



Acta Médica Costarricense
ISSN: 0001-6002
actamedica@medicos.sa.cr
Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica
Costa Rica

Chan-Cheng, Henry Chinhong; Monge-Rodríguez, Silvia Leticia; Espinoza-Mora, María del Rosario

Activación inmunológica crónica en la patogénesis de la enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana

Acta Médica Costarricense, vol. 59, núm. 1, enero-marzo, 2017, pp. 7-14

Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica

San José, Costa Rica

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=43449700002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Activación inmunológica crónica en la patogénesis de la enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana

(Chronic immunological activation in the pathogenesis of human immunodeficiency virus)

Henry Chinhong Chan-Cheng,^{1,2} Silvia Leticia Monge-Rodríguez² y María del Rosario Espinoza-Mora^{2,3}

Resumen

Justificación y objetivo: el virus de inmunodeficiencia humana induce una activación inmune crónica que lleva a la progresión de la enfermedad por VIH. Estudios en primates han demostrado que el desarrollo de una infección retroviral patológica está determinada tanto por la respuesta del sistema inmunitario al virus, como por sus propiedades citopáticas. Esta revisión pretende resumir los conocimientos actuales acerca de los principales mecanismos envueltos en la activación inmune crónica durante la infección por VIH y sus repercusiones en la inmunidad virus-específica.

Metodología: las referencias bibliográficas se obtuvieron en la base de datos *PubMed*. Se incluyeron todos los artículos publicados en lengua inglesa entre 1990 y 2016, hallados bajo las palabras clave “immunopathology and hiv” e “immune activation and hiv”.

Revisión: se discute la influencia de la inflamación persistente sobre el establecimiento de la enfermedad por VIH y la generación de condiciones patológicas no relacionadas con la infección. Tratamientos dirigidos a modular la inflamación podrían retardar el progreso de la enfermedad y reducir los daños colaterales de la estimulación inmunológica inducida por VIH.

Conclusión: la evidencia parece indicar que la activación inmune crónica es la principal causa de la depleción de células T CD4⁺, la pérdida de inmunidad específica contra el virus y el establecimiento de enfermedades no relacionadas directamente con la infección viral en pacientes que reciben terapia antiretroviral.

Descriptores: VIH, activación inmunológica, inflamación crónica, inmunidad virus-específica

Abstract

Background and purpose: The human immunodeficiency virus (HIV) induces chronic immune activation that leads to the worsening of HIV infection. Studies in primates have shown the development of pathological retroviral infection by immune system's response against the virus and its cytopathic properties. This review summarizes current facts about the main mechanisms of HIV chronic immune activation and its virus-related impairment on immunity.

Methods: The references were obtained in the PubMed database, under the keywords: “immunopathology and HIV” and “immune activation and HIV”. Also, all papers reviewed are in English and were published between 1990 and 2016.

Review: Discussion of the persistent inflammation that establish the development of HIV disease and pathological conditions not directly related to HIV infection. Therefore, the treatments aimed

Afiliación de los autores:

¹División de Inmunología, Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social, ²Universidad de Costa Rica; ³Unidad de Inmunología, Hospital “Dr. Rafael Angel Calderón Guardia”, Caja Costarricense de Seguro Social. San José, Costa Rica
✉rosasur@gmail.com

to modulate inflammation could slow the disease progression and minimize collateral damage from HIV immune stimulation.

Conclusion: Evidence suggests that chronic immune activation is the major cause of CD4⁺ T-cell depletion, loss of virus-specific immunity and the establishment of diseases not directly related to viral infection in patients on antiretroviral treatment.

Keywords: HIV, immune activation, chronic inflammation, virus specific immunity.

Fecha recibido: 17 de noviembre 2016

Fecha aprobado: 28 de noviembre 2016

I La activación inmune crónica constituye el desencadenante primario en la patogenia de la enfermedad por VIH.

Cuando se determinó que la infección por VIH estaba confinada a células CD4⁺ y tenía efectos citopáticos, se estableció la hipótesis de que el virus causaba inmunodeficiencia por eliminación directa de los linfocitos T CD4⁺ e impedimento en su recambio.¹ Los mecanismos moleculares involucrados en la eliminación de las células T por parte del VIH han sido exhaustivamente estudiados; sin embargo, la apoptosis no se circunscribe a células CD4⁺ infectadas, sino que ocurre también en linfocitos no infectados y en otros tipos celulares, lo cual sugiere la participación de otros procesos en la inmunopatología del VIH, independientes del efecto citopático.²⁻⁴ El VIH induce una respuesta inmune celular de gran magnitud que aún en presencia de infección progresiva genera células T CD8⁺ hiperafines.⁵ Tanto los linfocitos T CD4⁺ como los CD8⁺ se activan y proliferan de forma exacerbada durante la infección aguda y crónica por VIH, pero tienen una corta vida media.⁶ En un principio, el incremento en la tasa de división celular se atribuyó a una respuesta homeostática compensatoria ante la pérdida de células T CD4⁺.^{7,8} En pacientes tratados con antirretrovirales se observó que la proliferación de células T caía en forma concomitante con la disminución de la viremia, incluso cuando los linfocitos CD4⁺ se aproximaban a niveles normales, lo que sugiere que el aumento en la división de células T puede ser un efecto intrínseco del virus.⁹ La activación inmune crónica es característica de la infección por VIH y conlleva un incremento en la expresión de marcadores de actividad inmunológica que se han utilizado como indicadores de progresión de la enfermedad, tales como: interferón alfa (IFN α), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y células T CD8⁺ activadas.^{10,11}

Se considera que el nivel de activación inmunológica es el mejor predictor de enfermedad por VIH, independientemente de la carga viral.¹²⁻¹⁴ La infección por VIH-2 se caracteriza por una progresión más lenta, menos citopática y con menor viremia y activación inmune que la infección por VIH-1.^{15,16} Hallazgos documentados en humanos y en primates infectados con virus de inmunodeficiencia del simio (SIV), han cambiado la concepción tradicional de que el efecto citopático viral constituye el desencadenante primario de la depleción de linfocitos T CD4⁺, hacia la hipótesis de que la activación inmunológica crónica es la causa principal de la depleción celular y la inmunodeficiencia en la infección por VIH.^{13,17} Muchos estudios destacan la activación inmune como el principal factor de riesgo para la

progresión de la enfermedad por VIH, más importante inclusive que la viremia misma e independiente de esta.¹⁸

II Causas de activación inmune durante la infección por VIH

El Cuadro 1 resume los mecanismos fundamentalmente implicados en el origen de la activación inmune crónica inducida en el curso de la infección por VIH.

Papel de la inmunidad innata: el compromiso de la inmunidad innata durante la infección aguda por VIH ha sido previamente descrito.¹⁷ La infección crónica cursa con elevación de citoquinas proinflamatorias, marcadores séricos de inflamación y activación del sistema de coagulación.¹⁹ El ARN monocatenario del VIH estimula los receptores de tipo Toll (*toll like receptors*, TLR) endosomales 7 y 8.^{20,21} La unión del ARN viral con TLR7 induce liberación de interferones tipo I (IFN I) por células dendríticas plasmocitoides (pDCs) y constituye un potente activador de células NK (*natural killer*).²²⁻²⁴ Por otra parte, el reconocimiento intracelular del ADN viral genera una respuesta proinflamatoria con producción de IFN β e interleukina 1 β (IL-1 β).²⁵ El decline abrupto de la replicación del VIH en el inicio de la terapia antirretroviral se asocia con una disminución rápida y progresiva de marcadores de inflamación, adhesinas, moléculas endoteliales, factores de coagulación y activación celular.²⁶

IFN I: los interferones tipo I (IFN I) poseen una importancia crítica en la patogenia de la infección por VIH. Estas citoquinas (principalmente IFN β y α) se encuentran en la interfase entre la inmunidad innata y adaptativa porque propician la activación y maduración de pDCs, células NK y linfocitos T y B.²⁷ IFN α es el tipo dominante de IFN I detectable en personas infectadas por VIH y sus niveles se relacionan con el grado de depleción de células T CD4⁺ y activación inmune.²⁸ Polimorfismos en IRF-7 (*interferon regulatory factor 7*) se han relacionado con el nivel de producción de IFN α en pDCs y con activación de células T CD8⁺.²⁹ Se ha descrito que pDCs provenientes de mujeres infectadas con VIH producen más IFN α que las de hombres afectados, lo que implica una mayor activación linfocitaria y podría explicar parcialmente la progresión más rápida de la enfermedad en mujeres.^{30,31}

Células supresoras y agotamiento celular: en pacientes infectados con VIH se han identificado diversos tipos de linfocitos T reguladores (Treg), linfocitos B reguladores y células supresoras de origen mieloide. Inclusive ha sido

Cuadro 1. Principales factores involucrados en la fisiopatogenia de la activación inmunológica crónica relacionada con la infección por VIH			
Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa	Interfase inmunidad innata/adaptiva	Inmunidad intestinal
Estimulación de TLR por ARN viral	Treg	pDC	Depleción de células T CD4 ⁺ de memoria
Reconocimiento intracelular de ADN viral	Breg	IFN α	Pérdida de linfocitos Th17
IFN I	Células supresoras mieloides	IFN β	Destrucción de la barrera mucosa
IL-1 β	Agotamiento celular (<i>immune exhaustion</i>)	TNF α	Traslación bacteriana
Linfocitos NK	Anergia linfocitaria		
TLR: <i>toll like receptors</i> . ARN: ácido ribonucleico. ADN: ácido desoxirribonucleico. IFN I: familia de interferones tipo I. IL-1 β : interleukina 1 beta. NK: <i>natural killer</i> . Treg: linfocitos T reguladores. Breg: linfocitos B reguladores. pDC: células dendríticas plasmocitoides. IFN α : interferón tipo I alfa. IFN β : interferón tipo I beta. TNF α : factor de necrosis tumoral alfa. CD4: <i>cluster of differentiation 4</i> . Th17: <i>T helper 17</i> .			

posible detectar Treg antígeno-específicos en los pacientes, lo cual representa un importante avance. Las células supresoras regulan la respuesta inmunológica durante la infección crónica y limitan la inmunopatología asociada con la inflamación, aunque ellas mismas pueden ser también blancos de infección viral. Sin embargo, el bloqueo de las respuestas adaptativas por parte de los linfocitos supresores puede ser perjudicial al prevenir la eliminación del patógeno y favorecer su persistencia, con una exposición antigénica prolongada que conduce al agotamiento de células inmunes (*immune exhaustion*). Una prioridad es encontrar la mejor estrategia para manipular las células reguladoras que inhiben el establecimiento de una respuesta antiviral eficiente, sin comprometer los mecanismos de contención que evitan el desencadenamiento de un proceso inflamatorio excesivo.³²

Disrupción de la homeostasis inmune gastrointestinal:

estudios en *Macacus rhesus* con SIV mostraron una rápida y marcada depleción de las células T CD4⁺ de memoria del intestino.³³ En humanos se describió que estas alteraciones en la inmunidad intestinal resultaban en un incremento del paso de factores bacterianos a la sangre y que la translocación bacteriana provocaba activación inmunitaria sistémica en la infección crónica vía estimulación de TLR en diferentes poblaciones leucocitarias.³⁴⁻³⁷ Se ha propuesto que la afectación temprana de los linfocitos T CD4⁺ de memoria en el tracto gastrointestinal puede ser determinante en la progresión de la enfermedad.³⁸ En pacientes que recibían terapia antirretroviral altamente efectiva, el nivel de translocación bacteriana residual se correlacionó con el grado de activación inmunológica y con una falla sostenida en la reconstitución de las células T CD4⁺, aún en presencia de cargas virales indetectables.³⁹⁻⁴¹ La destrucción de la integridad de mucosas en la infección por VIH se asocia con pérdida de linfocitos Th17, los cuales abundan en tejidos mucosos y están vinculados con la inmunidad frente a bacterias comensales.⁴² Se considera que existe un delicado balance entre Treg y células Th17 que protege contra patógenos, pero evita el daño tisular inducido por una respuesta inmune excesiva.^{43,44} La dinámica de este equilibrio durante la infección retroviral es motivo de

intensa investigación. La pérdida selectiva de linfocitos Th17 intestinales, posiblemente provocada por infección selectiva de esta subpoblación, podría causar disrupción de la barrera mucosa y activación inmune crónica.^{42,45}

III Efectos patológicos de la activación inmune sobre poblaciones linfocitarias específicas

A continuación se mencionan las consecuencias deletéreas de la activación inmunitaria sobre las principales subpoblaciones linfocíticas (Cuadro 2).

Células T: se acepta el papel protagónico de la activación inmunológica en el desarrollo y progresión de la enfermedad por VIH y su asociación con el descenso de los linfocitos T CD4⁺. Sin embargo, el resultado final de la infección por VIH no depende solamente de la pérdida de esta población celular, sino también de los efectos adversos de la hiperactivación inmune crónica. La estimulación persistente de la inmunidad adaptativa conduce a la depleción gradual de células T *naïve* con la subsecuente pérdida de la inmunidad específica contra el virus.^{13,46} Las bases moleculares que determinan los diversos patrones de expansión clonal y contracción en las distintas poblaciones de células T en la infección por VIH permanecen por demás sin dilucidar.⁴⁷ La inflamación continua en ganglios linfáticos resulta en deposición de colágeno inducido por TGF β (*transforming growth factor* β), fibrosis y modificación de la arquitectura ganglionar, lo cual altera la proliferación y supervivencia linfocitarias.⁴⁸ De manera concomitante, la disfunción tímica y de células progenitoras de estirpe T agrava los efectos inmunodepresores de la enfermedad.⁴⁹ La activación inmunitaria continua induce sobreexpresión de receptores inhibitorios como CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*, CD152), TIM-3 (*hepatitis A virus cellular receptor 2*, HAVCR2) y PD-1 (*programed death-1*), que propician anergia e interfieren con la respuesta T antiviral específica.⁵⁰⁻⁵² Asimismo, se ha observado disminución de otras moléculas inmunorreguladoras como BTLA (*B- and T-lymphocyte attenuator*), lo que podría contribuir a la hiperactivación linfocitaria.⁵³ La activación inmune persistente

Cuadro 2. Efectos patológicos de la activación inmunológica crónica sobre poblaciones linfocitarias específicas durante la infección por VIH

Linfocitos T	Linfocitos B	Linfocitos NK
Disfunción tímica	Producción de células plasmáticas de vida corta	Expresión de CD4 favorece entrada viral y efecto citopático directo
Alteración en proliferación y supervivencia	Hipergammaglobulinemia policlonal	Redistribución hacia subtipos con menor actividad antiviral
Pérdida de inmunidad antiviral específica	Pérdida de interacción con linfocitos Th2 y Th foliculares	Expresión de receptores inhibitorios
Sobrerregulación de receptores inhibitorios	Impedimento de migración	Disminución de interacción con células dendríticas
Anergía clonal	Reducción del cambio de clase de inmunoglobulinas	Reducción de reconocimiento de células infectadas
Limitación de citotoxicidad	Expresión de receptores inhibitorios	Anomalías en degranulación y citotoxicidad

Th: T helper. NK: natural killer. CD4: cluster of differentiation 4.

también tiene efectos deletéreos sobre las células T CD8+, así como en el establecimiento de memoria celular.⁵⁴⁻⁵⁷ La respuesta citotóxica específica posee un papel importante en la inmunidad contra VIH, aunque su relevancia real no se encuentra bien definida.⁵⁸ Ciertos alelos de HLA clase I se relacionan con la carga viral y la progresión de la enfermedad y pueden ser determinantes en el control viral al afectar la presentación antigénica a linfocitos T CD8+.⁵⁹

Células B: durante el curso de la infección por VIH, acontece una hiperactivación aberrante de las células B, caracterizada por hipergammaglobulinemia y aumento espontáneo de TNF α e IL-6.⁶⁰ La reducción de linfocitos B en la infección crónica se asocia con sobrerregulación del receptor PD-1 y disminución de BTLA.⁶¹ El aumento en la proliferación y muerte celular, consecuencia de la activación inmunológica crónica por VIH, se relaciona con la estimulación del receptor TLR-9, sobreexpresado en los linfocitos B de memoria durante la infección crónica. Lo anterior conduce a la producción de plasmocitos de vida corta que son responsables de la hipergammaglobulinemia, la cual también entraña mecanismos dependientes de las proteínas virales gp120 y nef.⁶² El acúmulo de nef en el linfocito B interfiere con la señal del ligando de CD40 (CD40L) e induce un descenso del cambio de clase. Nef también aumenta la expresión de receptores inhibitorios que producen anergia.⁶³ PD-1 altera la interacción de las células B con los linfocitos T ayudadores en el folículo, lo cual disminuye la producción de anticuerpos y la diferenciación en células plasmáticas.⁶⁴ Se produce además un descenso en la expresión de receptores de quimioquinas, entre ellos CCR7, CXCR4 y CXCR5, necesarios para la migración de células B al nódulo linfático y su interacción con los linfocitos T.^{65,66} La pérdida progresiva de linfocitos B de memoria compromete la memoria serológica de anticuerpos desarrollados por vacunaciones o infecciones previas.⁶⁷ Los anticuerpos contra el VIH aparecen semanas después de la infección inicial, pero ciertos tipos de anticuerpos altamente neutralizantes se desarrollan después de varios meses. Dichas inmunoglobulinas específicas podrían ser muy beneficiosas en el control de la

infección crónica por VIH, sin embargo, la variabilidad genética del virus y el deterioro en los linfocitos B de memoria afectan la generación de las mismas.⁶⁸ BTLA es un receptor inhibitorio de la actividad inmune que pertenece a la familia CD28. En el linfocito B, su función es inhibida por IFN α secretado por pDC inducidas por el VIH. La inducción de moléculas inhibitorias es parte del proceso de hiperactivación inmune e incide en el progreso de la enfermedad.⁶⁹

Células NK: en la infección crónica por VIH se induce la expresión de receptores CD4 en los linfocitos NK, lo cual facilita el ingreso del VIH a estas células y favorece sus efectos citopáticos. Además, se produce redistribución de subtipos de células NK hacia poblaciones con menor actividad antiviral (NK anérgicas CD56^{neg}/CD16^{pos}).⁷⁰ El aumento en la expresión de receptores inhibitorios como PD-1 y la disminución de señales activadoras afectan las funciones de reconocimiento y destrucción de células infectadas que ejercen las células NK.^{71,72} La carencia de receptores activadores en la superficie de membrana de los linfocitos NK disminuye su interacción con células dendríticas y con ello la producción de citoquinas necesarias para la activación de células NK.⁷³ Determinadas proteínas del VIH pueden alterar las funciones de estos linfocitos. Por ejemplo, vpu inhibe la expresión de ligandos coestimuladores de receptores de células NK en la célula infectada. Nef inhibe la expresión de moléculas MHC clase I (selectivamente HLA-A y HLA-B) y de ligandos celulares (MIC-A, ULBP-1 y ULBP-2) para el receptor activador NKG2D.⁷⁴ El VIH también altera el mecanismo de degranulación de los linfocitos NK y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (*antibody dependent cytotoxicity*, ADCC), comprometida por disminución del receptor FC γ III.^{75,76} La citotoxicidad hacia las células infectadas se inhibe y se redirige contra las células CD4+ no infectadas. Este mecanismo se asocia con inducción del ligando Nkp44L en la superficie de los linfocitos T CD4+, que estimula la citotoxicidad por parte de las células NK con una destrucción innecesaria de linfocitos T CD4+ no infectados. Nkp44L puede ser estimulado por una fusión abortada del VIH,

lo cual se denomina “beso de la muerte”.^{76,77} En un grupo de pacientes con progresión más lenta de la enfermedad por VIH, se describió la presencia de alelos HLA-C1 y el predominio de genes activadores de receptores KIR, que mejoran la respuesta de los linfocitos NK contra el componente viral Env, lo que se refleja en un mayor descenso de la carga viral.⁷¹ Polimorfismos de KIR3DS1 y sus respectivos ligandos del grupo HLA-B se relacionan con un curso clínico más lento de la enfermedad.⁷⁰

IV Consecuencias sistémicas de la inflamación inducida por VIH y enfermedad no asociada a VIH

La inflamación crónica durante la enfermedad por VIH propicia el establecimiento de un amplio espectro de patologías de origen no infeccioso. Citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF α contribuyen a los efectos patológicos de la hiperactivación inmune suscitada por el VIH.^{78,79} Inicialmente se atribuyeron condiciones como la aterosclerosis acelerada y la enfermedad cardiovascular al empleo de ciertos antirretrovirales, pero luego se evidenció que el aumento en riesgo cardiovascular es inherente de la población VIH en general, con independencia del tratamiento.⁸⁰⁻⁸⁴ Los portadores de VIH tienen también un riesgo incrementado de desarrollar múltiples complicaciones asociadas con fenómenos de inmunosenescencia no relativos a la infección *per se*, entre ellas resistencia insulínica, síndrome metabólico, neurodegeneración, alteraciones cognitivas, esteatohepatitis no alcohólica, osteoporosis, insuficiencia renal y enfermedades autoinmunes.¹⁹

V Estrategias terapéuticas dirigidas al control de la activación inmunológica

Inmunidad vacunal: las vicisitudes en el desarrollo de vacunas contra el VIH se deben principalmente a la diversidad genética global y la capacidad mutacional del virus, que le permiten evadir la respuesta inmune humoral y celular. El VIH se integra con rapidez en el genoma del hospedero y establece un reservorio latente que no puede eliminarse con los antirretrovirales actuales o las respuestas inmunes específicas contra el virus. Hasta el momento no se ha documentado inmunidad natural espontánea con eliminación del VIH que pueda orientar al tipo de respuesta inmune que se debe generar con la vacunación, y solo cuatro conceptos vacunales tienen estudios clínicos de eficacia.⁸⁵ Diversas vacunas preventivas y terapéuticas contra el VIH han empleado vectores como *Listeria monocytogenes*, adenovirus, citomegalovirus y lentivirus. Los principales conflictos de seguridad de las vacunas con vectores virales radican en la posibilidad de generar virus patógenos, y en la mutagénesis que puede inducirse en el hospedero al ingresar el ADN del vector.⁸⁶ Un modelo de vacuna que empleaba adenovirus como vector (ALVAC-HIV) asociado con fragmentos de gag, pol, nef y env, no mostró eficacia en reducir la infección por VIH-1.⁸⁷ Los vectores de lentivirus han sido muy utilizados en terapia génica, en donde ofrecen la ventaja de replicarse en células en división y en aquellas que no lo están, por lo que son vehículos eficientes para liberar genes de expresión de vida larga. Las vacunas de lentivirus tienen como blanco células presentadoras de antígenos, en las cuales introducen antígenos de VIH que son efectivamente presentados por el MHC. Las células dendríticas diana ofrecen una expresión antigénica más

sostenida después de la integración del lentivirus al genoma, mantienen una producción endógena más eficiente de antígenos para la presentación y modulan e incrementan la respuesta de células T. Algunas de las modificaciones efectuadas en el vector lentiviral son la inclusión de grandes cantidades de genes que expresan proteínas inmunoestimuladoras, los cuales fungen como adyuvantes en la respuesta inmune y disminuyen la tolerancia inmunológica generada por las infecciones crónicas. También se ha intentado expresar citoquinas estimuladoras en la célula dendrítica y disminuir moléculas inductoras de apoptosis, lo cual propicia la reactividad y prolonga la longevidad de las células dendríticas que ya fueron diana del lentivirus.⁸⁶ El empleo de inmunomoduladores como IL-2 con carácter adyuvante puede mejorar la citotoxicidad de las células T CD8⁺ contra las células infectadas por el VIH.⁸⁸ No obstante, la adición de IL-2 a la inmunización con ALVAC-HIV, si bien permitió alcanzar un periodo más prolongado de control de replicación viral, no logró evitar nuevos aumentos de la carga viral, no previno el reinicio del TARV y tampoco ejerció una inducción de la inmunidad celular superior a la reportada en portadores de VIH no progresores de larga evolución.^{89,90} Por su parte, la producción de inmunógenos óptimos que estimulen la inmunidad humoral ofrece muchas dificultades. Para este fin se requeriría, entre otras estrategias, una forma trimérica desdoblada de las glucoproteínas de la cápside viral.⁹¹ El diseño de vacunas anti-VIH está limitado por la falta de inmunógenos que generen síntesis de anticuerpos protectores efectivos. La mayoría de los anticuerpos naturales producidos contra las glucoproteínas gp120 y gp41 se dirigen contra zonas con alta tasa de mutación y no generan una respuesta inmune adecuada. Los nuevos modelos vacunales buscan inducir producción de anticuerpos altamente neutralizantes contra gp120 y gp41.⁹²

Control de los efectos adversos de la activación inmune crónica y del daño colateral: se encuentran bajo estudio diferentes inmunomoduladores para disminuir las consecuencias de la activación inmune crónica provocada por VIH. La terapia con IL-2 estimuló la proliferación de linfocitos T CD4⁺ en pacientes bajo TARV, pero no disminuyó la incidencia de enfermedades oportunistas ni la mortalidad.⁹³ El TARV conduce a un aumento de linfocitos T CD4⁺, aunque no garantiza una reconstitución completa del repertorio de TCR.⁹⁴ En este aspecto, la terapia con IL-7 ha demostrado ser una opción segura.⁹⁵ Esta citoquina estimula la expansión de linfocitos T vírgenes, los cuales exhiben un mayor repertorio de TCR, favorecen la proliferación de linfocitos T de memoria e inhiben la apoptosis de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ en pacientes portadores de VIH-1. Con todo, aún no se ha demostrado la utilidad clínica de estas observaciones.^{94,96} Algunos estudios pequeños han reportado que la administración subcutánea de hormona de crecimiento induce una mejor reconstitución tímica y de células T CD4⁺ en pacientes que reciben TARV.⁹⁷ Investigaciones en primates infectados con SIV, demostraron que la administración de anticuerpos anti-PD-1 estimuló la expansión de linfocitos T CD8⁺ y linfocitos B de memoria, y además disminuyó la expresión de genes responsables de la transcripción de IFN I.^{98,99} La ciclosporina se empleó como terapia coadyuvante del TARV en la infección aguda y temprana por VIH, pero no logró establecer un control más temprano de la carga viral.¹⁰⁰ La terapia con micofenolato de mofetil no presentó

interacciones deletéreas con el TARV, pero su eficacia en el control crónico de los efectos virales no ha sido comprobada.¹⁰¹ Los agentes anti-TNF han mostrado ser seguros en pacientes infectados por VIH que cursan con enfermedad reumática, ya que no inducen variaciones importantes en la cantidad de células T CD4⁺ ni en la carga viral.¹⁰² En primates se ha documentado que el adalimumab se asocia con una menor activación de genes proinflamatorios, sin afectar la carga viral ni la capacidad de activación de los linfocitos T.¹⁰³ Actualmente se encuentran en desarrollo bloqueadores de TLR-7 y TLR-9. En estudios preclínicos, estas moléculas han mostrado reducir la producción de IFN α en monocitos estimulados por VIH-1.¹⁰⁴ Terapias con blanco en Treg VIH-específicas pueden ser beneficiosas si se logra manipular la función de moléculas inhibitorias clave como CTLA-4 y PD-1, estrategia de probada efectividad en cáncer. Otras posibles dianas terapéuticas que han ganado reciente atención son las vías de señalización que involucran CD39 y TIM3-Gal9. Estas nuevas opciones ofrecen la posibilidad de reconocimiento de células supresoras en pacientes infectados, lo cual puede ser útil en el diseño de vacunas terapéuticas. Según las tendencias, se considera que los buenos candidatos vacunales deben no solo generar respuestas efectoras robustas, sino también ser capaces de inhibir vías específicas que conllevan a inmunosupresión y agotamiento inmune.³²

En conclusión, la evidencia científica actual involucra al estado inflamatorio persistente asociado con la infección por VIH y causado por múltiples mecanismos, como el principal responsable de la inmunodepleción característica de la enfermedad. La activación inmunológica es inducida por el ARN bicatenario viral y posiblemente por su intermediario de ADN, y en menor instancia por translocación intestinal de productos bacterianos en los pacientes infectados. La muerte linfocitaria secundaria a hiperactivación inmune es adicional a la pérdida celular que resulta del efecto directo del virus. La evidencia parece indicar que la activación inmune crónica es la principal causa de depleción de células T CD4⁺, la pérdida de inmunidad específica contra el virus y el establecimiento de enfermedades no relacionadas con la infección viral en pacientes que reciben TARV. El conocimiento general de las moléculas implicadas en la inmunopatología del VIH ha aumentado de manera considerable en los últimos años, lo cual ofrece interesantes perspectivas en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, incluyendo el diseño de vacunas contra el VIH.

Agradecimientos: a la Dra. María Paz León Bratti (Hospital México, Universidad de Costa Rica), y al Dr. Christian Schauer (Universidad Latinoamericana de Ciencia y Tecnología), por su orientación y apoyo en la realización de este artículo.

Conflictos de interés: los autores declaran que esta revisión fue conducida en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pueda constituir un potencial conflicto de interés.

Referencias

1. Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med* 1996;124:654–63
2. Doitsh G, Cavois M, Lassen KG, Zepeda O, Yang Z, Santiago ML, *et al*. Abortive HIV infection mediates CD4 T cell depletion and inflammation in human lymphoid tissue. *Cell* 2010;143(5):789–801
3. Cooper A, Garcia M, Petrovas C, Yamamoto T, Koup RA, Nabel GJ. HIV-1 causes CD4 cell death through DNA-dependent protein kinase during viral integration. *Nature* 2013;498(7454):376–9
4. Finkel TH, Tudor-Williams G, Banda NK, Cotton MF, Curiel T, Monks C *et al*. Apoptosis occurs predominantly in bystander cells and not in productively infected cells of HIV- and SIV-infected lymph nodes. *Nat Med* 1995;1:129–34
5. Draenert R, Verrill CL, Tang Y, Allen TM, Wurcel AG, Boczanowski M *et al*. Persistent recognition of autologous virus by high-avidity CD8 T cells in chronic, progressive human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 2004;78(2):630–41
6. Hellerstein MK, Hoh RA, Hanley MB, Cesar D, Lee D, Neese RA, *et al*. Subpopulations of long lived and short lived T cells in advanced HIV-1 infection. *J Clin Invest* 2003;112(6):956–66
7. Hazenberg MD, Stuart JW, Otto SA, Borleffs JC, Boucher CA, de Boer RJ, *et al*. T cell division in human immunodeficiency virus (HIV-1)-infection is mainly due to immune activation: a longitudinal analysis in patients before and during highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2000;95(1):249–55
8. Mohri H, Perelson AS, Tung K, Ribeiro RM, Ramratnam B, Markowitz M, *et al*. Increased turnover of T lymphocytes in HIV-1 infection and its reduction by antiretroviral therapy. *J Exp Med* 2001;194:1277–87
9. Lempicki RA, Kovacs JA, Baseler MW, Adelsberger JW, Dewar RL, Natarajan V, *et al*. Impact of HIV-1 infection and highly active antiretroviral therapy on the kinetics of CD4⁺ and CD8⁺ T cell turnover in HIV-infected patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:13778–83
10. von Sydow M, Sonnerborg A, Gaines H, Strannegard O. Interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha in serum of patients in various stages of HIV-1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1991;7:375–80
11. Boffill M, Mocroft A, Lipman M, Medina E, Borthwick NJ, Sabin CA, *et al*. Increased numbers of primed activated CD8⁺CD38⁺CD45RO⁺ T cells predict the decline of CD4⁺ T cells in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1996;10:827–34
12. Giorgi JV, Hultin LE, Mc Keating JA, Johnson TD, Owens B, Jacobson LP, *et al*. Shorter survival in advanced 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
13. Sousa AE, Carneiro J, Meier-Schellersheim M, Grossman Z, Victorino RM. CD4 T cell depletion is linked directly to immune activation in the pathogenesis of HIV-1 and HIV-2 but only indirectly to the viral load. *J Immunol* 2002;169:3400–6
14. Hazenberg MD, Otto SA, van Benthem BH, Roos MT, Coutinho RA, Lange JM, *et al*. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS* 2003;17:1881–8
15. Marlink R, Kanki P, Thior I, Travers K, Eisen G, Siby T, *et al*. Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. *Science* 1994;265:1587–90
16. Schramm B, Penn ML, Palacios EH, Grant RM, Kirchhoff F, Goldsmith MA. Cytopathicity of human immunodeficiency virus type 2 (HIV-2) in human lymphoid tissue is coreceptor dependent and comparable to that of HIV-1. *J Virol* 2000;74:9594–600
17. Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Sousa AE, Victorino RMM, Paul WE. CD4 T-cell depletion in HIV infection: are we closer to understanding the cause? *Nat Med* 2002;8:319–23
18. Jansen CA, van Baarle D, Miedema F. HIV-specific CD4⁺ T cells and viremia: who's in control? *Trends Immunol* 2006;27:119–24
19. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence and aging. *Annu Rev Med* 2011;62:141–55
20. Beignon AS, McKenna K, Skoberne M, Manches O, Da Silva I, Kavanagh DG, *et al*. Endocytosis of HIV-1 activates plasmacytoid dendritic cells via toll like receptor viral RNA interactions. *J Clin Invest* 2005;115(11):3265–75
21. Meier A, Alter G, Frahm N, Sidhu H, Li B, Bagchi A, *et al*. MyD88-dependent immune activation mediated by human immunodeficiency virus type 1-encoded toll-like receptor ligands. *J Virol* 2007;81:8180–91
22. Ito T, Kanzler H, Duramad O, Cao W, Liu YJ. Specialization, kinetics, and repertoire of type 1 interferon responses by human plasmacytoid dendritic cells. *Blood* 2006;107:2423–31

23. Manches O, Frelat D, Bhardwaj N. Dendritic cells in progression and pathology of HIV infection. *Trends Immunol* 2013;35(3):114-22
24. Alter G, Suscovich TJ, Teigen N, Meier A, Streeck H, Brander C, *et al*. Single-stranded RNA derived from HIV-1 serves as a potent activator of NK cells. *J Immunol* 2007;178:7658-66
25. Sedaghat AR, German J, Teslovich TM, Cofrancesco Jr J, Jie CC, Talbot CC Jr, *et al*. Chronic CD4+ T-cell activation and depletion in human immunodeficiency virus type 1 infection: type I interferon-mediated disruption of T-cell dynamics. *J Virol* 2008;82:1870-83
26. Wolf K, Tsakiris DA, Weber R, Erb P, Battegay M. Antiretroviral therapy reduces markers of endothelial and coagulation activation in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2002;185:456-62
27. Theofilopoulos AN, Baccala R, Beutler B, Kono DH. Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 2005;23:307-36
28. Hardy GA, Sieg S, Rodriguez B, Anthony D, Asaad R, Jiang W, *et al*. Interferon-alpha is the primary plasma type-I IFN in HIV-1 infection and correlates with immuneactivation and disease markers. *PLoS One* 2013;8:e56527
29. Chang J, Lindsay RJ, Kulkarni S, Lifson JD, Carrington M, Altfield M. Polymorphisms in interferon regulatory factor 7 reduce interferon alpha responses of plasmacytoid dendritic cells to HIV-1. *AIDS* 2011;25(5):715-7
30. Chang JJ, Woods M, Lindsay RJ, Doyle EH, Griesbeck M, Chan ES, *et al*. Higher expression of several interferon-stimulated genes in HIV-1-infected females after adjusting for the level of viral replication. *J Infect Dis* 2013;208(5):830-8
31. Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, Quinn TC. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med* 2001;344(10):720-5
32. Seddiki N, Brezar V, Draenert R. Cell exhaustion in HIV-1 infection: role of suppressor cells. *Curr Opin HIV AIDS* 2014;9:452-8.
33. Veazey RS, DeMaria M, Chalifoux LV, Shvets DE, Pauley DR, Knight HL, *et al*. Gastrointestinal tract as a major site of CD4+ T cell depletion and viral replication in SIV infection. *Science* 1998;280(5362):427-31
34. Brechley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, *et al*. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004;200:749-59
35. Brechley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, *et al*. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006;12:1365-71
36. Gordon SN, Cervasi B, Odorizzi P, Silverman R, Aberra F, Ginsberg G, *et al*. Disruption of intestinal CD4+ T cell homeostasis is a key marker of systemic CD4+ T cell activation in HIV-1 infected individuals. *J Immunol* 2010;185:5169-79
37. Wallet MA, Rodriguez CA, Yin L, Saporta S, Chinratanapisit S, Hou W, *et al*. Microbial translocation induces persistent macrophage activation unrelated to HIV-1 levels or T-cell activation following therapy. *AIDS* 2010;24:1281-90
38. Brechley JM, Price DA, Douek DC. HIV disease: fall out from a mucosal catastrophe? *Nat Immunol* 2006;7:235-9
39. Marchetti G, Bellistri GM, Borghi E, Tincati C, Ferramosca S, La FM, *et al*. Microbial translocation is associated with sustained failure in CD4+ T-cell reconstitution in HIV-infected patients on long term highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2008;22:2035-8
40. Kalayjian RC, Machezano RN, Rizk N, Robbins GK, Gandhi RT, Rodriguez BA, *et al*. Pretreatment levels of soluble cellular receptors and interleukin 6 are associated with HIV disease progression in subjects treated with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010;201:1796-805
41. Casso IE, Malfeld S, Mahasha P, van der Merwe MS, Casso IS, Seebregts C, *et al*. Persistent microbial translocation and immune activation in HIV-1-infected South Africans receiving combination antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010;202:723-33
42. Brechley JM, Paiardini M, Knox KS, Asher AI, Cervasi B, Asher TE, *et al*. Differential Th17 CD4T-cell depletion in pathogenic and non-pathogenic lentiviral infections. *Blood* 2008;112:2826-35
43. Littman DR, Rudensky AY. Th17 and regulatory T cells mediating and restraining inflammation. *Cell* 2010;140:845-58
44. Pallikkuth S, Micci L, Ende ZS, Irielle RI, Cervasi B, Lawson B, *et al*. Maintenance of intestinal Th17 cells and reduced microbial translocation in SIV-1 infected rhesus macaques treated with interleukin (IL)-21. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003471
45. Favre D, Lederer S, Kanwar B, Ma ZM, Proll S, Kasakow Z, *et al*. Critical loss of the balance between Th17 and T regulatory cell populations in pathogenic SIV infection. *PLoS Pathog* 2009;5:e1000295
46. Roederer M, Gregson Dubs J, Anderson MT, Raju PA, Herzenberg LA, Herzenberg L. CD8 naive T cell counts decrease progressively in HIV-infected adults. *J Clin Invest* 1995;95:2061-6
47. Ribeiro RM, Mohri H, Ho DD, Perelson AS. In vivo dynamics of T cell activation, proliferation, and death in HIV-1 infection: why are CD4+ but not CD8+ T cells depleted? *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:15572-7
48. Zeng M, Smith AJ, Wietgreffe SW, Southern PJ, Schacker TW, Reilly CS, *et al*. Cumulative mechanisms of lymphoid tissue fibrosis and T cell depletion in HIV-1 and SIV infections. *J Clin Invest* 2011;121:998-1008
49. Clark DR, Repping S, Pakker NG, Prins JM, Notermans DW, Wit FW, *et al*. T-cell progenitor function during progressive human immunodeficiency virus-1 infection and after antiretroviral therapy. *Blood* 2000;96:242-9
50. Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, Brown JA, Moodley ES, Reddy S, *et al*. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. *Nature* 2006;443:350-4
51. Trautmann L, Janbazian L, Chomont N, Said EA, Gimmig S, Bessette B, *et al*. Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8+ T cells leads to reversible immune dysfunction. *Nat Med* 2006;12:1198-202
52. Kaufmann DE, Kavanagh DG, Pereyra F, Zaunders JJ, Mackey EW, Miura T, *et al*. Upregulation of CTLA-4 by HIV-specific CD4+ T cells correlates with disease progression and defines a reversible immunodeficiency. *Nat Immunol* 2007;8:1246-54
53. Zhang Z, Xu X, Lu J, Zhang S, Gu L, Fu J, *et al*. B and T lymphocyte attenuator downregulation by HIV-1 depend on type I interferon and contributes to T-cell hyperactivation. *J Infect Dis* 2011;203:1668-78
54. Champagne P, Ogg GS, King AS, Knabenhans C, Ellefsen K, Nobile M, *et al*. Skewed maturation of memory HIV-specific CD8 T lymphocytes. *Nature* 2001;410:106-11
55. Migueles SA, Laborico AC, Shupert WL, Sabbaghian MS, Rabin R, Hallahan CW, *et al*. HIV-specific CD8+ T cell proliferation is coupled to perforin expression and is maintained in non-progressors. *Nat Immunol* 2002;3:1061-8
56. Younes SA, Yassine-Diab B, Dumont AR, Boulasse IMR, Grossman Z, Routy JP, *et al*. HIV-1 viremia prevents the establishment of interleukin 2-producing HIV-specific memory CD4+ T cells endowed with proliferative capacity. *J Exp Med* 2003;198:1909-22
57. Harari A, Vallerie F, Meylan PR, Pantaleo G. Functional heterogeneity of memory CD4T cell responses indifferent conditions of antigen exposure and persistence. *J Immunol* 2005;174:1037-45
58. Schellens IM, Borghans JA, Jansen CA, De Cuyper IM, Geskus RB, van Baarle D, *et al*. Abundance of early functional HIV-specific CD8+ T cells does not predict AIDS-free survival time. *PLoS One* 2008;3:e2745
59. Pereyra F, Jia X, McLaren PJ, Telenti A, de Bakker PI, Walker BD, *et al*. The major genetic determinants of HIV-1 control affect HLA class I peptide presentation. *Science* 2010;330(6010):1551-7
60. Moir S, Malaspina A, Ogwaro KW, *et al*. HIV-1 induces phenotypic and functional perturbations of B cells in chronically infected individuals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10362-7
61. Boliar S, Murphy MK, Tran C, *et al*. B-Lymphocyte Dysfunction in Chronic HIV-1 Infection Does Not Prevent Cross-Clade Neutralization Breadth. *J Virol* 2012;86:8031-40
62. Moir S, Fauci AS. B cells in HIV infection and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9(4):235-45
63. Qiao X, He B, Chiu A, Knowles DM, *et al*. Human immunodeficiency virus 1 Nef suppresses CD40-dependent immunoglobulin class switching in bystander B cells. *Nat Immunol* 2006;7:302-10
64. Cubas RA, Mudd JC, Savoye AL, *et al*. Inadequate T follicular cell help impairs B cell immunity during HIV infection. *Nat Med* 2013;19:494-9

65. Moir S, Fauci AS. Pathogenic mechanisms of B-lymphocyte dysfunction in HIV disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:12-9
66. Cagigi A, Mowafi F, Phuong Dang LV, Tenner-Racz K, Atlas A, Grutzmeier S, Racz P, Chiodi F, Nilsson A. Altered expression of the receptor-ligand pair CXCR5/CXCL13 in B cells during chronic HIV-1 infection. *Blood* 2008;112:4401-10
67. De Milito A, Nilsson A, Titanji K, Thorstensson R, Reizenstein E, Narita M, et al. Mechanisms of hypergammaglobulinemia and impaired antigen-specific humoral immunity in HIV-1 infection. *Blood* 2004;103:2180—6
68. Cagigi A, Nilsson A, De Milito A, Chiodi F. B cell immunopathology during HIV-1 infection: lessons to learn for HIV-1 vaccine design. *Vaccine* 2008;26:3016–25
69. Zheng Z, Xu X, Lv J, et al. B and T Lymphocyte Attenuator Down-regulation by HIV-1 Depends on Type I Interferon and Contributes to T-Cell Hyperactivation. *J Infect Dis* 2011;203:1668–78
70. Brunetta E, Hudspeth KL, Mavilio D. Pathologic natural killer cell subset redistribution in HIV-1 infection: new insights in pathophysiology and clinical outcomes. *J Leukoc Biol* 2010;88:1119-30
71. Tiemesen CT, Paximadis M, Minevich G, et al. Natural Killer Cell Responses to HIV-1 Peptides are Associated With More Activating KIR Genes and HLA-C Genes of the C1 Allotype. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;57:181-9
72. Norris S, Coleman A, Kuri-Cervantes L, et al. PD-1 expression on Natural Killer Cells and CD8⁺ T Cells during chronic HIV-1 infection. *Viral Immunol* 2012;25:329-31
73. De Maria A, Fogli M, Costa P, et al. The impaired NK cell cytolytic function in viremic HIV-1 infection is associated with a reduced surface expression of natural cytotoxicity receptors (NKp46, NKp30 and NKp44). *Eur J Immunol* 2003;33:2410-8
74. Sowrirajan B, Barker E. The Natural Killer Cell Cytotoxic Function Is Modulated by HIV-1 Accessory Proteins. *Viruses* 2011;3(7):1091-111
75. Shah AH, Sowrirajan B, Davis ZB, Ward JP, Campbell EM, Planelles V, Barker E. Degranulation of natural killer cells following interaction with HIV-1-infected cells is hindered by downmodulation of NTB-A by Vpu. *Cell Host Microbe* 2010;8:397-409
76. Funke J, Dürr R, Dietrich U, Koch J. Natural Killer Cells in HIV-1 Infection: A Double-Edged Sword. *AIDS Rev* 2011;13:67-76
77. Perferrini JL, Castedo M, Roumier T, Andreau N, Nardacci R, Piacentini M, Kroemer G. Mechanisms of apoptosis induction by the HIV-1 envelope. *Cell Death Differ* 2005;12(Suppl 1):916-23
78. Phillips AN, Neaton J, Lundgren JD. The role of HIV in serious diseases other than AIDS. *AIDS* 2008;22:2409–18
79. Tebas P, Henry WK, Matining R, Weng-Cherng D, Schmitz J, Valdez H, et al. Metabolic and immuneactivation effects of treatment interruption in chronic HIV-1 infection: implications for cardiovascular risk. *PLoS One* 2008;3:e2021
80. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet* 2002;360:1747–8
81. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723–35
82. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348:702–10
83. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, Kalapus SC, Hoh R, Ganz P, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS* 2009;23:1059–67
84. Deeks SG, Gandhi RT, Chae CU, Lewandrowski KB. Case 30-2012: A 54-Year-Old Woman with HIV Infection, Dyspnea, and Chest Pain. *N Engl J Med* 2012;367:1246-54
85. Barouch DH. The Quest for an HIV-1 Vaccine – Moving Forward. *N Engl J Med* 2013;369:2073-76
86. Norton TD, Miller EA. Recent Advances in Lentiviral Vaccines for HIV-1 Infection. *Front Immunol* 2016;7:1–8.
87. Hammer SM, Sobieszczyk ME, Janes H, Karuna ST, Mulligan MJ, Grove D et al. Efficacy Trial of a DNA/rAd5 HIV-1 preventive vaccine. *N Engl J Med* 2013;369:2083-92
88. Levy Y, Gahery-Segard H, Durier C, Lascaux AS, Goujard C, Meiffredy V et al. Immunological and virological efficacy of a therapeutic immunization combined with interleukin-2 in chronically HIV-1 infected patients. *AIDS* 2005;19:279–86
89. Levy Y, Durier C, Lascaux AS, Meiffredy V, Gahéry-Ségard H, Goujard C et al. Sustained control of viremia following therapeutic immunization in chronically HIV-1 infected individuals. *AIDS* 2006;20:405–13
90. Autran B, Murphy RL, Costagliola D, Tubiana R, Clotet B, Gatell J et al. Greater viral rebound and reduced time to resume antiretroviral therapy after therapeutic immunization with the ALVAC-HIV vaccine (vCP1452). *AIDS* 2008;22:1313-22
91. Virgin HW, Walker BD. Immunology and the elusive AIDS vaccine. *Nature* 2010;464:224–31
92. Burton DR, Weiss RA. AIDS/HIV. A boost for HIV vaccine design. *Science* 2010;329:770–3
93. Abrams D, Levy Y, Losso MH, Babiker A, Collins G, Cooper DA, et al. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009;361:1548–59.
94. Sportes C, Hakim FT, Memon SA, Zhang H, Chua KS, Brown MR, et al. Administration of rhIL-7 in humans increases in vivo TCR repertoire diversity by preferential expansion of naive T cell subsets. *J Exp Med* 2008;205:1701–14
95. Sereti I, Dunham RM, Spritzler J, Aga E, Proschan MA, Medvik K, et al. IL-7 administration drives T cell cycle entry and expansion in HIV-1 infection. *Blood* 2009;113(25): 6304–14
96. Levy Y, Lacabaratz C, Weiss L, Viard JP, Goujard C, Lelievre JD, et al. Enhanced T cell recovery in HIV-1-infected adults through IL-7 treatment. *J Clin Invest* 2009;119:997–1007
97. Napolitano LA, Schmidt D, Gotway MB, Ameli N, Filbert EL, Ng MM, et al. Growth hormone enhances thymic function in HIV-1 infected adults. *J Clin Invest* 2008;118:1085–98
98. Velu V, Titanji K, Zhu B, Husain S, Pladevega A, Lai L, et al. Enhancing SIV-specific immunity in vivo by PD-1 blockade. *Nature* 2009;458:206–10
99. Dyavar SR, Velu V, Titanji K, Bosinger SE, Freeman GJ, Silvestri G, et al. PD-1 blockade during chronic SIV infection reduces hyperimmune activation and microbial translocation in rhesus macaques. *J Clin Invest* 2012;122:1712–6
100. Markowitz M, Vaida F, Hare CB, Boden D, Mohri H, Hecht FM, et al. The virologic and immunologic effects of cyclosporine as an adjunct to antiretroviral therapy in patients treated during acute and early HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2010;201:1298–302
101. Vrisekoop N, Sankatsing SU, Jansen CA, Roos MT, Otto SA, Schuitemaker H, et al. Short communication: no detrimental immunological effects of mycophenolate mofetil and HAART in treatment-naïve acute and chronic HIV-1-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005;21:991–6
102. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weisman MH, Reveille JD. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:710–2
103. Tabb B, Morcock DR, Trubey CM, Quinones OA, Hao XP, Smedley J, et al. Reduced inflammation and lymphoid tissue immunopathology in rhesus macaques receiving anti-tumor necrosis factor treatment during primary simian immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 2013;207:880–92
104. Hennessy EJ, Parker AE, O'Neill LA. Targeting toll-like receptors: emerging therapeutics? *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:293–307