愛滋病與人類免疫不全病毒之最新進展

摘 要

人類免疫不全病毒（HIV）的第二個受器最近已被發現，此受器稱為趨化激素受器（chemokine receptor）。HIV -1 依其成染細胞之向性（cellular tropism）可分為 T 細胞向性（T cell tropism）與巨噬細胞向性（macrophage tropism）及 T 與巨噬細胞雙向性（dual tropism ）三種。T 細胞向性 HIV -1 藉 CXCR -4，而巨噬細胞向性 HIV -l 則藉 CCR -5 等共同受器進入細胞。這些受器之自然配體（ligand）可專一性地抑制 HIV -1 的威染，CCR -5 有缺陷的人不易威染 HIV -1 由此可知 HIV -1 是藉 CD4 及趨化受器進入細胞，因此此受器將成為研究抗 HIV 的對象。

前 言

從發現 HIV-1 是引發愛滋病的病原體至今已有 15 年，在此期間以 1996 年的兩項研究最令人感到興奮，也就是新治療法的建立以及第二個受器（又叫共同受器；co - receptor ）的發現。在新治療法方面，就是將新開發出來的蛋

白醇（protease）抑制藥物和原有的兩種抗反轉錄酵素藥物混合使用（就是所謂的雞尾酒式療法），可使血液中的病毒量降至最低或甚至找不到病毒。由於此種新療法的建立使這種〔不治之病〕轉變成〔可治之病〕，這是抗病毒性疾病史上的一大成就。在第二（共同）受器方面，在發現 CD4 是 HIV 的受器之後就發現單靠 CD4 受器無法讓 HIV 順利進入細胞內，因此大家都認爲有第二個受器存在，此第二個受器經歷十餘年的研究終於在前年（1 996 年）被發現，而定名爲第二（共同）受器或共同因子。此項發現至少可解決三大疑點 a .除 CD4 分子之外藉何種受器進入細胞，b . HIV 之細胞向性如何決定，c . CDS 陽性 T 細胞產生何種物質（因子）抑制 HIV 的增殖。由於第二（共同）受器的發現 a 及 b 的疑點終於解決，而 c 也有部分被解決。此第二（共同）受器就是趨化激素受器（趨化激素；chemokine 是引發發炎反應的一種細胞激素。chemokine 一字是由 chemotactic 與 cytokine 結合而成），現將趨化激素受器之最新進展說明如下：

I 、趨化激素受器之發現經過（如表一）

表一 HIV 第二（共同）個受器之發現經過

發表年月	主 要 發 現
1995.12	CC chemokine 可抑制 M-tropic HIV-1 的感染。
1996.04	頻繁地與愛滋病患發生性行爲者之 CD4 陽性 T 細胞可抵抗 M-tropic HIV-1 的感染，同時血液中 CC chemokine 的含量也高
1996.05	CXCR4(fusin / LESTR)是 T-tropic HIV-1 的第二(共同)個受器。
1996.06	CCR5 是 M-tropic HIV-1 的第二（共同）個受器。
1996.08	Stromal cell-derived factor-1 （ SDF-1 ）是 CXCR4 的配體，可專一性地抑制 T-tropic HIV-1 的增殖。
1996.09	可抗拒 HIV-1 感染者的細胞，其 CCR5 基因均有缺陷。
1996.10	RANTES 之類似物可專一性地抑制的 M-tropic HIV-1 感染。
1996.11	gp120 和 CD4 複合物與 CCR5 相互作用可抑制 gp120 與 HIV-1 結合。
1996.12	CCR5 與 HIV-1 的結合位置和 CCR5 與趨化激素的結合位置並不一致。
1997.02	腦小膠細胞也具 CCR3 與 CCR5 可與 HIV-1 結合

1、趨化激素受器存在的可能性與發現

法國巴斯德研究所的研究小組於 1 983 年發現 HIV －1 是引發 AIDS 的原因病毒，接著在 1 984 年又發現 HIV－1 是藉細胞表面之 CD4 分子進入細胞（此分子是輔助性 T 細胞發揮功能的主要受器）, HIV－1 的主要目標細胞爲輔助性 T 細胞與巨噬細胞，這兩種細胞均具 CD4 分子，因此一般均相信 CD4 分子就是 HIV－1 的受器，除上述兩種細胞之外蘭氏細胞（Langerhans cell）與樹狀細胞（dendritic cell ），也可感染 HIV－l 而這兩種也都具 CD4 分子。例外的是一些欠缺 CD4 分子的細胞，如 B 細胞，腸道細胞或神經細胞也可感染 HIV－1 。

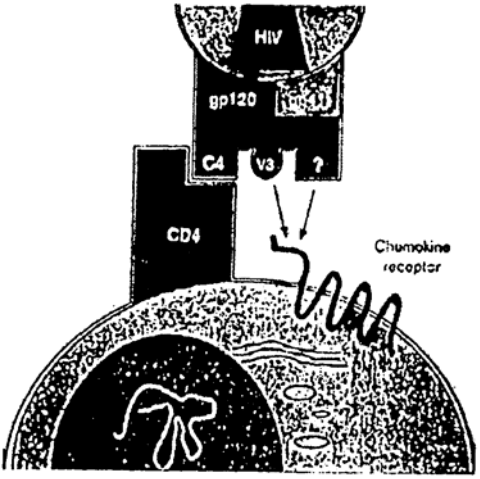
HIV－1 是一種致死性病毒，因此有關 HIV－1 的感染與致病機轉的研究，尤其抗病毒藥物與疫苗的研發均需依賴實驗動物。由研究發現老鼠的纖維母細胞雖具 CD4 分子，但 HIV －l 卻無法進入此細胞。相反地，不具感染性的 HeLa 細胞（人類子宮頸癌細胞液之表現 CD4 分子之後，卻可順利感染此病毒。由此顯示，HIV－1 要侵入一個細胞除 CD4 分子之外仍需有第二個受器。以前雖有不少研究認爲 CD26 , CD7 , CD44s 及 TLZ 就是 HIV－l 的第二個受器，但後來均被否決。

2、HIV－1 之細胞向性（感染嗜性）

HIV－1 依其感染細胞的向性（細胞向性：eellular tropism ）可分爲三大類，a .可感染 CD4 陽性 T 細胞與培養 T 細胞株，但卻不會感染巨噬細胞之 T 細胞向性 HIV－l (T－tropic HIV－1 strain) b .可感染 CD4 陽性 T 細胞與巨噬細胞，但卻不會感染培養 T 細胞株之巨噬細胞向性 HlV－l (M - tropic HIV－1 strain ）及 c.以上兩種細胞均可感染之雙向性 HIV－1 (dual - tropic HIV－l strain）。巨噬細胞向性之 HIV－1 大都出現在初期感染到發病之病患體內，主要是在初期病患體內。相反地，T 細胞向性 HIV－1 則大都出現在無症狀期到發病之病患體內，此種病毒極具殺細胞能力，而且也能使細胞發生融合，是使 CD4 陽性細胞急速減少之主要病毒。至於雙向性 HIV－1 在病患大都由 M－tropic 向 T－tropic 移行。決定病毒之細胞向性用 M－tropic 和 T－tropic 製成之組合病毒（chimeric virus）研究結果

發現可能與 HIV－1 之 gp120 中之 V3 環（V3 loop ）有關，而 CD4 分子也和此部份結合，如圖一

圖一　HIV 受器與目標細胞受器結合模式圖



3、CDS 因子

遠在 1988 年美國舊金山的 Dr . Levy 就發現由 CDS 陽性 T 細胞所產生之因子可抑制 HIV－1 的感染，但卻找不出原因。1995 年 5 月馬里蘭大學的 Gallo 教授等人發現屬 CC 系列之三種趨化激素（chemokine ）RANTES (regulated-upon activation normal T expressed and secreted) , MIP –l a (macrophage inflammatory protein –l a) , MIP -1 β（macrophage inflarnmatory protein -l β）同時存在時始能抑制 HIV -1 , HIV -2 及 SIV 的感染。然而有趣的是這三種趨化激素卻無法抑制 T -tropic 病毒的感染，由此顯示這三種趨化激素受器就是 M -tropic HIV -1 的受器。

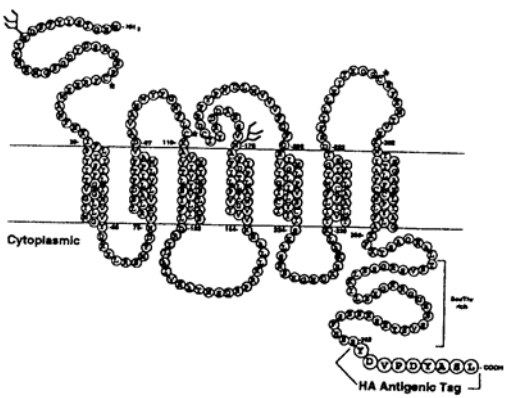
II、第二（共同）受器的發現

1、T -tropic HIV -1 的第二（共同）受器

1996 年 5 月 Dr . Berger 等人發現 fusin（現已統一命名爲 CXCR4 : CXC chemokine receptor-4 ）是 T -tropic HIV -1 的第二（共同）受器。利用基因轉殖技術使老鼠細胞同時表現 CD4 與 CXCR4 結果發現

T-tropic HIV-1 可感染此細胞，而 M -tropic HIV -l 則否。另一方面僅表現 CXCR4 之細胞也無法感染 HIV -l ，由以上結果與抗 CXCR4 抗體作用後可專一性地抑制 T -tropic HIV -l 的感染，可以看出 CXCR4 是 T -troPic HIV -l 的第二個受器。CXCR4 是一種七次穿膜 G 蛋白（7-transmembrane –G-protein ）爲趨化激素受器的一種，如圖二

圖二 趨化激素受器結構圖



此受器可認識細胞外的信息（如與 chemokine 結合），轉換並傳到細胞內使細胞發生反應（如使淋巴游走到發炎部位）。趨化素可分成三大類，一爲 N 端之兩個半胱氨酸（cysteine ）相連在一起之 CC 趨化激素（β chemokine ），另一爲兩個半胱氨酸之間有一個氨基酸插入之 CXC 趨化激素（α chemokine ），三爲只有一個半胱氨酸之 C 趨化激素（此趨化激素只有一種稱爲 Lymphotactin ），如表二。表三爲趨化激素受器之種類及其配體

表二 趨化激素之種類

CXC 趨化激素

IL-8
Epithelial neutrophil activating protein-78(ENA-78)
Growth-related oncogene α(GRO-α)
Growth-related oncogene β(GRO-β)
Growth-related oncogene γ(GRO-γ)
Granulocyte chemotactic protein-2(GCP-2)
Platelet basic protein(PBP)
Connective tissue activating protein-III(CTAP-III)
β-thromboglobulin(β-TG)
Neutrophil activating protein-2(NAP-2)
Platelet factor-4(PF-4)
Interferon-γ-inducible protein(IP-10)
Monokine induced by INF-γ(MIG)

CC(或 CCR)趨化激素

Monocyte chemotactic protein-1(MCP-1)
Monocyte chemotactic protein-1(MCP-2)
Monocyte chemotactic protein-3(MCP-3)
Macrophage inflammatory protein-1 α(MIP-1 α)
Macrophage inflammatory protein-1 β(MIP-1 β)
Regulated on activation normal T-cell expressed and secreted(RANTES)
Eotaxin
I-309

C 趨化激素

Lymphotactin

表三 趨化激素受器之種類及其配體

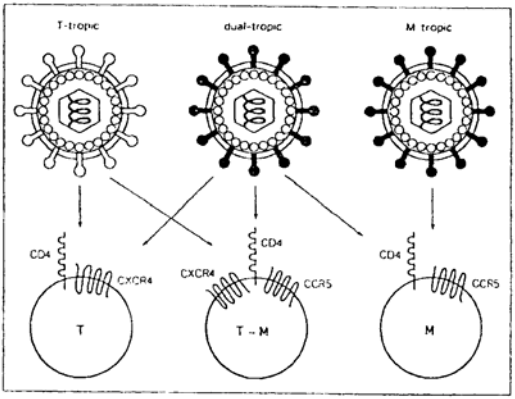
受器種類	配體
IL-8 receptor A	IL-8
IL-8 receptor B	IL-8,gro α,β,γ, NAP-2
CC CKR1	MIP-1 α,MCP-3, RANTES
CC CKR2	MCAF/MCP-1, MCP-3
CC CKR3	Eotaxin
CC CKR4	MIP-1 α, RANTES, MCAF/MCP-1
CC CKR5	MIP-1 α, RANTES, MIP-1 β

在發現 CXCR4 之初並不清楚何種物質是它的自然配體（ligand），同年 8 月 Springer 與 Moser 兩研究群同時發現在體外（in vitro ）可刺激 pre - B 細胞增殖的物質 SDF - l (stroma cell derived factor -l ）用 BSF (pre -B -cell growth factor ）就是 CXCR4 的自然配體，因爲它能專一性地抑制 T -tropic HIV -1 的感染，同時也能專一性地與 CXCR4 結合。事實上 SDF -1 趨化激素早在 1 993 年就由日本人田代（Tashiro ）發現及純化。

2 、M -tropic HIV -1 第二（共同）受器

CXCR4 發現後第二個月就有五個研究群相繼發現 M-tropic HIV -1 之第二個受器。1995 年 Gallo 教授發現 RANTES , MIP- lα，與 MIP -1 β 同時存在時始能抑制 M -tropic HIV -1 的感染。因此一般相信這些趨化激素的受器就是 M -tropic HIV -1 的受器，後來發現這些趨化激素可和一種稱爲 CCR5 的受器發生專一性結合，接著又發現 a . M –tropic HIV -l , dual tropic 及 primaty isolates HIV -l （直接由病患取得而不經培養之 HIV-1 ）等病毒主要經由 CCR5 進入細胞，而有些病毒株也可經由類緣受器 CCR3 , CCR2b 進入細胞。b . RANTES , MIP-l α , MIP -1 β 等能阻止 M -tropic HIV -1 經由 CCR5 進入細胞，但卻無法阻止 T -tropic HIV-1 經由 CXCR4 進入細胞。c . M -tropic HIV -1 必須在 CD4 的存在下才能與 CCR5 發生作用。d . RANTES , MIP-l α , MP -1 β 等需與 M –tropic HIV-1 的 V3 環結合才能阻止 M -tropic HIV -1 的感染。由以上結果證實 CCR5 就是 M -tropic HIV -l 的第二個受器，而 HIV -1 的細胞向性也是由 HIV-1 的第二個受器 CCR5 決定。也就是 T-tropic HIV -1 藉表現在 T 細胞表面之 CXCR4 ，而 M-tropic HIV -1 則藉表現在巨噬細胞，單核細胞表面之 CCR5 ，各自感染 T 細胞或巨噬細胞，單核細胞，不待言 dual-tropic HIV 則可藉這兩種受器感染這些細胞，如圖三。 最近發現小膠細胞（mieroglia ），此種細胞存在於腦部或中樞神經組織中，以支持神經元並具有吞噬作用）表面也具 CCR3 與 CCR5 , HIV-1 可藉此種受器感染神經細胞，而造成腦痴呆· 不過 primary HIV -1 isolate strain 也可感染以人爲方式表現之 CCR5 細胞，接著又發現巨噬細胞也會表現 CXCR4 ，因而更增加決定細胞向性的複雜性。

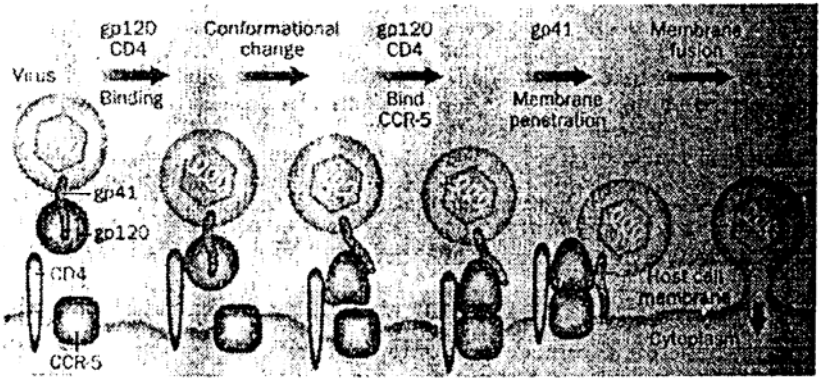
圖三　T-tropic , M -tropic 與 dual -tropic 和目標細胞之結合方式



3 、第二（共同）受器之分析

1996 年 10 月 Golding 首次利用免疫沉澱法使 HIV -l 之 gp 120 和目標細胞之 CD4 與 CXCR4 等三個分子結合在一起。其方法就是將 gP120 和細胞表面生物素化（biotinylation ）之 T 細胞株（CEM cells ）結合在一起，使細胞可溶化後用 gp 120 抗體或 CD4 抗體使之沉澱，而後再用 CXCR4 抗體染色而繪出 HIV-l 侵入目標細胞之模式圖，如圖四。

圖四　HIV -1 進入目標細胞之方式



雖然，我們由前面得知 HIV 是藉 gp 120 中之 V3 10op 和趨化激素受器發生作用，然而 v3 loop 到底和細胞受器中的那一個部分（部位）發生作用，事實並不清楚。爲此特製出具有兩種受器（CCR5 和 CCR2b）之組

合型病毒（chimeric virus），而後再探討和那一個部分（部位）發生作用，結果仍無法找出特定部位，因此推測可能和整個受器之立體結構有關。

III、抗 HIV 感染族群之基因分析

1996 年 4 月 Dr . Koup 發現某些人雖然頻繁地和愛滋病病患或 HIV 帶原者發生性關係，卻不會感染 HIV（這種人稱爲 exposed unifeted individuals ：簡稱爲 EU 。這種人和感染 HIV 十年以上仍不發病之〔 長期不發病者〕不同，必須注意）。爲瞭解其原因，他分別自 EU 與未感染者末梢血液分離出 CD4 陽性 T 細胞與 CDS 陽性 T 細胞，並將這兩種細胞分成兩組分別培養，一組僅培養 CD4 陽性 T 細胞，另一組則將這兩種細胞混合培養，而後比較 M-tropic HIV -1 與 T -tropic HIV -1 在這兩組細胞的增殖情況，結果發現其中兩位 EU 不論在那一種培養系統病毒都無法增殖，接著又發現混合培養中 M -tropic HIV-1 的增殖較在 CD4 陽性 T 細胞爲差，但 T -tropic HIV -1 則和對照組（即未感染者的淋巴細胞）一樣照樣增殖並無差異。而分析其原因時發現在 EU 者的混合培養中有高量的 RANTES , MIP-l α 與 MP -1 β，由此可以推想出病毒的增殖模式。接著再分析這兩人的 CCR5 基因時卻發現在 CCR5 的基因中有 32 個鹽基對（32bP ）有缺失因而無法順利表現出 CCR5 受器。後來又發現無法感染 M - tropic HIV -1 的細胞均欠缺 CCR5 受器，同時也發現 CCR5 同源基因有缺陷的人也都無法順利感染病毒，因而可以推測 CCR5 受器就是 M -tropic HIV -1 的受器。然而，在長期未發病與發病者之 CCR5 異源基因有缺陷的人對 HIV-1 的感染並無顯著的差異。不過在發展成 ADS 的人當中 CCR5 基因爲異源者，其體內的 HIV -1 均屬融合型 HIV -1 （此種病毒相當於 T –tropic HIV -l），而不會發展成 ADS 的人，其 CCR5 基因爲同源者之 HIV -1 則屬非融合型 HIV -1 （此種病毒相當於 M -tropic HIV-l ）。

此發現有兩大意義，其一在 HIV-1 的感染與傳播過程中，CCRS 的表現與否可左右 M-tropic HIV-1 的感染與增殖，不過感染 HIV -1 之後要發展成 ADS 似乎與 T -tropic HIV-1 的出現有關。另一點是 CCR5 的表現與否似乎不會影響個人的健康，因此此種受器今後將成爲研發抗愛滋病藥物的對象。

IV 、第二（共同）受器之應用

1、以第二（共同）受器爲目標，治療愛滋病藥物之開發

在治療愛滋病方面，蛋白酶抑制劑和反轉錄酵素抑制劑合併使用雖可抑制病毒的增殖，但其所產生的副作用與抗藥性病毒株的出現問題仍無法解決，自從 HIV 共同受器被發現之後，將可刺激一些學術機構或藥廠研發以共同受器爲目標之藥物，再配雞尾酒療法將有助於解決副作用與抗藥性病毒株的問題。對此目前的研究大致可分爲三方面。一是，低分子拮抗劑，雖然不是低分子但是最近 Arenzana-Seisdedos 卻發展出一種類似 RANTES 的物質可專一性地抑制 M -tropic HIV-1 的感染。二是，可與 HIV -1 競爭之低分子物質或可調節趨化素受器之物質。三是，趨化激素受器之配體（ligand）如趨化激素，此種物質雖具毒性，但 Gallo 研究小組經實驗動物實驗結果卻發現不具毒性，因而更增加研究者的信心。

2 、疫苗，實驗動物之開發

目前有關愛滋病疫苗的開發都是用猴子免疫不全病毒（simian immunodeficiency virus : SIV ）當做研究對象，雖然此種病毒和人類免疫不全病毒相類似，而且也都以輔助性 T 細胞當做感染的對象，但自從嶺現趨化激素 RANTES , MIP –l α 能抑制 HIV 之後，就可以以趨化激素的出現量做爲篩選有效疫苗的對象。

在愛滋病之實驗動物模式方面，雖然某些動物細胞（如老鼠或家兔細胞）可以人爲方式表現人類之趨化激素受器，但由實驗發現儘管 HIV 可藉此種受器進入細胞，不過侵人細胞之 HIV 之反轉錄或原病毒（provirus ）之轉錄效率並不好。但可發展 SCID -Hu Thymus 老鼠（以人爲方式將人的胸腺移植到免疫不全老鼠體內）或 SCID -Hu PBL （以人爲方式將人的 PBL 移植到免疫不全老鼠體內）以取代猴子。

V 、結論

從發現趨化激素受器至今雖僅短短的一年，但卻獲得如此輝煌的成果，此

項研究目前仍繼續發酵中，相信在不久的將來將可確定趨化激素受器與 HIV 的關係，進而發展出新型抗 HIV 藥物與疫苗以突破目前的僵局。目前筆者也正參與淋巴細胞表現趨化激素受器之研究，希望藉此研究可瞭解孕婦如何將 HIV 傳染給胎兒，希望藉此研究可防止愛滋寶寶的誕生。

撰稿者：陳豪勇〔行政院衛生署預防醫學研究所病毒組〕

Vl 、推薦閱讀

1 . Lindey UD , Westwick J . Kunkel SL . Nomenclature announcement-the chemokineS Immunol Today 1 993 ; 14 : 24 .

2 . Schall TJ . The chemokines . The cytokine handbook . Edited by Thompson A . New York Academic Press 1994 ; 419 －460 .

3 . Baggiolini M , Dewaid B , Moser B . Interleukin -8 and related chemotactic cytokine-CXC and CC chemokines . Ann Rev Immunol 1994 ; 55 : 97 -179 .

4 . Cocchi F , DeVico A , Gazino –Demo A , et al . Identification of RANTES , MIP -1 α and MIP -l βas the major HIV -suppressive factors produced by CDS T cells . Science 1995 ; 270 : 1 8 11 -1815 .

5 . Paul WE . Can the inunune response control HIV infection ? Cell 1995 ; 82 '177 -182 6 . Walker CM , Moody DJ , Stites DP , et al . CDS T lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing viral replication . Science 1986 ; 234 : 1563-1566

7 . Cocchi F , DeVico A , Gazino –Demo A , et al . V3 domain of HIV envelope glycoprotein gp 120 is critical for chemokine-mediated blockade of infection . Nat Med 1996 ; 2 ' 1244 -1247

8 . Paxton WA , Martin S , Tse D , et al . Relative resistance to HIV-linfection of CD4 lymphocytes from persons who remain unifected despite multiple high-risk sexual exposures Nature Med 1996 ; 2 : 412-417 .

9 . Choe H , Farzan M , Sun Y , et al . The β-chemokine receptor CCR3 and CCR5 feilitate infection by primary HIV -1 isolates . Cell 1996 ; 85 : 1 135 -1148 .

10 . Oravecz T , pall M , Noreross M.β-chemokine inhibition of monocytotropic HIV-1 infection . Interference with a posbinding fusion step . J lmmunol 1996 ; 157 : 1329 -1332 .

11 . Schmidtmayerova H . Sherry B . Bukrinskky M . Chemokine and HIV replicatlon [Letter] Nature 1996 ; 382 : 767 .

12 . Verani A , Scarlatti G , Tresoldi E , et al . HIV suppressive activity of C-C chemokines released by LPS -stimulated macrophages , J Exp Med 1997

13 . Alkhatib G , Combardiere C , Broder CC , etal . CCCKR5 · a RANTES , MIP – α.MIP -l βreceptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1 Sclence 1996 , 272 1955 -1958

14 . Power CA , Well TNC . Cloning and characterization of human chemokine receptors . Trends Phannacol Sci 1996 ; 17 : 209 -213 .
15 . Feng T , Broder CC , Kennedy PE , et al . HIV entry cofactor : functional cDNA cloning ofa seven-transmernbrane , G protein coupled receptor . Science 1996 ; 272 . 872 -877 .
16 . Deng H , Liu R , Ellmeier W , et al . Identification of a major coreceprtor for primary isolates of HIV -1 . Nature 1996 ; 381 : 661 -666 .
17 . Dragic T , Litwin V , Allaway GP , et al HIV-1 entry into CD4 cells is rnediated by the chemokine receptor CC -CKR -5 Nature 1996 ; 381 . 667 -678 .
18 . Doranz BJ , RuckerJ , Y Yi , et al 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 . Nature 1996 ; 85 : 1 149 -1158 .
19 . Samson M , Labbe O , Mollerau G , et al . Molecular cloning and functional expression of a new hurnan CC -chemokine receptor gene . Biochemistry 1996 ; 35 : 3362 -3367 .
20 . Loetscher P , Seitz M , Baggiolini M , et al . Interleukin-2 regulates CC chemokine receptor expression and chemotactic responsivenes in T lymphocytes . J Exp Med 1996 ; 184 : 569 -577 .
21 . Bleul CC , FarzanM , Choe H , et al . The lyrnphocyte chemoattractant SDF－1 is a ligand for LESTR / fusin and blocks HIV-1 entry. Nature 1996 ; 382 · 829 -832 .
22 . Oberllin E , Amara A , Bachelerie F , et al . The CXC chemokine SDF-115 the ligand for LESTRlfusin and prevents infection by T-cell –line-adapted HIV -1 . Natuer 1996 ; 382 ' 833 -835 .
23 . Bleul CC , Fuhlbrigge RC , Cassasnovas JM , et al . A highly efficatious lymphocyte chemoattractant stromal cell -derived factorl (SDF -l) . J Exp Med 1 996 ; 1 84 : 1 101 -1 109 .
24 . Aiuti A , Webb J , Bleul CC , et al . The chemokine SDF -1 is a chemoattractant for human CD34 hemotopoietic progenitor cells and provides a new mechanism to explain their mobilization to peripheral blood . J Exp Med 1997 .
25 . Nagasawa T , Hirota S , Tachibana K , et al . Defects of B-cell lymphopoiesis and bone -marrow myelopoiesis in mice lacking the CXC chemokine PBSF / SDF-1 . Nature 1996 ; 382 :635 -638 .
26 . Cook DN , Beck MA , Coffinan TM , et al . Requiremment of MIP-1 α for an inflammatory response to viral infection . Sceince 1995 ; 269 : 1 583-1585
27 . Schmidtmayerova H , Nottet HSLM , Nuovo G , et al Human expression in human monocytes : irnplications for recruitment of leukocytes into brain and lymphonodes . Proc Natl Acad Sci USA 1 996 , 93 : 700-704 .
28 . Tedla N , Palladinetti P , Kelly M , et al Chemokines and T lymphocyte recruitment to lymph nodes in HIV infection Am J Pathol 1996 ; 148 : 1367 -1373

29 . Connor RI , Paxton WA , Sheridan KE , et al . Macrophages and CD4 T Iymphocytes from two multiply exposed unifected individuals resist infection with primary NSI isolates of human immunodeficiency virus-type 1 . Virol 1996 ; 70 : 8755 -5764 .
30 . Samson M , Libert F , Doranz BJ , et al . Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles ofthe CCR5 chemokine receptor gene . Nature1996 ; 382 : 722 -725 .
31 . Liu R , Paxton WA , Choe S , et al . Homozygous defect in HIV -1 co-receptor accounts for resistance of some multiply -exposed individuals to HIV -1 infection . Cell 1996 ; 86 : l -11 .
32 . Dean M , Carrington M , Winkler C , et al . Genetic restriction of HIV -1 infection and progresion by a deletion allele of the CKR5 structural gene . Science1996 ; 273 · 1856-1861 .
33. Lehner T , Wang Y , Crange M , et al . Protective mucosal immunity elicited by targeted illac lymph node immunization with a subunit SIV envelope and core vaccine in macaques . Nature Med 1996 ; 2 : 767 -775 .