormonu wzrostu (20, 21).

ROLA KOMÓREK DENDRYTYCZNYCH W PATOGENEZIE ZAKAŻENIA HIV

Komórki dendrytyczne należą do grupy komórek prezentujących antygen. Filogenetycznie wyróżnia się w ich obrębie dwie linie komórkowe:

- pochodzenia limfatycznego, obecne we krwi i układzie chłonnym;
- pochodzenia szpikowego, obecne przede wszystkim w nabłonkach i śluzówkach, ale również we krwi i układzie chłonnym.

Funkcja komórek dendrytycznych polega m. in. na fagocytozie, przetworzeniu i prezentacji antygenów limfocytom. Komórki te stanowią pierwszą linię obrony przed zakażeniami, inicjując reakcje odpornościowe - śródzakażne jak i poszczepienne, zarówno komórkowe jak i humoralne.

W przeciwieństwie do fizjologicznych reakcji odpornościowych skierowanych przeciwko obcemu patogenowi, w przebiegu infekcji HIV dochodzi dodatkowo do zakażenia tym wirusem samych komórek dendrytycznych. Wirus wnika do wnętrza komórek dendrytycznych poprzez wiązanie wirusowej glikoproteiny gp120 z receptorami CD4 obecnymi na powierzchni także tych komórek, ale do zakażenia może również dojść przy wykorzystaniu innych dróg, jak receptory lektynowe czy DC-SIGN. W odróżnieniu od limfocytów CD4 - komórki dendrytyczne nie giną pod wpływem kontaktu z HIV. Przeciwnie, ich wnętrze stanowi miejsce aktywnej replikacji wirusa i komórki te uważane są za główny rezerwuuar zakażenia HIV (2, 22, 23, 24).

W doniesieniach z ostatnich lat podnoszony jest między innymi fakt odwrotnej korelacji pomiędzy poziomem wirēmii HIV, a liczbą limfocytów CD4. Stanowi to poważny argument na poparcie tezy, że znaczna replikacja HIV dokonuje się poza pulą limfocytów CD4 (25). Jednym z miejsc, w których wytwarzana jest duża liczba wirionów HIV są komórki prezentujące antygen, w tym komórki dendrytyczne (2, 25). Fakt intensywnej replikacji HIV w obrębie tej puli komórkowej ma doniosłe znaczenie dla terapii antyretrowirusowej. Komórki dendrytyczne wydają się być jednym z podstawowych punktów uchwytu i miejsc działania leków antyretrowirusowych. Penetracja tych leków do wnętrza komórki i ich dalszy metabolizm może być jednym z powodów niepowodzeń w terapii lub występowania objawów ubocznych. Trwają intensywne badania tego zjawiska, zarówno *in vivo* jak i *in vitro*, w celu optymalizacji farmakokinetyki leków antyretrowirusowych w tej puli komórek.

Podczas prezentacji antygenów bakteryjnych lub wirusowych zakażone komórki dendrytyczne ściśle kontaktują się z limfocytami T i ich receptorami CD4 (26). Stają się tym samym źródłem zakażenia HIV dla limfocytów CD4. Prezentacja antygeny nie musi jednak prowadzić do zakażenia aktywowanych limfocytów. Jak opisano powyżej - wybiórcza stymulacja wirusową glikoproteiną gp120 powierzchniowych receptorów CD4 limfocytów pomocniczych stanowi sygnał wystarczający do wyzwolenia apoptozy

w komórkach uprzednio aktywowanych lub anergii w komórkach pozostających w spoczynku (2, 3, 4).

Należy podkreślić lokalizację licznych komórek dendrytycznych płytko pod powierzchnią naskórka i błon śluzowych. Ponieważ komórki te łatwo ulegają zakażeniu HIV - stanowią prawdopodobnie pierwszy cel ataku tego wirusa. O tym jak potoczą się dalsze losy zakażenia po ekspozycji na HIV - czy dojdzie do eliminacji patogenu, czy też nastąpi rozwój kolejnych etapów zakażenia i ustabilizowanie się infekcji - decyduje prawdopodobnie m. in. reakcja komórek dendrytycznych, a przede wszystkim fakt, czy rozwiną one prawidłowe, skuteczne reakcje odpornościowe poprzez fizjologiczną prezentację antygenów wirusowych, czy też same ulegną zakażeniu. Jak dotąd brak jest wyjaśnienia tego zjawiska, jednak zrozumienie tego mechanizmu może stanowić klucz do skutecznej profilaktyki przed- i poekspozycyjnej.

Komórki dendrytyczne cechują się także zdolnością migracji do regionalnych węzłów chłonnych, ale również umiejętnością przechodzenia do innych tkanek i narządów ustroju, w tym także do miejsc, do których penetracja innych komórek układu odpornościowego czy leków jest w znacznym stopniu utrudniona, jak: ośrodkowy układ nerwowy, śluzówka przewodu pokarmowego czy układ moczowy. Będąc podstawowym rezerwuarem replikacji HIV - komórki te pełnią rolę „konia trojańskiego”, umożliwiając już w pierwszych dniach po zakażeniu wniknięcie wirusa do powyższych „sanktuariów”, a także - odwrotne - przenikanie wirusa ponownie do krwi i węzłów chłonnych w czasie przerw w terapii (2, 22).

Sprawne działanie komórek dendrytycznych stanowi również podstawowy warunek skuteczności działania szczepionek anti-HIV, zarówno profilaktycznych jak i terapeutycznych. Obecnie trwają intensywne prace nad włączeniem szczepionek terapeutycznych do schematów leczenia antyretrowirusowego. Problem ten wymaga jednak dalszych intensywnych badań.

Na zakończenie należy raz jeszcze przypomnieć o roli komórek dendrytycznych w regeneracji układu odpornościowego, polegającej na wykrywaniu spadku liczby limfocytów CD4 w węzłach chłonnych i wzmożeniu produkcji tymopoetyny (IL-7) w odpowiedzi na to zjawisko (20, 21).

PODSUMOWANIE

Dokonujący się w ostatnich latach postęp w rozumieniu patogenezы zakażenia HIV oraz interakcji pomiędzy wirusem a układem odpornościowym gospodarza spowoduje prawdopodobnie w nieodległej przyszłości:

- zastosowanie w szerokiej praktyce klinicznej preparatów stymulujących reakcje odpornościowe komórek CD4 i CD8 skierowane przeciwko HIV, takich jak IL-2 i szczepionki terapeutyczne, być może w dalszej przyszłości chemokiny;
- wprowadzenie do badań klinicznych czynników przyspieszających regenerację układu odpornościowego, takich jak IL-7, rekombinowany hormon wzrostu czy szczepionki terapeutyczne;
- zintensyfikowanie prac nad rolą komórek dendrytycznych w leczeniu i profilaktyce zakażenia HIV.

T Smiatacz

IMMUNE REACTIONS TO HIV INFECTION AND THEIR ROLE
IN ANTIRETROVIRAL THERAPY

SUMMARY

In this article mechanisms of CD4 cells depletion, apoptosis, necrosis and T-cell activation, cellular immune responses to HIV infection, with emphasis on involvement of CD4 and CD8 HIV-specific cytotoxic T lymphocytes in human immunodeficiency virus infection are being discussed. Author reviews recent reports on immune restoration resulting from antiretroviral therapy, T-cell turnover within CD4 and CD8 subsets, including rapidly (activated effector and memory) and slowly (naive) proliferating T-cells and the influence of IL-7 on regeneration of T lymphocytes. Finally function of dendritic cells in pathomechanisms of HIV disease is summarized.

PIŚMIENNICTWO

1. Juszczak J, Gładysz A. AIDS - epidemiologia, patogeneza, klinika, leczenie, zapobieganie, poradnictwo. Wyd. 1. Wrocław: Wydawnictwo Volumed;1992:35-85.
2. Pantaleo G, Grazziosi C, Fauci A. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *New Engl J Med* 1993;328 (5):327-35.
3. Plymale DR, Ng Tang DS, Comardelle AM i in. Both necrosis and apoptosis contribute to HIV-1-induced killing of CD4 cells. *AIDS* 1999;13:1827-39.
4. Sheppard HW, Ascher MS. The relationship between AIDS and immunologic tolerance. *J Acq Immun Def Synd* 1992;5:143-7.
5. Prince HE, Jensen ER. Three-color cytofluorometric analysis of CD8 cell subsets in HIV-1 infection. *J Acq Immun Def Synd* 1991;4:1227-32.
6. Bernard NF, Yannakis ChM, Lee JS, i in. Human immunodeficiency virus (HIV)-specific cytotoxic T lymphocyte activity in HIV-exposed seronegative persons. *J Infect Dis* 1999;179:538-47.
7. Levy JA. HIV pathogenesis and long-term survival. *AIDS* 1993;7:1401-10.
8. Autran B, Plata F, Debre P. MHC-restricted cytotoxicity against HIV. *J Acq Immun Def Synd* 1991;4:361-7.
9. Wu H, Kuritzkes DR, Mc Clermon DR, i in. Characterization of viral dynamics in human immunodeficiency type-1 virus infected patients treated with combination antiretroviral therapy: relationships to host factors, cellular restoration and virologic end points. *J Infect Dis* 1999;179:799-807.
10. Nicastrì E, Loredana S, Ercoli L, i in. Reduction of IFN-g and IL-2 production by peripheral lymphocytes of HIV-exposed seronegative subjects. *AIDS* 1993;13:1333-6.
11. Hosmalin A, Samri A, Dumaurier MJ, i in. HIV-specific effector cytotoxic T lymphocytes and HIV-producing cells colocalize in white pulps and germinal centers from infected patients. *Blood* 2001;97 (9):2695-701.
12. Kovacs JA, Baseler M, Dewar R, i in. Increases in CD4 T lymphocytes with intermittent courses of interleukin-2 in patients with human immunodeficiency virus infection. *New Engl J Med* 1995;332 (9):567-75.
13. Arno A, Ruiz L, Juan M, i in. Efficacy of low-dose subcutaneous interleukin-2 to treat advanced human immunodeficiency virus type 1 in persons with <250/mL CD4 cells and undetectable plasma virus load. *J Infect Dis* 1999;180:56-60.
14. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, i in. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995;373:117-22.

15. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, i in. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;373:123-6.
16. McCune JM, Hanley MB, Cesar D, i in. Factors influencing T-cell turnover in HIV-1-sero positive patients. *J Clin Invest* 2000; 105(5): 1-8.
17. Messele T, Roos MT, Hamann D, i in. Nonradioactive techniques for measurement of in vitro T-cell proliferation: alternatives to the [(3)H]thymidine incorporation assay. *Clin Diagn Lab Immun* 2000;7(4):687-92.
18. Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, i in. Shorter survival in human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T-lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis* 1999;179:859-70.
19. McCune JM, Loftus R, Schmidt DK, i in. High prevalence of thymic tissue in adults with human immunodeficiency virus-1 infection. *J Clin Invest* 1998;101:2301-8.
20. Napolitano LA, Grant RM, Deeks SG, i in. Increased production of IL-7 accompanies HIV-1-mediated T-cell depletion: implications for T-cell homeostasis. *Nat Med* 2001;7:73-9.
21. Napolitano LA, Lo JC, Gotway MB, i in. Increased thymic mass and circulating nad've CD4 T cells in HIV-1-infected adults treated with growth hormone. *AIDS* 2002;16 (8):1103-11.
22. Pope M. Mucosal dendritic cells and immunodeficiency viruses. *J Infect Dis* 1999; 179 (Suppl.3):S427-30.
23. Pope M, Frankel SS, Mascola JR, i in. HIV-1 strains from subtypes B and E replicate in cutaneous dendritic cell - T-cell mixtures without displaying subtype-specific tropism. *J Virol* 1997;71:8001-7.
24. Vanham G, Penne L, Allemeersch H, i in. Modeling HIV transfer between dendritic cells and T cells: importance of HIV phenotype, dendritic cell - T cell contact and T-cell activation. *AIDS* 2000;14:2299-311.
25. Philips AN, McLean AR, Loveday C, i in. In vivo HIV-1 replicative capacity in early and advanced infection. *AIDS* 1999;13:67-73.
26. Rescigno M, Granucci F, Citterio S, i in. Coordinated events during bacteria-induced dendritic cell maturation. *Immunol Today* 1999;20 (5):200-3.

Adres autora:

Tomasz Smiatacz
Klinika Chorób Zakaźnych AM w Gdańsku
ul. Smoluchowskiego 18, 80-214 Gdańsk
tel./fax.: (0-prefiks-58) 341-28-87