
ENTENDENDO COMO O HIV INFECTA CÉLULAS HUMANAS: QUIMIOCINAS E SEUS RECEPTORES

Mariane Martins de Araújo Stefani,¹ Regina Beatriz Bevilacqua Vieira,² Gisner Alves de Souza Pereira,³ João Teixeira Jr.³ e Maria Ordália Ferro⁴

RESUMO

Esta revisão aborda recentes descobertas que esclareceram a natureza das moléculas acessórias obrigatoriamente utilizadas pelo HIV para infectar células humanas, elucidando mecanismos de resistência à infecção e abrindo perspectivas de novos alvos para drogas e vacinas. Um ano após a descoberta do HIV, a molécula CD4 foi identificada como receptor primário utilizado no processo de infecção dos linfócitos T. Entretanto, há mais de uma década se sabia que só esta molécula não era suficiente e que o HIV precisava de moléculas adicionais, ou co-receptores, para permitir a infecção da célula-alvo. Em 1996, vários grupos de pesquisa descobriram que receptores para citocinas quimiotáticas, denominadas quimiocinas, atuam como co-receptores, para a penetração do HIV na célula-alvo e o início do seu ciclo replicativo. Existem pelo menos 4 famílias de quimiocinas, 2 das quais bem caracterizadas: α quimiocinas (CXC) e seus 4 receptores descritos (CXCR-1 a 4) e β quimiocinas (CC) e seus 8 receptores correspondentes (CCR-1 a 8). O receptor CXCR4 foi o primeiro co-receptor descrito para cepas de HIV com tropismo para linfócitos T CD4⁺. Logo em seguida, o receptor CCR-5 foi identificado como o co-receptor utilizado por cepas de HIV com tropismo para macrófagos. No início da infecção predominam cepas de HIV que utilizam CCR-5 para infectar macrófagos que lentamente evoluem para cepas que preferem CXCR-4 e infectam linfócitos T CD4⁺, sendo provavelmente responsáveis pela depleção dessas células observadas na fase avançada da infecção. Uma mutação, em homozigose ou heterozigose, constituída de deleção de 32 pares de base no gene CCR-5, contribui em diferentes graus para a resistência ao HIV em indivíduos expostos e não infectados. A descoberta das quimiocinas e seus receptores, como moduladores do ciclo replicativo do HIV, iniciou uma era, abrindo perspectivas de novas abordagens profiláticas e terapêuticas para a infecção pelo HIV.

UNITERMOS: HIV/AIDS. Co-receptores. Quimiocinas.

1 Prof. Titular do Departamento de Microbiologia, Imunologia, Parasitologia e Patologia Geral (MIPP) do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás (UFG). Orientadora dos Mestrados 3 e 4.

2 Prof. Adjunto do MIPP – IPTSP – UFG.

3 Alunos do Curso de Mestrado em Medicina Tropical do IPTSP-UFG. (Área de concentração: Imunologia)

4 Aluna do Curso de Mestrado em Análises Clínicas da San Francisco State University-Califórnia-USA.

Endereço para correspondência: Rua Delenda Rezende de Melo esq. com 1ª Avenida, Setor Universitário. Caixa Postal 131, CEP 74605-050, Goiânia, GO.

Recebido para publicação em 05/08/98

GLOSSÁRIO

HIV: (Human Immunodeficiency Virus) Vírus da Imunodeficiência Humana
NASBA: (Nucleic Acid Sequence – Based Amplification) Amplificação Baseada na Sequência de Ácidos Nucléicos.

LINFÓCITOS T CD4 / CD8: Subpopulações de linfócitos T humanos com distintas moléculas marcadoras na superfície celular (CD4 ou CD8) e diferentes funções na resposta imune.

RANTES: (Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted). Quimiocina expressa e secretada por célula T normal e regulada por ativação.

MIP: (Macrophage Inflammatory Protein) Proteína Inflamatória de Macrófago.

SDF: (Stromal Cell – Derived Factor) Fator Derivado de Células Estromais.

KNOCKOUTS: animais nos quais um gene endógeno para uma proteína particular foi deletado ou mutado para não ser funcional.

INTRODUÇÃO

Desde a sua descrição em 1981, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA-AIDS) tem causado impacto de enormes proporções nos países em desenvolvimento. Segundo fontes das Nações Unidas, 16 mil novos casos de infecção pelo HIV devem ocorrer por dia, totalizando 5,8 milhões de novos casos por ano. Noventa por cento desses ocorrem nos países em desenvolvimento, onde, em última instância, quase todas as pessoas infectadas sucumbem à AIDS ou a infecções oportunistas. Em menos de 20 anos, mais de 40 milhões de pessoas se infectaram com o HIV, o que consequentemente causará a orfandade de 9 milhões de crianças (20).

Este artigo revisa recentes avanços científicos que permitiram compreender não só como o HIV infecta as células humanas, como também por que alguns indivíduos são resistentes à infecção. Estas descobertas representam a convergência de avanços multidisciplinares nas áreas de imunologia, biologia celular e molecular e epidemiologia e responderam a um dos maiores mistérios da pesquisa da AIDS. O termo HIV utilizado nesta revisão se refere ao HIV 1, o vírus responsável pela maior parte dos casos de AIDS no mundo. O HIV 2 causa AIDS mais lentamente e é restrito a certas áreas da África.

Existem poucos precedentes na história da biologia e da medicina de igual velocidade de progresso científico como na área do HIV. Impressionante também é a velocidade na qual estes avanços estão sendo aplicados para prevenção e tratamento da infecção. Conhecemos mais sobre a biologia deste vírus recém-descoberto e sobre a infecção causada por ele do que sobre a maioria dos outros microorganismos e suas infecções. Atualmente os pacientes HIV+/AIDS são monitorados por exames sofisticados e caros para quantificar os linfócitos T CD4⁺, por citometria de

fluxo e a viremia, por amplificação do próprio material genético do HIV ou de sinais oriundos deste – exame de carga viral (através de PCR – Reação em Cadeia de Polimerase, NASBA, DNA ramificado). O progresso alcançado na área do HIV/AIDS que apresentaremos a seguir exemplifica o poder da medicina molecular aplicada para a elucidação dos genes virais, moléculas e mecanismos patofisiológicos, dinâmica viral e genética da infecção.

Em 1983 um grupo multidisciplinar, incluindo o virologista francês Luc Montaigner, isolou pela primeira vez o Vírus da Imunodeficiência Humana, HIV, causador da AIDS (4). Um ano depois pesquisadores franceses e britânicos partilharam o crédito da identificação da molécula CD4 como o receptor primário, usado pelo HIV para ancorar nos linfócitos T, suas principais células-alvo (9,15). Os conhecimentos acerca da infecção pelo HIV indicavam que ela se dava através da interação das glicoproteínas virais do envelope, a glicoproteína transmembrana gp41 associada a gp120, com a molécula CD4 na célula-alvo. Entretanto, há mais de uma década se sabia que só a molécula CD4 não era suficiente para abrir a porta de entrada do HIV na célula-alvo e que o vírus precisava de moléculas adicionais, ou co-receptores para a infecção.

Vários grupos de pesquisa americanos, em 1996, descobriram que os receptores para quimiocinas atuam como co-receptores, juntamente com o CD4, para a penetração celular e para o início do ciclo replicativo do HIV, constituindo um dos maiores avanços científicos anunciados na década passada (7,11,14). Rapidamente as quimiocinas saíram da obscuridade para a celebridade na comunidade científica internacional.

As quimiocinas, citocinas quimiotáticas, são pequenos polipeptídeos de 8-10kd que induzem a quimiotaxia de diferentes tipos de leucócitos para áreas lesadas ou infectadas. Pertencem a uma grande classe de mensageiros intercelulares que carrega sinais regulatórios de célula para célula. São ativamente produzidas em sítios de processos inflamatórios por diferentes tipos celulares. As quimiocinas são classificadas em famílias de acordo com a posição de seus resíduos de cisteína na região amino terminal. Existem pelo menos quatro famílias de quimiocinas, duas das quais bem caracterizadas: as α e β quimiocinas. As α quimiocinas apresentam um aminoácido separando as duas cisteínas terminais (CXC). Nas β quimiocinas os dois primeiros resíduos de cisteína são adjacentes um ao outro (CC). Na família das α quimiocinas (CXC) existem quatro receptores descritos – do CXCR-1 a CXCR-4 e estes ligam-se com as quimiocinas CXC. Na família das β quimiocinas (CC) existem oito receptores – CCR-1 a CCR-8 –, os quais interagem com quimiocinas CC. Os receptores para quimiocinas são expressos em diferentes tipos de leucócitos. A interação dos receptores e suas quimiocinas ativam múltiplas vias sinalizadoras intracelulares, pois os receptores atravessam sete vezes a membrana celular e estão associados à proteína G. Esta interação culmina em ativação celular e migração (1,17).

Embora a primeira quimiocina tenha sido descrita há aproximadamente uma década, estas proteínas não mereceram muita atenção, até a publicação do grupo do pesquisador norte-americano Robert Gallo em 1995 (8). Este grupo foi o pioneiro nesta área, relatando pela primeira vez que as β quimiocinas – a saber: Rantes, MIP 1α e MIP 1β , produzidas por linfócitos T $CD8^+$ – reduzem drasticamente a replicação de certas cepas de HIV-1 *in vitro*, sugerindo que estas células podem atuar também *in vivo* através da produção de fatores supressores de HIV (HIV SF). Na época, o mecanismo inibitório das β quimiocinas na replicação viral não era conhecido.

O quebra-cabeças só foi completado em maio de 1996, quando o grupo de Edward Berger descreveu o primeiro co-receptor para o HIV, denominado originalmente fusina, por mediar a fusão de vírus livre ou células viralmente infectadas com linfócitos T $CD4^+$ (14). Posteriormente, a fusina foi identificada como a molécula CXCR-4, receptor para α quimiocinas, cujo ligante natural é a quimiocina “SDF-1” (6). Em outras palavras, a entrada do HIV nas células T, além da molécula de CD4, utiliza receptores de quimiocinas como CXCR-4 que age como co-receptor para o HIV e permite interação entre o vírus e a superfície da célula-alvo.

Em junho de 1996, cinco grupos de pesquisa, incluindo o de Edward Berger, relataram simultaneamente que isolados de HIV primários utilizam um receptor de β quimiocina, o CCR5, como porta de entrada na célula-alvo (2, 7, 11, 12, 13). Tal relato permitiu a compreensão completa dos resultados do grupo de Gallo. RANTES, MIP 1α e MIP 1β são os ligantes naturais de CCR5 e por competirem com o HIV pelo mesmo receptor podem ter um efeito inibitório na replicação viral, como descrito originalmente por Robert Gallo.

Assim ficou esclarecido que o processo de infecção pelo HIV envolve a interação do complexo gp41- gp120/ CD4 com o co-receptor CXCR-4 (ou CCR-5) na membrana da célula-alvo (fig.1). Essa interação induz uma mudança conformacional da gp 41, que possui peptídeos fusogênicos na região N-terminal, que participam diretamente no processo de fusão das membranas do vírus e da célula-alvo.

Em junho de 1998, após 10 anos de tentativas, foi obtida pela primeira vez a estrutura cristalográfica de CD4-gp120, descrevendo o sítio combinatório de gp120 para CCR5 (21).

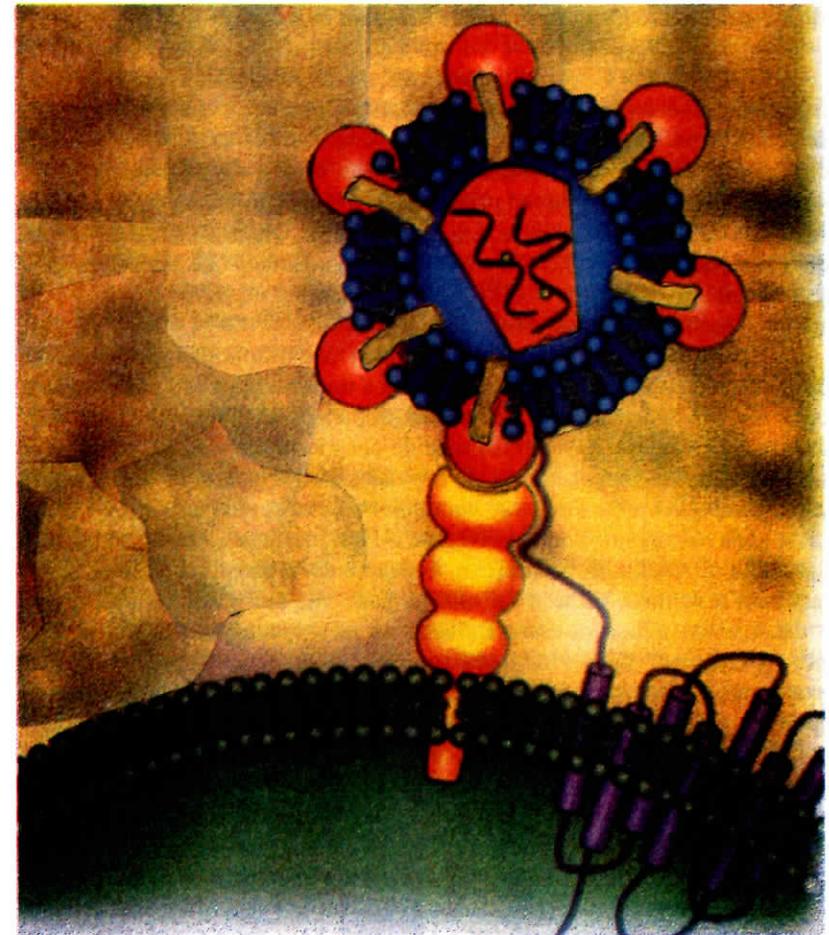


Figura 1. Interação entre o HIV (em azul e laranja) e sua célula-alvo, o linfócito T $CD4^+$ (em verde). A glicoproteína externa do envelope viral gp 120 (em laranja) ancora-se ao envelope viral via gp 41 (em branco). A entrada do HIV requer interação sequencial da glicoproteína viral gp 120 (em laranja) com a molécula CD4 (em amarelo) e o co-receptor CXCR4 (em roxo) na superfície do linfócito T.

Influência dos co-receptores no citotropismo do HIV

Isolados de HIV individuais variam nos seus citotropismos para infecção de diversos tipos de células CD4⁺. Diferentes citotropismos estão associados com distintos co-receptores, CXCR-4 e CCR-5. Esses co-receptores, por facilitarem a entrada nas células, determinam o tropismo viral (24). CXCR-4 é o co-receptor para cepas HIV que infectam linhagens de células T – “cepas T trópicas”, algumas vezes, denominadas de cepas indutoras de sincício. CCR5 é o co-receptor para isolados de HIV primários que infectam macrófagos e células T ativadas – “cepas M-trópicas” ou também cepas não indutoras de sincício.

Estes distintos citotropismos, embora não absolutos, podem mudar *in vivo* trazendo profundas implicações para a transmissão viral, patogênese e progressão da doença. As “cepas M-trópicas” são responsáveis pela transmissão sexual do HIV, predominando após a soroconversão e durante a fase assintomática. Precocemente na infecção, o HIV infecta os macrófagos, ligando a sua glicoproteína gp120 com dois receptores nessas células, CD4 e CCR5. Uma vez dentro dos macrófagos, o HIV insere seu material genético no genoma da célula do hospedeiro, assegurando a transferência dos genes virais para toda nova geração de células, cada vez que essas se replicarem. No decorrer da infecção, esses isolados de HIV lentamente evoluem para cepas “T-trópicas” mais virulentas, que se replicam mais agressivamente. Essas cepas preferem o co-receptor CXCR-4 e predominam nos estágios avançados da doença, sendo provavelmente as responsáveis pela depleção dos linfócitos T CD4⁺, observada na AIDS avançada. Antecedendo o aparecimento das cepas T-trópicas, podem ocorrer cepas com duplo tropismo, que mantêm a capacidade de infectar macrófagos. Essa transição no tropismo do HIV do macrófago para linfócitos T CD4⁺ indica uma adaptação viral do receptor CCR-5 para CXCR-4 e parece ser um passo decisivo na progressão da infecção assintomática para AIDS (18). Recentemente foi apresentada uma nova proposta de classificação do HIV, baseada nos diferentes co-receptores utilizados para infecção das células-alvo (5).

Importância dos co-receptores na resistência à infecção

Graças também à descoberta da natureza dos co-receptores do HIV, em agosto de 1996, começaram a surgir publicações que permitiram entender a observação de epidemiologistas sobre a existência de raros indivíduos repetidamente expostos ao HIV e que não se infectaram (19, 22). Um alelo mutante de CCR-5 (Δ CCR-5) com deleção de 32 pares de base foi detectado em alta frequência na população de caucasianos e ausente em populações do oeste e centro africanos e do Japão. Esta mutação leva à ausência do co-receptor CCR-5 na superfície celular e, conseqüentemente, inviabiliza a

penetração de cepas de HIV que utilizam o co-receptor CCR-5. Vários trabalhos, a partir de então, confirmaram que indivíduos homocigotos para essa deleção são extremamente resistentes, enquanto os heterocigotos apresentam resistência parcial ou progressão mais lenta para AIDS (10, 16, 23). CCR-5 mutante em homocigose ou heterocigose confere diferentes graus de resistência à infecção pelo HIV. Em outras palavras, se o co-receptor, que funciona como uma chave, estiver ausente ou alterado, o invasor tem problemas para penetrar.

Recentemente, outras mutações genéticas foram descritas, dentre elas, um gene mutante para a quimiocina “SDF-1”, ligante natural de CXCR-4, que determina progressão mais lenta para a AIDS do que em pacientes com a versão normal do gene (25).

Co-receptores e novas perspectivas terapêuticas

Os indivíduos portadores da mutação de CCR-5 são aparentemente saudáveis, indicando a possibilidade de os co-receptores se bloquearem artificialmente sem prejuízo para o paciente. Esta constatação teve alto impacto científico e comercial, incentivando uma disputa acirrada entre as grandes companhias farmacêuticas na busca de novos tratamentos e vacinas. Essa nova perspectiva baseia-se na ocupação do co-receptor CCR-5 por agonistas, antagonistas, anticorpos ou, ainda, por versões modificadas de quimiocinas destituídas de atividade inflamatória. Os receptores para quimiocinas funcionam como uma chave abrindo a célula-alvo para a infecção pelo HIV, de forma que, quando o co-receptor for ocupado pela quimiocina original, modificada ou ainda uma droga, o HIV não infecta a célula-alvo.

Tentativas experimentais de se obter um modelo animal destituído de CXCR-4, através da tecnologia dos *knockouts*, indicam que esses animais apresentam severas anormalidades de desenvolvimento que inviabilizam o seu nascimento (3).

Atualmente mais de uma dúzia de co-receptores para o HIV foram identificados laboratorialmente, todavia o papel e a importância destas moléculas na AIDS ainda não são conhecidos. Existe um consenso sobre a importância capital dos dois primeiros co-receptores descritos: CXCR-4 e CCR-5. Quanto à relevância dos outros receptores recentemente caracterizados, existem indicações de que provavelmente desempenhem apenas papel secundário na doença (3).

Conclui-se, portanto, que a descoberta das quimiocinas, como moduladoras do ciclo replicativo do HIV, e a subsequente identificação dos receptores de quimiocinas como co-receptores essenciais para infecção, iniciaram uma nova era no entendimento da imunobiologia do HIV. A partir desses novos conhecimentos, acumulados no decorrer dos últimos dois anos,

surtem promessas de novas abordagens terapêuticas e preventivas para o bloqueio da infecção pelo HIV.

SUMMARY

Understanding how HIV infects human cells: Chemokines and their receptors

This review refers to very recent and strikingly important discoveries that have explained the nature of accessory molecules required by HIV to infect human cells, providing information about mechanism of host resistance and opening perspectives for new drug and vaccine targets. One year after the discovery of the HIV, the CD4 molecule was identified as the primary receptor used by the virus to infect T lymphocytes. However, for more than a decade there has been a long and difficult search for the co-receptors, since it was known that CD4 alone was not enough to promote infection of target cells. In 1996, several research groups discovered that receptors for chemokines, chemotactic cytokines, function as coreceptors, together with CD4 molecules allowing infection of target cells. Chemokines are classified into four distinct families, two of them well described: the α chemokines (CXCR) with 4 receptors (CXCR-1 to 4) and the β chemokines (CC) and their 8 receptors (CCR-1 to 8). The first HIV coreceptor characterized was the receptor CXCR-4 that permits infection of CD4⁺ T lymphocytes. Soon after this, the coreceptor that allows infection of macrophages was identified as the CCR-5 molecule. During early stages of infection, HIV strains which have tropism for macrophages and use CCR-5 prevail and these strains slowly evolve to strains that have tropism for CD4⁺ T lymphocytes infecting them through CXCR-4. These strains are probably responsible for the depletion of CD4⁺ T lymphocytes observed in advanced stages of the disease. Exposed-uninfected subjects may be homozygous or heterozygous for a mutant CCR-5 allele with a 32 base pair deletion, which is not compatible with CCR-5 expression on cell surface, suggesting a protective effect. These recent discoveries altogether start a new era of hopes with different targets for prophylactic and therapeutic interventions against HIV/AIDS.

KEYWORDS: HIV/AIDS. Coreceptors. Chemokines.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Adams, D.H. & Lloyd, A.R. Chemokines: leucocyte recruitment and activation cytokines. *Lancet* 349: 490-495, 1997.
02. Alkhatib, G., Combadiere C., Broder C.C., Feng, Y., Kennedy, P.E., Murphy, P.M., Berger, E.A. CC CKR5: A RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β Receptor, as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 272: 1955-1958, 1996.

03. Balter M. AIDS researches negotiate tricky slopes of science. *Science* 280: 825-826, 1998.
04. Barré-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Axler-Blin, C., Vézinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W. & Montagnier, L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220: 868-871, 1983.
05. Berger, E.A., Doms, R.W., Fenyo, E.-M., Korber, B.T.M., Littman, D.R., Moore, J.P., Sattentau, Q.J., Schuitemaker, H., Sodroski, J., Weiss, R.A.A. A new classification for HIV-1. *Nature* 391: 240, 1998.
06. Bleul, C.C., Farzan, M., Choe, H., Parolin, C., Clark-Lewis, I., Sodroski, J. & Springer, T.A.. The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry. *Nature* 382: 829-833, 1996.
07. Choe, H., Farzan, M., Sun, Y., Sullivan, N., Rollings, B., Ponath, P.D., Wu, L., Mackay, C.R., LaRosa, G., Newman, W., Gerard, N., Gerard, C., Sodroski, J. The β -chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. *Cell* 85: 1135-1148, 1996.
08. Cocchi, F., DeVico, A.L., Garzino-Demo, A., Arya S.K., Gallo R.C. & Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1 α , and MIP-1 β as the Major HIV-1 suppressive factors produced by CD8⁺ cells. *Science* 270: 1811-1815, 1995.
09. Dalglish, A.G., Beverley, P.C.L., Clapham, P.R., Crawford, D.H., Greaves, M.F. & Weiss, R.A. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 312: 763-767, 1984.
10. Dean, M., Carrington, M., Winkler, C., Huttley, G.A., Smith, M.W., Allikments, R., Goedert, J.J., Buchbinder, S.P., Vittinghoff, E., Gomperts, E., Donfield, S., Vlahov, D., Kaslow, R., Saah, A., Rinaldo, C., Detels, R., O'Brien, S.J. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR-5 structural gene. *Science* 273: 1856-1861, 1996.
11. Deng, H., Liu, R., Ellmeier, W., Choe, S., Unutmaz, D., Burkhart, M., Di Marzio, P., Marmon, S., Sutton, R.E., Hill, C.N., Davis, C.B., Peiper, S.C., Schall, T.J., Littman, D.R. & Landau, N.R. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 381: 661-666, 1996.
12. Doranz, B.J., Rucker, J., Yi Y., Smyth, R.J., Samson, M., Eipper, S.C., Parmentier, M., Collman, R.G., Doms, R.W. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the β -chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell* 85: 1149-1158, 1996.
13. Dragic, T., Litwin, V., Allaway, G.P., Martin, S.R., Huang, Y., Nagashima, K.A., Cayanan, C., Maddon, P.J., Koup, R.A., Moore, J.P. & Paxton, W.A. HIV-1 entry into CD4⁺ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 381: 667-673, 1996.
14. Feng, Y., Broder, C.C., Kennedy, P.E., Berger, E.A. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 272: 872-877, 1996.
15. Klatzmann, D., Champagne, E., Chamaret, S., Gruest, S., Guetard, D., Hercend, T., Gluckman, J.C., Montagnier, L. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 312: 767, 1984.
16. Liu, R., Paxton, W.A., Choe, S., Ceradini, D., Martin, S.R., Horuk, R., McDonald, M.E., Stuhlmann, H., Koup, R.A. & Landau, N.R. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 86: 367-377, 1996.
17. Luster, A.D. Chemokines - chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N. Eng. J. Med.* 338: 436-445, 1997.
18. Moore, J.P. Coreceptors: Implications for HIV pathogenesis and therapy. *Science* 276: 51-52, 1997.
19. Paxton, W. A., Martins, S.R., Tse, D., O'Brien, T.R., Skurnick, J., VanDevanter, N.L., Padian, N., Braun, J.F., Kotler, D.P., Wolinsky, S.M. & Koup, R.A. Relative resistance

- to HIV-1 infection of CD4 lymphocytes from persons who remain uninfected despite multiple high- risk sexual exposure. *Nat. Med.* 2: 412-417, 1996.
20. Piot, P. The science of AIDS: A tale of two worlds. *Science* 280: 1844-1845, 1998.
 21. Rizzuto, C.D., Wyatt, R., Hernández-Ramos, N., Sun, Y., Kwons, P.D., Hendrickson W.A. & Sodroski J. A conserved HIV gp120 glycoprotein structure involved in chemokine receptor binding. *Science* 280: 1949-1953, 1998.
 22. Rowland-Jones, S., Sutton, J., Ariyoshi, K., Dong, T., Gotch, F., McAdam, S., Whitby, D., Sabally, S., Gallimore, A., & Corrah, T. HIV- specific cytotoxic T cells in HIV- exposed but uninfected Gambian women. *Nat. Med.* 1: 59- 64, 1995.
 23. Samson, M., Libert, F., Doranz, B.J., Rucker, J., Liesnard, C., Farber, C.M., Saragosti, S., Lapoumériou, C., Cognaux, J., Ferceille, C., Muyltermans, G., Verhofstede, C., Burtonboy, G., Georges, M., Imai, T., Rana, S., Yi, Y., Smyth, R.J., Collman, R.G., Doms, R.W., Vassart, G., & Parmentier, M. Resistance to HIV-1 Infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 382: 722-725, 1996.
 24. Thornhill, J.L. Chemokines and chemokine receptors: the key to understanding AIDS. *Oral Diseases* 3: 3-8, 1997.
 25. Winkler, C., Modi W., Smith, M.W., Nelson, G.W., Wu X., Carrington, M., Dean, M., Honjo, T., Tashiro, K., Yabe, D., Buchbinder, S., Vittinghoff, E., Goedert, J.J., O'Brien T.R., Jacobson, L.P., Detels, R., Donfield, S., Willoughby, A., Gomperts, E., Vlahov, D., Phair, J. & O'Brien, S.J. Genetic restriction of AIDS pathogenesis by a SDF-1 chemokine gene variant. *Science* 279: 389393, 1998.