

O PAPEL DO COMPLEXO *MAJOR* DE HISTOCOMPATIBILIDADE

Na Progressão da Infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana

André SILVA-PINTO, Maria Lurdes SANTOS

RESUMO

Introdução: Apesar de incomum, existe um pequeno grupo de infectados com Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) que, mesmo na ausência de tratamento, não evoluem para Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Várias teorias têm sido propostas ao longo do tempo para tentar explicar este fenómeno. Este artigo aborda o papel do Complexo *Major* de Histocompatibilidade (HLA/MHC) na modulação da resposta T citotóxica (TC).

Objectivos: Rever a literatura sobre o papel do MHC na progressão da infecção por VIH e identificar qual (ou quais) o (s) HLA com papel mais preponderante na não progressão da infecção por VIH.

Métodos: Foram incluídos 24 artigos originais (19 por pesquisa bibliográfica, quatro por referência cruzada e um por pesquisa dos artigos recentemente publicados)

Desenvolvimento: Ao contrário dos humanos, os chimpanzés conseguem impedir a progressão da infecção VIH e os seus HLA têm uma similitude maior com os HLA dos *Long term non progressor* (LTNP). Esses fenótipos de progressão da infecção são resultado de uma combinação entre factores protectores e progressores. Entre os factores protectores encontram-se as moléculas HLA classe I, sobretudo o HLA-B. Vários estudos têm sido publicados sobre este tema e demonstram que os principais HLA envolvidos na não progressão da infecção VIH são o HLA B27 e B57. Um estudo publicado recentemente, conseguiu mostrar que variações em aminoácidos específicos têm associação com o controlo da infecção VIH.

Conclusão: Actualmente pensa-se que o maior factor genético com capacidade de modulação da progressão da infecção VIH é a interacção HLA-peptídeo e mais investigação é necessária para que o conhecimento possa ser usado em prol do tratamento dos doentes infectados com infecção pelo VIH.

A.S-P., M.L.S.: : Serviço de Doenças Infecciosas. Hospital de São João. Porto. Portugal

SUMMARY

THE ROLE OF MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX in the progression of HIV infection

Introduction – Despite being uncommon, there is a small group of HIV infected that, even without treatment, do not evolve to AIDS. Several theories have been proposed over time trying to explain this phenomenon. This article addresses the role of HLA in the TC modulation.

Objectives - Review the literature about the role of MHC in the progression of HIV infection and identify which HLA has a greater role in the progression of HIV infection.

Methods – There were included 24 original articles (19 per bibliographic search, four for cross reference and one by a survey of recently published articles)

Development - Unlike humans, chimpanzees can prevent the progression of HIV disease. Their HLA has also a greater similarity with the HLA of LTNP. These phenotypes of progression of infection are the result of a combination of protective and progressive

factors. Among the protective factors are HLA class I molecules, especially HLA-B. Several studies have been published on this subject and showed that the main HLA not involved in the progression of the HIV infection are HLA B27 and B57. A study recently published was able to show that variations in specific amino acids have been associated with the management of HIV infection.

Conclusion - It is now thought that the major genetic factor capable of modulating the progression of HIV infection is the HLA-peptide interaction and more research is needed so that knowledge can be used to support the treatment of patients infected with HIV infection.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, existiam em 2008 33,4 milhões de pessoas infectadas com o vírus da imunodeficiência humana (VIH) ¹ e em 2009 apenas 36% dos infectados dos países de baixo e médio rendimento recebiam tratamento anti-retrovírico ².

Aproximadamente 10% dos infectados com VIH progredem para Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) nos primeiros dois a três anos de infecção ³ e o tempo médio até SIDA, após infecção, é cerca de dez anos (4). Contudo, uma percentagem entre 5 e 8% mantêm estabilidade clínica e imunológica, sem progressão da doença (mesmo na ausência de tratamento), mantendo as contagens de células CD4⁺ estáveis e tendo menor probabilidade de transmitir o VIH para outros; ainda existe alguma contro- vérsia na nomenclatura e nos critérios usados para definir

este tipo de infectados ^{5,6}. Casado et al. ³ compilou, usando critérios clínicos e de carga vírica, os infectados com VIH em 5 grupos: *long-term non-progressors – elite controllers* (LTNP-EC), *long-term non-progressors – viremic controllers* (LTNP-VC), *long-term non-progressors – viremic non controllers* (LTNP-NC), *chronic progressors* (P) e *rapid progressors* (RP) (ver quadro 1).

Ao longo do tempo, têm sido estudados vários possíveis mecanismos de impedimento da progressão do VIH: factores virulógicos, imunidade inata, imunidade humoral, linfócitos CD4⁺ e linfócitos CD8⁺ ⁷. Hoje em dia, pensa-se que a progressão da infecção do VIH depende de uma combinação de factores genéticos do hospedeiro e de factores víricos ³.

De entre os factores do hospedeiro mais importantes encontra-se a resposta CD8⁺ e o complexo major de histocompatibilidade (MHC ou HLA em humanos) ^{3,8} e, por

Quadro 1: Definições dos grupos de progressão clínica e vírica do VIH

| Definições dos grupos de progressão clínica e vírica do VIH | |
|---|---|
| LTNP-EC | Infecção VIH assintomática após dez anos da seroconversão Níveis plasmáticos de ARN do VIH sem TARV abaixo do nível de detecção (pelo menos três medições dos níveis de ARN nos últimos 12 meses) Episódios isolados de viremia até ao máximo de 1000 cópias/mL, desde que não consecutivas e representem uma minoria das determinações disponíveis |
| LTNP-VC | Infecção VIH assintomática após dez anos da seroconversão Níveis plasmáticos de ARN do VIH sem TARV ≤ 2000 cópias/mL (pelo menos três medições dos níveis de ARN nos últimos 12 meses) Episódios isolados de viremia acima de 2000 cópias/mL, desde que representem uma minoria das determinações disponíveis |
| LTNP-NC | Infecção VIH assintomática após dez anos da seroconversão Níveis plasmáticos de ARN do VIH sem TARV acima de 2000 cópias/mL, em mais de 50% das determinações |
| P | Infecção sintomática ou início da TARV nos primeiros dez anos após a seroconversão Níveis plasmáticos de ARN do VIH sem TARV acima de 2000 cópias/mL em pelo menos três medições nos últimos 12 meses |
| RP | ≥ 2 medições de células T CD4 ⁺ inferiores a 350/mm ³ nos primeiros três anos após a seroconversão, com nenhum valor ≥ 350 após os três primeiros anos, na ausência de TARV E/ou, TARV iniciada nos três primeiros anos após seroconversão e pelo menos uma medicação de CD4 precedente < 350/mm ³ E/ou SIDA ou morte relacionada com a SIDA nos três primeiros anos após seroconversão e pelo menos uma medicação de CD4 precedente < 350/mm ³ |

LTNP – long term non progressors; EC – elite controllers; VC – viremic controllers; NC – viremic non controllers; P – chronic progressors; RP – rapid progressors; TARV – terapêutica antiretroviral. Adaptado de Catano, et al³

Tradução livre do autor

este facto, este artigo revê o seu papel na progressão da infecção por VIH.

O MHC é um conjunto complexo de genes presentes no ácido desoxirribonucleico (ADN) do cromossoma 6. Desempenha um papel no reconhecimento intercelular e na discriminação *self/non self*, activando as respostas imunológicas humoral e celular. Os *loci* que constituem o MHC são altamente polimórficos, expressam-se co-dominantemente e são herdados como um haplótipo do pai e um da mãe. O polimorfismo do MHC ocorre principalmente no local de ligação dos peptídeos. O enorme polimorfismo resulta numa diversidade extraordinária das moléculas de MHC dentro das espécies. Existem 3 classes de MHC: classes I, II e III. O MHC classe I (codificado pelos loci A, B e C) é expresso na superfície da maioria das células nucleadas e faz apresentação dos antígenos peptídeos endógenos digeridos no citosol às células T_C (CD8⁺). Assim, nas células infectadas por vírus, vão ser apresentados pelo MHC classe I, peptídeos virais e peptídeos próprios. Devido às enormes diferenças alélicas individuais do MHC classe I na ligação peptídica, diferentes indivíduos vão ter capacidade para apresentar diferentes conjuntos de peptídeos virais. Este mecanismo é responsável pela resposta diferencial à infecção VIH dependendo do MHC classe I existente. O MHC classe II é expresso principalmente nas células apresentadoras de antígenos e apresenta os antígenos exógenos processados às células T_H (CD4⁺). O MHC classe III é um conjunto de proteínas com função imune, incluindo componentes do sistema complemento e moléculas envolvidas na inflamação⁹.

Este artigo tem como objectivos: (a) rever a literatura sobre o papel do complexo major de histocompatibilidade na progressão da infecção por VIH e (b) identificar qual (ou quais) o (s) HLA com papel mais preponderante na não progressão da infecção por VIH.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa na Pubmed® (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) com a seguinte query: “Major Histocompatibility Complex”[Mesh] AND “HIV”[Mesh]. Foram encontrados 249 artigos. Dos artigos completos encontrados, foram seleccionados 19 artigos pela leitura do título e resumo (*abstract*). Por referência cruzada foram acrescentadas mais quatro artigos e por leitura dos artigos publicados em 2010, foi acrescentado mais um artigo. Foram usados no total 24 artigos. Para realização da introdução foi usado uma revisão, um livro e dois artigos da Organização Mundial de Saúde. Como *software* de gestão bibliográfica foi usado o Endnote® X4.

DESENVOLVIMENTO

Contrariamente à população humana, descobriu-se que os chimpanzés eram capazes de combater a infecção por VIH mantendo a replicação vírica sob controlo e desenvolvendo uma infecção crónica sem progressão para SIDA¹⁰. Realizou-se um estudo em que se comparou sistematicamente os *motifs* de ligação do MHC classe I do chimpanzé com o HLA classe I de humanos que controlavam a viremia, tendo-se chegado à conclusão que as moléculas de HLA protector tinham uma maior similitude na especificidade da ligação com os MHC classe I dos chimpanzés do que as outras moléculas de HLA¹¹.

Contudo, existe um amplo espectro de fenótipos entre o LTNP e o RP, dependendo da existência ou não de factores protectores (o HLA-B27, B57, B51, B13, a variante rs9264942 do HLA-C35, os haplótipos CCR5 protectores e genótipo vírico ancestral) e/ou de factores progressores (o HLA-B18, B35, B22 e Cw04, a homozigotia CCR5_P1 e o genótipo vírico moderno)^{3,12}.

Um estudo com 498 participantes com datas conhecidas de seroconversão realizou uma análise de associação genética-sobrevida demonstrando uma associação altamente significativa entre a homozigotia do HLA classe I e a rápida progressão para SIDA, isto porque essa homozigotia confere uma variedade limitada de moléculas HLA classe I disponíveis para apresentação antigénica aos linfócitos T_C. Conclui-se daqui que a existência de um maior repertório de moléculas apresentadoras de antígenos é vantajoso no prolongamento da infecção do VIH antes da SIDA^{12,13}. Carrington et al.¹² sugeriu que outro mecanismo possível para explicar esta progressão diferencial da infecção dependente do HLA reside na activação das células *Natural Killer* (NK), pois já tinha sido demonstrado por Bruundsgard, et al.¹⁴ que a diminuição da actividade das células NK está relacionada com a progressão do VIH. Demonstrou-se também que a progressão era tanto mais rápida quanto maior o número de *loci* homozigóticos, mostrando que cada *locus* (A, B ou C) é independentemente protector^{12,13}.

Contudo, é no HLA-B que se encontra o principal foco de actividade VIH-específica, pois existe uma grande diversidade de peptídeos que se podem ligar a este HLA e a adaptação, por mutação do vírus, ao HLA-B é mais difícil do que, por exemplo, ao HLA-A. Assim, de acordo com Kiepiela et al.,⁸ 67% dos peptídeos-alvo mais frequentes são da responsabilidade do HLA-B sendo que a resposta CD8⁺ restrita ao HLA-B é a mais importante na modulação da evolução do vírus e na evolução da infecção (i.e., no controlo da viremia e da contagem de CD4⁺).

O HLA-B pode ser dividido em dois grupos mutuamente exclusivos: HLA-Bw4 (onde se incluem os genótipos HLA-B27, B51 e B57) e HLA-Bw6 (como por exemplo HLA B8 e B35). A frequência alélica de Bw4 está significativamente aumentada naqueles que controlam a

viremia, comparando com aqueles que não a controlam e a proporção de indivíduos com genótipo homocigótico para Bw4 (podendo ser HLA-B diferentes dentro deste grupo) está significativamente aumentado no grupo de controladores da viremia, quando comparado com os não controladores. Este menor risco de progressão da infecção VIH associado ao genótipo Bw4 pode ser explicado por 2 mecanismos: (a) os peptídeos víricos que se ligam a estes HLA são mais efectivos no desencadeamento da resposta T_C específica do VIH; (b) estes *motifs* são ligandos específicos dos receptores inibitórios de células NK (KIR), impedindo a lise das NK, que destroem as células infectadas¹⁵. Contudo, o baixo número de participantes e o desconhecimento das datas de seroconversão, impede a análise de sobrevivência do grupo de controladores, eliminando assim o poder epidemiológico deste estudo. Também é importante perceber que a homocigotia, não é uma verdadeira homocigotia e só um dos participantes era realmente homocigótico para o HLA-B¹⁶.

Por outro lado, em 1996 foi feito um estudo que mostrava que o impacto do HLA na progressão do VIH era mais um efeito cumulativo de vários marcadores de progressão e de não progressão, do que um efeito individual de cada HLA. Este estudo com 241 participantes tentava associar a influência de múltiplos genes do HLA (classes I e II e uma proteína transportadora TAP) com a história natural do VIH. Foram identificados vários marcadores ou combinações que se relacionavam com o tempo de infecção sem SIDA (por exemplo, os HLA B-27, B-51 e B-57 estão correlacionados com um maior tempo de progressão sem SIDA) e foi feito um sistema de pontuações em que se dava +1 por cada marcador associado com progressão lenta e -1 a cada marcador relacionado com progressão rápida. Concluiu-se que havia uma grande diferença no risco de SIDA dependendo da pontuação final do HLA – os indivíduos com maior pontuação tinham uma diferença de sete anos no tempo mediano para SIDA comparativamente com os de menor pontuação¹⁷. Outro estudo, mostrou também que os sistemas de pontuação do HLA são factores independentes da não progressão ao longo do tempo¹⁸.

Segue-se uma abordagem mais específica dos dois dos HLA B que mais extensivamente têm sido estudados: HLA B27¹⁸⁻²⁰ e HLA 57²⁰⁻²⁶.

O HLA B27 é reconhecido pelo seu papel nas doenças reumatológicas, como por exemplo nas espondiloartropatias seronegativas. Não obstante, tem também sido demonstrada uma maior frequência de haplótipos B27 num subgrupo de infectados com VIH chamado de LTNP¹⁹. Numa amostra de 153 participantes com VIH, Magierowska et al.¹⁸ encontrou evidência estatisticamente significativa de que, para além de outros HLA classe I e II, o HLA B27 está associado a uma probabilidade aumentada de infecção sem SIDA, especialmente quando associado à ausência do HLA classe II DR6.

Horton et al.²⁰ demonstrou que as células T restritas aos HLA B27 e B57 têm uma maior capacidade proliferativa que aquelas não restritas a estes alelos. Para além disto, concluiu que muito poucas respostas VIH-específicas eram não restritas ao HLA B57 e que os linfócitos T_C restritos ao HLA B57 reconheciam em média 4,4 epitopos do VIH-1. Outro estudo²⁵, baseado em 13 LTNP, encontrou uma sobreexpressão do HLA B5701 (um subtipo de HLA B57), com um *odds* 52 vezes maior do que o *odds* da presença deste alelo nos não-progressores. Contudo, apesar do alelo HLA B57 estar muito associado com o fenótipo LTNP, não é por si só suficiente para conferir uma restrição da replicação do vírus a longo prazo^{25,26}. Foi também demonstrado que não existem diferenças quantitativas nas respostas T_C VIH-específicas ou peptídeo-específicas entre os LTNP e os progressores (ambos contêm resposta específica para vírus VIH heterólogos em 22% dos linfócitos $T CD8^+$ periféricos), tendo sido sugerido que esta resposta diferencial entre LTNP e progressores pode ser devida a diferenças fenotípicas na capacidade das células $CD8^+$ mediar a citólise, secretarem factores supressivos e proliferarem *in vivo*²⁵. A única diferença fenotípica encontrada entre as respostas $T CD8^+$ dos LTNP e dos progressores B57+ reside no facto que a resposta *gag* específica (*gag* é um gene do VIH) dos LTNP era muito mais focada nos peptídeos restritos pelo B57 do que a resposta dos progressores²⁵. Os mesmos autores, numa publicação três anos depois²⁴, voltam a mostrar que os LTNP e os progressores B5701+ tinham vastas diferenças na capacidade de restringir a replicação VIH durante a fase crónica da infecção, sugerindo também que estas diferenças se encontravam em aspectos qualitativos da resposta $CD8^+$ (demonstraram contudo que não existia diferença na capacidade de reconhecer as variantes autólogas virais). Por outro lado, Navis et al.²⁶ concluiu que a diferença entre os progressores e os LTNP reside na capacidade de preservação da resposta $T CD8^+$ contra o epítipo Hw9 do gene Nef do VIH (que o LTNP HLA B57 mantém e que os progressores HLA B57 apesar de a terem tido, perderam-na no decorrer da infecção), ressaltando porém a possibilidade de a manutenção da actividade do Hw9 ser uma consequência e não uma causa da progressão.

Em 2007, Fellay et al.²³ usando uma estratégia de associação de todo o genoma identificou polimorfismos em 486 doentes que podiam explicar 14,1% da variação entre os indivíduos na carga vírica durante o período de infecção assintomática. Os determinantes genéticos *major* que se encontraram foram o HLA B5701 (explica 9,6% da variação) e o HLA C (explica 6,5%). O papel HLA B5701 tem sido extensamente estudado, mas foi Fellay et al.²³ que confirmou a associação do HLA-C com a não progressão da infecção VIH. Este mesmo estudo²³ também chama a atenção para a existência de extenso *Linkage Disequilibrium* (LD) no gene do HLA e para a importância de encontrar

variantes causais alternativas (como por exemplo o gene HCP5 no caso do HLA B5701). O LD consiste na diferença entre a frequência observada numa particular combinação de alelos e a esperada pela frequência dos alelos individualmente. Isto ocorre devido ao facto de algumas combinações alélicas ocorrerem mais frequentemente do que o esperado pela combinação aleatória⁹. No ano seguinte, Catano et al.²¹ evidenciou que a associação entre HLA C e o atraso da progressão do VIH se devia a um LD com o HLA B5701 (o efeito benéfico do HLA C independente do HLA B57 é significativamente menor do que o reportado por Fellay et al.²³) e que existia um LD de quase 100% entre o HLA B5701 e o HCP5 (após exclusão do efeito protector do B5701, o HCP5 está associado à aceleração da doença e a aumento da replicação vírica). Por fim em 2009, Fellay et al. em outro estudo²² admite que a variante HCP5 é provavelmente só um marcador do efeito HLA B5701 e possivelmente de outras variantes protectoras presentes no mesmo haplótipo e que mais investigações são necessárias para entender o papel biológico e imunológico preciso do HLA C no contexto da infecção VIH. Concluindo, o padrão intrincado do LD na região do HLA baralha a procura de variantes causais²².

Em Novembro de 2010, foi publicado um *cohort* internacional e multiétnico²⁷ em que foram feitas duas análises: (a) uma *genome-wide association study* (GWAS) entre controladores e progressores e (b) uma análise dos efeitos de aminoácidos individuais nas proteínas HLA clássicas. A primeira análise (GWAS) concluiu que (a) todos os *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) com *genome-wide significance* estavam localizados nos MHC, especialmente à volta dos genes que codificam o HLA classe I, (b) os mecanismos de controlo da viremia diferem com a etnia e (c) os genes protectores são o B*5701, o B*2705, o B*14/Cw*0802, o B*52 e o A*25 e os alelos de risco são o B*35 e Cw*07. Estas associações estão de acordo com alguns estudos previamente referidos^{8,12,15,17,25}. A segunda análise (análise dos efeitos individuais dos aminoácidos) foi capaz de criar um modelo consistente e parcimonioso que pode explicar a associação entre os alelos HLA-B clássicos e a progressão da infecção VIH através de aminoácidos específicos da fenda de ligação (estes aminoácidos têm impacto na estrutura tridimensional do complexo MHC-peptídeo). Assim, mostraram evidência de que os aminoácidos das posições 62, 63, 67, 70 e 97 do HLA-B têm associação com o controlo da infecção. Em suma, a estrutura base para a associação entre HLA e progressão da infecção VIH é provavelmente mediada pela conformação do peptídeo na fenda de ligação do HLA classe I.

CONCLUSÃO

O VIH tem uma grande capacidade de mutação e de

“fuga” aos mecanismos imunológicos e, por isso, a progressão da infecção e a capacidade de controlar a viremia são provavelmente multifactoriais, dependente de factores víricos e do hospedeiro^{3,15,17}. O estudo dos mecanismos de não progressão torna-se assim de importância crucial no conhecimento do VIH e da infecção VIH.

Provavelmente não existe um único HLA que prediz a progressão da infecção mas existe um conjunto de factores protectores e progressores que determinam ou não a evolução da infecção^{17,18}.

O HLA parece ter um papel bastante importante nesta progressão e o seu conhecimento pode ter várias repercussões: (a) modificação do *follow-up* e da administração diferencial de tratamento dependendo do genótipo de cada indivíduo¹⁸; (b) desenvolvimento de uma vacina com resposta duradoura de restrição à replicação ao VIH^{24,28}.

Actualmente, pensa-se que o maior factor genético que modula a progressão do VIH é a interacção HLA - peptídeo vírico e uma linha muito importante de investigação é a procura do impacto da conformação do HLA na indução e função da célula imune e, consequentemente, do sistema imune²⁷.

Apesar de ser complicado estudar este complexo conjunto de genes, pois o LD existente confunde a procura de variantes causais, é importante que haja mais investigação nesta área para entender o papel biológico e imunológico do HLA²², porque só com um avanço do conhecimento é que este pode ser usado em prol do tratamento destes doentes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Serviço de Doenças Infecciosas da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto em nome de António Sarmento, pela possibilidade de realização desta revisão.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. UNAIDS, WHO. AIDS epidemic update. 2009; Available from: <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArchive/2009/default.asp>. [Acedido em 24 de Outubro de 2010]
2. WHO, UNICEF, UNAIDS: Towards universal access: Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. 2010 [cited 2010 24-10-2010]; Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/2010progressreport/en/index.html>. [Acedido em 24 de Outubro de 2010]
3. CASADO C, COLOMBO S, RAUCH A et al: Host and viral genetic correlates of clinical definitions of HIV-1 disease progression. PLoS

One 2010;5(6):e11079

4. DETELS R, LIU Z, HENNESSEY K, KAN J et al: Resistance to HIV-1 infection. Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7(12):1263-9
5. EASTERBROOK PJ: Long-term non-progression in HIV infection: definitions and epidemiological issues. *J Infect* 1999;38(2):71-3
6. DEEKS SG, WALKER BD: Human immunodeficiency virus controllers: mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. *Immunity* 2007;27(3):406-416
7. BLANKSON JN: Effector mechanisms in HIV-1 infected elite controllers: highly active immune responses? *Antiviral Res* 2010;85(1):295-302
8. KIEPIELA P, LESLIE AJ, HONEYBORNE I et al: Dominant influence of HLA-B in mediating the potential co-evolution of HIV and HLA. *Nature* 2004;432:769-775
9. KINDT T, GOLDSBY R, OSBORNE B ed: *Kuby Immunology*. New York: WH freeman and Compan 2007
10. BONTROP RE, WATKINS DI: MHC polymorphism: AIDS susceptibility in non-human primates. *Trends Immunol* 2005;26(4):227-233
11. HOOF I, KESMIR C, LUND O, NIELSEN M: Humans with chimpanzee-like major histocompatibility complex-specificities control HIV-1 infection. *AIDS* 2008;22(11):1299-1303
12. CARRINGTON M, NELSON GW, MARTIN MP et al: HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. *Science* 1999;283(5408):1748-52
13. CARRINGTON M, NELSON G, O'BRIEN SJ: Considering genetic profiles in functional studies of immune responsiveness to HIV-1. *Immunol Lett*. 2001;79(1-2):131-140
14. BRUNSGAARD H, PEDERSEN C, SKINHOJ P, PEDERSEN BK: Clinical progression of HIV infection: role of NK cells. *Scand J Immunol*. 1997 Jul;46(1):91-5.
15. FLORES-VILLANUEVA PO, YUNIS EJ, DELGADO JC et al: Control of HIV-1 viremia and protection from AIDS are associated with HLA-Bw4 homozygosity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(9):5140-5
16. O'BRIEN SJ, GAO X, CARRINGTON M: HLA and AIDS: a cautionary tale. *Trends Mol Med* 2001;7(9):379-381
17. KASLOW RA, CARRINGTON M, APPLE R et al: Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med*. 1996;2(4):405-411
18. MAGIEROWSKA M, THEODOROU I, DEBRE P et al: Combined genotypes of CCR5, CCR2, SDF1, and HLA genes can predict the long-term nonprogressor status in human immunodeficiency virus-1-infected individuals. *Blood* 1999;93(3):936-941
19. DEN UYLD, VAN DER HORST-BRUIJNSMA IE, VAN AGTMAEL M: Progression of HIV to AIDS: a protective role for HLA-B27? *AIDS Rev* 2004;6(2):89-96
20. HORTON H, FRANK I, BAYDO R et al: Preservation of T cell proliferation restricted by protective HLA alleles is critical for immune control of HIV-1 infection. *J Immunol* 2006;177(10):7406-15
21. CATANO G, KULKARNI H, HE W et al: HIV-1 disease-influencing effects associated with ZNRD1, HCP5 and HLA-C alleles are attributable mainly to either HLA-A10 or HLA-B*57 alleles. *PLoS One*. 2008;3(11):e3636
22. FELLAY J, GE D, SHIANNAN KV et al: Common genetic variation and the control of HIV-1 in humans. *PLoS Genet* 2009;5(12):e1000791
23. FELLAY J, SHIANNAN KV, GE D et al: A whole-genome association study of major determinants for host control of HIV-1. *Science* 2007;317(5840):944-7
24. MIGUELES SA, LABORICO AC, IMAMICHI H et al: The differential ability of HLA B*5701+ long-term nonprogressors and progressors to restrict human immunodeficiency virus replication is not caused by loss of recognition of autologous viral gag sequences. *J Virol* 2003;77(12):6889-98
25. MIGUELES SA, SABBAGHIAN MS, SHUPERT WL et al: HLA B*5701 is highly associated with restriction of virus replication in a subgroup of HIV-infected long term nonprogressors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(6):2709-14
26. NAVIS M, SCHELLENS IM, VAN SWIETEN P et al: A nonprogressive clinical course in HIV-infected individuals expressing human leukocyte antigen B57/5801 is associated with preserved CD8+ T lymphocyte responsiveness to the HW9 epitope in Nef. *J Infect Dis* 2008;197(6):871-9
27. The Major Genetic Determinants of HIV-1 Control Affect HLA Class I Peptide Presentation. *Science* 2010 Nov 4
28. VIRGIN HW, WALKER BD: Immunology and the elusive AIDS vaccine. *Nature*. 2010 Mar 11;464(7286):224-231