

Chronische immuunactivatie als verklaring voor CD4⁺-T-celverlies bij hiv-infectie

Chronic immune activation as cause of loss of CD4⁺T cells in hiv infection

Auteurs D. van Baarle, F. Miedema en J.A.M. Borghans

Trefwoorden aids, chronische immuunactivatie, hiv, immuniteit, viraal setpoint, ziekteprogressie

Key words aids, chronic immune activation, disease progression, hiv, immunity, viral setpoint

Samenvatting

Hoewel een onbehandelde hiv-infectie onvermijdelijk leidt tot aids en de dood, bestaan er grote interindividuele verschillen in de snelheid van ziekteprogressie. Een belangrijke determinant voor de ziekteprogressie is de hoeveelheid virus die tijdens chronische infectie aanwezig blijft, het zogenoemde virale setpoint. De hoogte van dit setpoint wordt in grote mate bepaald door de replicatiecapaciteit van het virus en de aanwezigheid van hiv-specifieke CD8⁺ T-cellen die het virus onderdrukken. Het verlies van CD8⁺-T-celfunctie tijdens hiv-infectie wordt vaak geweten aan een gebrek aan CD4⁺ T-celhelp. Indien de hiv-specifieke CD4⁺ T-cellen gespaard blijven in het begin van een infectie, heeft dat echter geen beschermend effect. Er is een groeiende consensus dat een hoog viraal setpoint met name schadelijke gevolgen heeft door de chronische immuunactivatie die het veroorzaakt. Het virale setpoint en de mate waarin een individu daarop reageert door middel van immuunactivatie lijken daarmee de belangrijkste determinanten voor ziekteprogressie.

(Tijdschr Infect 2006;1:93-9)

Summary

Although untreated hiv infection inevitably leads to aids and death, there are large inter-individual differences in the rate of disease progression. A key determinant for disease progression is the level of the viral setpoint, which is determined to a large extent by the replicative capacity of the virus and the presence of hiv-specific CD8⁺ T cells that are able to suppress the virus. The progressive loss of CD8⁺ T cell function during hiv infection is generally thought to be caused by a lack of CD4⁺ T cell help. However, if the hiv-specific CD4⁺ T cells are spared early in infection it appears to have no protective effect. There is increasing evidence that the detrimental effects of a high viral setpoint are mainly due to the chronic state of immune activation caused by the virus. The level of the viral setpoint and the extent to which an individual responds to the virus by inducing a state of chronic immune activation seem to be the most important determinants of disease progression.

Inleiding

Een infectie met hiv kenmerkt zich door een progressief verlies van CD4⁺ T-cellen, wat uiteindelijk resulteert in aids en sterfte aan opportunistische infecties. Op een enkel anekdotisch geval na, zijn

hiv-geïnfecteerden niet in staat het virus volledig uit het lichaam te elimineren. Toch bestaan er grote interindividuele verschillen in de snelheid waarmee CD4⁺ T-cellen verloren gaan en de snelheid van ziekteprogressie. De redelijk constante hoeveelheid

virus die na de acute infectie aanwezig blijft, het zogenoemde virale setpoint, blijkt een van de beste voorspellers voor het uiteindelijke verloop van de infectie. Hoe hoger dit setpoint, des te sneller gaat het CD4⁺-T-celverlies en des te sneller verloopt het ziekteproces. Het eerste deel van dit artikel gaat in op de meest recente inzichten in de mechanismen waarmee de constante aanwezigheid van het virus dit CD4⁺-T-celverlies veroorzaakt.

Het tweede deel van dit artikel behandelt de vraag waarom het virus niet door het immuunsysteem geëlimineerd kan worden, en waarom het virale setpoint verschilt tussen patiënten. Het virale setpoint wordt in belangrijke mate bepaald door de replicatiecapaciteit van het virus en de aanwezigheid van CD8⁺ T-cellen die in staat zijn het virus te onderdrukken. Hiv infecteert en doodt preferentieel geactiveerde CD4⁺ T-cellen. Hieronder vallen ook die immuuncellen die specifiek door hiv geactiveerd worden.¹ Er is gesuggereerd dat deze onomkeerbare beschadiging van hiv-specifieke CD4⁺-T-helperresponsen tijdens de acute infectie en de progressieve beschadiging van CD8⁺-T-celresponsen verklaren waarom het virus nooit compleet onder controle van het immuunsysteem kan komen.^{2,3} In dit artikel worden de nieuwste inzichten in de functie van hiv-specifieke CD8⁺ en CD4⁺ T-cellen in relatie tot het onderdrukken van het virus en het vertragen van het CD4⁺-T-celverlies bediscussieerd.

Mechanismen van CD4⁺-T-celverlies tijdens chronische hiv-infectie

Cytopathische effecten van hiv

Het feit dat de hoogte van het virale setpoint in grote mate bepaalt hoe snel een patiënt zijn CD4⁺ T-cellen verliest, heeft velen doen vermoeden dat het CD4⁺-T-celverlies tijdens hiv-infectie een direct gevolg is van de cytopathische effecten van het virus. Biopsies van lymfeklieren van hiv-patiënten hebben echter aangetoond dat slechts een zeer klein deel van de CD4⁺ T-cellen productief geïnfecteerd is met hiv. Omgekeerd gaat slechts een kleine fractie van die productief geïnfecteerde T-cellen dood.⁴ In feite vindt de meeste celdood tijdens hiv-infectie zelfs plaats in het CD8⁺- en niet in het CD4⁺-T-celcompartiment.⁵ Het grootste aandeel van het progressieve CD4⁺-T-celverlies tijdens hiv-infectie kan daarom niet worden verklaard door directe cytopathische effecten van het virus.

Verstoring van aanmaak van CD4⁺ T-cellen

Een alternatieve verklaring is gezocht in de ge-

brekkige aanmaak van nieuwe CD4⁺ T-cellen, veroorzaakt door hiv-infectie van de thymus, een van de centrale plekken van aanmaak van nieuwe T-cellen.⁶ Niet alleen verhoogde celsterfte, maar ook verlaagde celaanmaak kan een netto verlies aan CD4⁺ T-cellen verklaren. Het daadwerkelijke meten van de aanvoer van nieuwe T-cellen uit de thymus blijkt echter moeilijk. Een sinds kort veel gebruikte techniek is het meten van T-celreceptorexcisiecirkels (TREC's). Dit zijn stabiele DNA-cirkels die worden aangemaakt tijdens de vorming van de T-cel in de thymus. Tijdens celdeling worden TREC's niet gerepliceerd, maar doorgegeven aan een van de dochtercellen. Op grond van TREC-bepalingen, die lieten zien dat er een lager aantal TREC's aanwezig is bij hiv-patiënten, is gesuggereerd dat bij hiv-patiënten minder T-cellen de thymus verlaten dan bij gezonde individuen. Met behulp van wiskundige modellen is echter aangetoond dat TREC-waarden in zeer grote mate beïnvloed worden door T-celdeling, en in veel mindere mate door de aanvoer van nieuwe T-cellen uit de thymus.⁷ Bovendien is het zeer de vraag of de thymus van volwassen individuen nog zoveel T-cellen produceert dat louter het verlies van thymusfunctie kan leiden tot een significant verlies van CD4⁺ T-cellen tijdens hiv-infectie.

Chronische immunactivatie

Een belangrijk kenmerk van het immuunsysteem van hiv-patiënten is de permanent verhoogde staat van proliferatie en activatie van T-cellen, die positief correleert met de hoogte van het virale setpoint. Dit suggereert dat de continue aanwezigheid van het virus de verhoogde staat van proliferatie en activatie van T-cellen veroorzaakt.^{8,9} Studies hebben aangetoond dat de mate van immunactivatie van T-cellen, zowel de aanwezigheid van immunactivatiemarkers zoals CD38 en HLA-DR als de expressie van de proliferatiemarker KI-67, zelfs een betere voorspeller van de snelheid van ziekteprogressie is dan de hoogte van het virale setpoint.^{9,10} Interindividuele verschillen in de mate waarin op het virus gereageerd wordt met immunactivatie kunnen verklaren waarom individuen met een vergelijkbaar viraal setpoint toch grote verschillen vertonen in de snelheid van ziekteprogressie.⁹ Oorspronkelijk werd de verhoogde immunactivatie tijdens hiv-infectie, met name de expressie van de proliferatiemarker KI-67, geïnterpreteerd als een poging van het immuunsysteem om het verlies aan CD4⁺ T-cellen te compenseren door continue acti-

vatie en proliferatie van nieuwe T-cellen. Dit zou uiteindelijk resulteren in aids, omdat het immuunsysteem de constante vraag naar nieuwe T-cellen niet aan zou kunnen.¹¹ Deze hypothese is echter verworpen op grond van resultaten bij hiv-patiënten die behandeld werden met 'highly active antiretroviral therapy' (HAART). Kort nadat hiv-patiënten gestart waren met HAART, op het moment dat de hoeveelheid virus in het bloed al drastisch was verlaagd maar het aantal CD4⁺ T-cellen nog lang niet was genormaliseerd, bleek het niveau van T-celactivatie en -proliferatie al significant te zijn vermindert. Dit suggereert dat de verhoogde T-celactivatie tijdens een onbehandelde hiv-infectie niet het gevolg is van een tekort aan CD4⁺ T-cellen dat gecompenseerd dient te worden, maar een direct gevolg van de aanwezigheid van grote hoeveelheden virusdeeltjes die het afweersysteem stimuleren.⁸ Het chronische verlies aan CD4⁺ T-cellen tijdens een onbehandelde infectie is daarmee mogelijk een direct gevolg van de constante immuunactivatie van T-cellen veroorzaakt door het virus.

Uit experimenten met muizen is inderdaad gebleken dat permanente immuunactivatie door continue stimulatie van een belangrijk costimulatiemolecuul (CD27) op T-cellen (door overexpressie van het ligand CD70), zelfs bij afwezigheid van een virus, kan leiden tot een progressief verlies van T-cellen en uiteindelijk sterfte aan opportunistische infecties.¹² Ook data van hiv-patiënten die atypisch reageren op HAART suggereren dat immuunactivatie een centrale rol speelt in het verlies van CD4⁺ T-cellen. Hiv-patiënten bij wie het aantal CD4⁺ T-cellen significant toeneemt maar het virus slecht wordt onderdrukt tijdens HAART, bleken een lager niveau van T-celimmuunactivatie en een betere prognose te hebben dan patiënten die wel virologisch, maar niet immunologisch reageerden op HAART.¹³ Dit suggereert dat continue analyse van zowel virologische als immunologische factoren noodzakelijk is voor een optimaal therapiebeleid.

Opmerkelijk genoeg blijken zwarte mangabeyapen goed in staat te zijn om te leven met het voor andere apensoorten dodelijke SIV. Bij hen leidt SIV-infectie niet tot progressief CD4⁺-T-celverlies. Ondanks hun hoge virale setpoint hebben zij geen verhoogde niveaus van immuunactivatie van T-cellen.¹⁴ Onderdrukking van chronische immuunactivatie lijkt daarmee een centrale rol in te nemen in het voorkomen van immuuschade tijdens een hiv-infectie en zou daarmee de therapie van de toekomst kunnen worden.

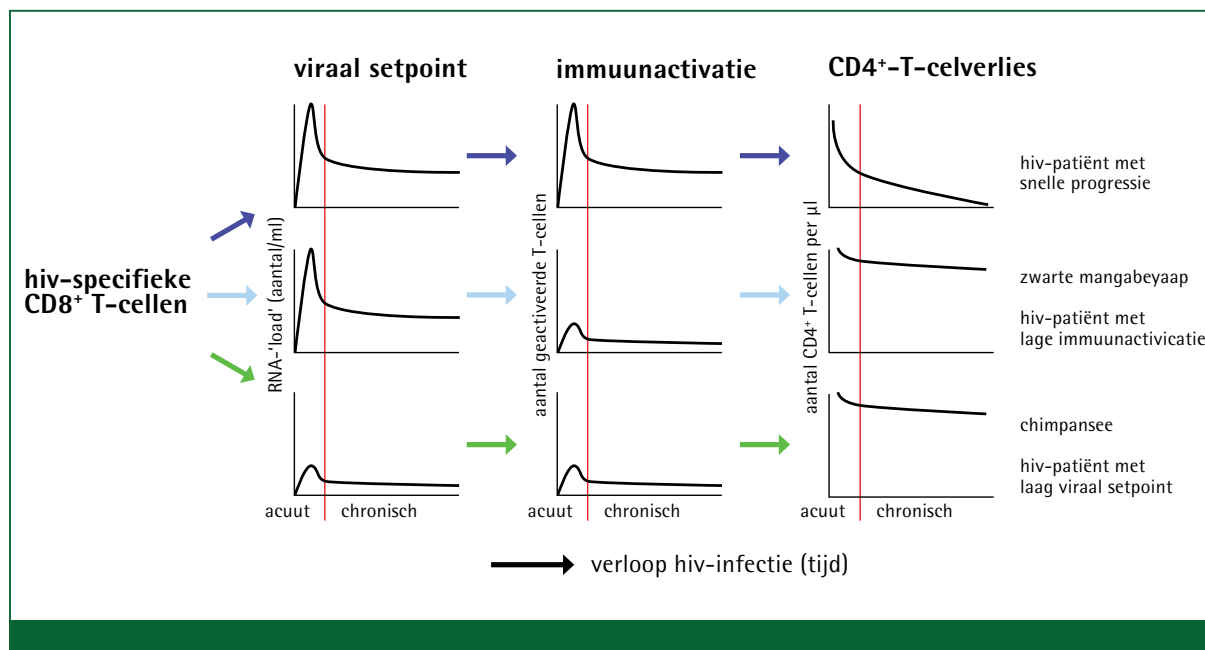
De invloed van hiv-specifieke CD8⁺ en CD4⁺ T-cellen op het virale setpoint

Hiv-specifieke CD8⁺ T-cellen

Naast het feit dat bij individuen de mate van immuunactivatie, gemeten door expressie van activatiemarkers zoals CD38 en HLA-DR als reactie op een bepaalde hoeveelheid virus, kan verschillen, kunnen interindividuele verschillen in ziekteverloop ook veroorzaakt worden door verschillen in de hoogte van het virale setpoint. Naast de invloed van de replicatiecapaciteit van het virus blijkt het virale setpoint in belangrijke mate bepaald te worden door de humaanleukocytenantigeen (HLA)-moleculen van de patiënt. HLA-moleculen uit klasse I zijn verantwoordelijk voor de presentatie van antigenen aan CD8⁺ T-cellen. Bepaalde moleculen zoals HLA-B27 en HLA-B57 zijn sterk gecorreleerd met een langzaam ziekteverloop, terwijl andere moleculen zoals HLA-B35 gecorreleerd zijn met een snelle progressie naar aids.¹⁵ Dit suggereert dat CD8⁺-T-celrespons op virusdeeltjes die door HLA-moleculen zijn gepresenteerd een belangrijke invloed heeft op het ziekteverloop van de hiv-infectie.

Inderdaad leidt de afwezigheid van CD8⁺ T-cellen tot een aanzienlijke toename van de hoeveelheid virusdeeltjes in apen.¹⁶ Ook bij patiënten met een snel ziekteverloop worden vaak grote aantallen hiv-specifieke CD8⁺ T-cellen gevonden. Hoewel het totale aantal hiv-specifieke CD8⁺ T-cellen nauwelijks verandert tijdens een hiv-infectie, vermindert wel de mate waarin ze in staat zijn om functioneel op het virus te reageren door middel van de productie van cytokines of cytolytische moleculen. Bij asymptomatische hiv-patiënten zijn de meeste hiv-specifieke CD8⁺ T-cellen nog prima in staat om geactiveerd te raken en interferon (IFN)- γ te maken. Tijdens het verloop van de infectie blijkt het aantal functionele hiv-specifieke CD8⁺ T-cellen die IFN- γ kunnen maken echter af te nemen, ondanks continue activatie van T-cellen.¹⁷ Het progressieve verlies van CD4⁺ T-cellen, die uitermate belangrijk zijn voor het behouden van een optimale CD8⁺-T-celrespons, zou hieraan ten grondslag kunnen liggen.¹⁷

De specificiteit van CD8⁺ T-cellen die gericht zijn tegen hiv, lijkt de mate van virusonderdrukking grotendeels te bepalen. Chimpansees, die geen progressief CD4⁺-T-celverlies hebben na infectie met hiv, blijken een CD8⁺-T-celrespons te hebben tegen stukjes van het virus (epitopen) die ook bij hiv-patiënten met een langzaam ziekteverloop herkend worden.¹⁸ Anders dan bij zwarte mangabeyapen is het virale setpoint in chimpansees veel lager dan bij de gemiddelde hiv-patiënt. Terwijl zwarte mangabeyapen



Figuur 1. Het virale setpoint en de mate van chronische immuunactivatie zijn de belangrijkste determinanten van hiv-ziekteprogressie. De hiv-specifieke CD8⁺-T-celrespons heeft, net als de replicatiecapaciteit van het virus, een belangrijke invloed op de hoogte van het virale setpoint. Interindividuele verschillen in de neiging tot immuunactivatie in aanwezigheid van het virus bepalen samen met de hoogte van het virale setpoint de mate van immuunactivatie tijdens chronische infectie (vanaf de rode lijn). Hoe hoger het niveau van chronische immuunactivatie, des te sneller het CD4⁺-T-celverlies. Chimpansees (groene pijlen) ondergaan nauwelijks CD4⁺-T-celverlies, omdat ze succesvol het virale setpoint onderdrukken, terwijl zwarte mangabeyapen (lichtblauwe pijlen) CD4⁺-T-celverlies voorkomen door nauwelijks te reageren op de aanwezigheid van grote hoeveelheden virus. De hoge mate van immuunactivatie, die bij veel hiv-patiënten optreedt als gevolg van een hoog viraal setpoint, leidt tot snelle progressie tot aids (donkerblauwe pijlen).

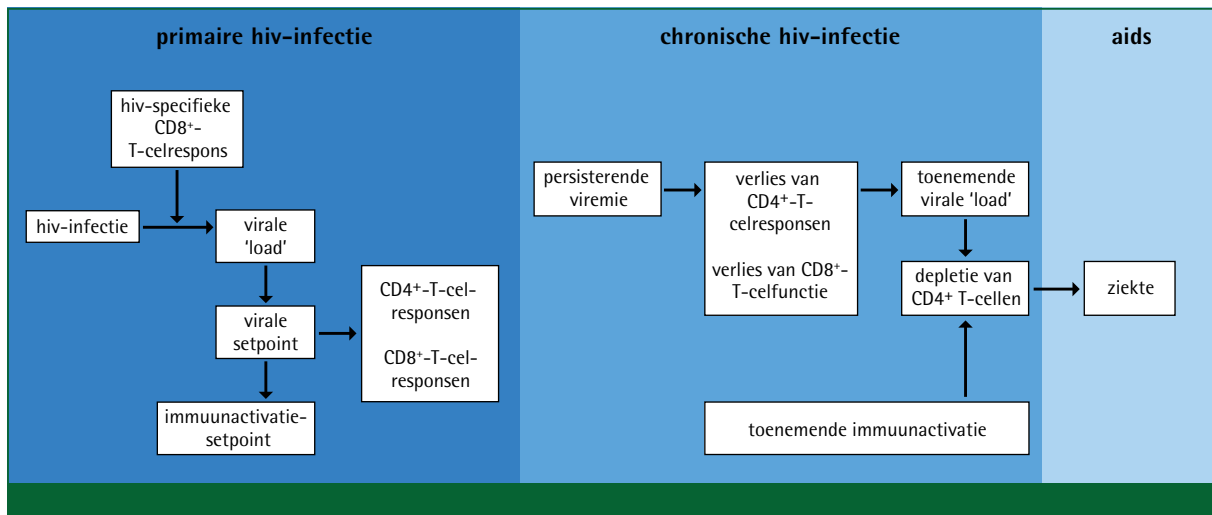
CD4⁺-T-celverlies voorkomen door nauwelijks te reageren op de aanwezigheid van grote hoeveelheden virus, lijken chimpansees de schadelijke gevolgen van chronische immuunactivatie te voorkomen door het virale setpoint succesvol onder bedwang te houden (zie *Figuur 1*).

Hiv-specifieke CD4⁺ T-cellen

Gezien de centrale rol van CD4⁺ T-cellen binnen het immuunsysteem, is gesuggereerd dat het verlies van functionele hiv-specifieke CD4⁺ T-cellen de oorzaak is van het gebrek aan controle over het virus.¹⁹ Studies naar hiv-specifieke CD4⁺ T-cellen bij patiënten met snelle en langzame ziekteprogressie hebben laten zien dat bij patiënten met een langzame ziekteprogressie en een laag viraal setpoint hogere percentages interleukine (IL)-2- en IFN- γ -producerende CD4⁺ T-cellen aanwezig zijn.^{20,21} De productie van IL-2 speelt met name een belangrijke rol bij T-celproliferatie en is kenmerkend voor T-geheugencellen, terwijl het cytokine IFN- γ met name

geproduceerd wordt door T-effectorcellen. De gevonden negatieve correlatie tussen de aanwezigheid van functionele CD4⁺ T-cellen en de snelheid van ziekteprogressie wijst op een beschermende rol van hiv-specifieke CD4⁺ T-cellen bij het onderdrukken van het virus. Omgekeerd zou een hoog viraal setpoint ook de oorzaak kunnen zijn van het verdwijnen van functionele hiv-specifieke CD4⁺ T-cellen, zogenaamde uitputting van de T-celrespons.²²

Data van patiënten die behandeld worden met HAART hebben laten zien dat de hoeveelheid virus in het bloed een direct effect heeft op de aanwezigheid van hiv-specifieke CD4⁺ T-cellen. Bij patiënten bij wie het virus succesvol wordt onderdrukt door HAART zijn over het algemeen hiv-specifieke CD4⁺ T-cellen met een goede proliferatiecapaciteit in vitro aanwezig. Therapieonderbreking bleek te leiden tot een toename van het aantal virusdeeltjes en een verlies van de prolifererende T-cel populatie in vitro. Na herstarten van de therapie werd het virus weer onderdrukt en herstelde de proliferatiecapaciteit van de hiv-specifieke CD4⁺ T-cellen.²¹ Het herstel



Figuur 2. Progressieve achteruitgang van het immuunsysteem kenmerkend voor hiv-infectie. De hiv-specifieke CD8⁺-T-celrespons net na acute infectie bepaalt het virale setpoint dat bereikt wordt na de piek in virale 'load' tijdens primaire hiv-infectie. Vervolgens bepaalt het virale setpoint het niveau van immuunactivatie (immuunactivatiesetpoint) en wordt de cellulaire respons in gang gezet. Tijdens chronische hiv-infectie leidt persisterende viremie tot een verlies van hiv-specifieke immunresponsen en een toename van virale 'load'. Deze verhoogde virale 'load' samen met een toegenomen immuunactivatie resulteert in een ernstige depletie van CD4⁺ T-cellen, wat leidt tot aids.²⁵

van de proliferatiecapaciteit van CD4⁺ T-cellen door succesvolle onderdrukking van het virus bleek zelfs niet beperkt te blijven tot de populatie hiv-specifieke CD4⁺ T-cellen, maar bleek ook te gelden voor CD4⁺ T-cellen tegen het cytomegalovirus en Epstein-Barr-virus.²³ De gevonden negatieve correlatie tussen de hoogte van het virale setpoint en het aantal hiv-specifieke CD4⁺ T-cellen kan dus op zijn minst gedeeltelijk het gevolg zijn van de schadelijke effecten van een hoog viraal setpoint.

Om te onderzoeken of de aanwezigheid van hiv-specifieke CD4⁺ T-cellen in het begin van een infectie kan bijdragen aan de onderdrukking van het virus, is er een longitudinale studie gedaan naar hiv-specifieke T-celfunctie bij zes individuen met langzame en zeven met snelle progressie naar aids. Eén jaar na seroconversie werd geen verschil gevonden in het aantal hiv-specifieke CD4⁺ T-cellen dat in vitro IFN- γ , IL-2 of beide cytokines produceert.²⁴ In de loop van de infectie nam zowel het aantal cytokineproducerende als het aantal delende hiv-specifieke CD4⁺ T-cellen in vitro af bij patiënten met een snelle ziekteprogressie. In een prospectieve studie, in een cohort van 96 hiv-geïnfecteerden uit het Amsterdamse cohort met bekende seroconversiedata en goed gedefinieerde klinische eindpunten, is vervolgens de respons van hiv-specifieke cytokineproducerende CD4⁺ T-cellen in vitro één jaar na seroconversie geanalyseerd. Ook in deze studie werden geen

significant voorspellende waarden van hiv-specifieke CD4⁺ T-cellen op de snelheid van aidsontwikkeling gevonden.²⁴ De aanwezigheid van hiv-specifieke CD4⁺ T-cellen in het begin van een hiv-infectie lijkt daarom niet te beschermen tegen ziekteprogressie. Hoewel een gebrek aan CD4⁺ T-celhelp over het algemeen wordt gezien als een van de belangrijkste veroorzakers van het gebrek aan controle over het virus, is daar dus eigenlijk nauwelijks bewijs voor. Behandeling met HAART in het begin van de acute fase van de infectie, die de CD4⁺-T-celrespons zou sparen, lijkt daarom niet bij te dragen aan een verbeterde immunrespons.

Conclusie

Ontwikkeling van aids is een complex proces, waarin zowel virus- als gastheerfactoren een rol spelen. De hiv-specifieke CD8⁺-T-celrespons die tijdens acute infectie wordt geïnduceerd lijkt een belangrijke rol te spelen in de onderdrukking van het virus en daarmee de snelheid van ziekteprogressie. Er is geen bewijs dat de aanwezigheid van functionele hiv-specifieke CD4⁺ T-cellen in het begin van een infectie een beschermend effect heeft op het ziekteverloop. Het virale setpoint dat tijdens acute infectie voor een groot deel door de CD8⁺-T-celrespons wordt bepaald, beïnvloedt wel het behoud van functionele hiv-specifieke CD4⁺ T-cellen, alsmede

Aanwijzingen voor de praktijk

1. HAART, waarmee hiv onderdrukt wordt, blijft de belangrijkste therapie om de schadelijke gevolgen van hoge virusreproductie en continue activatie van het immuunsysteem te voorkomen. Frequentie analyse van zowel virologische als immunologische factoren is noodzakelijk voor een optimaal therapiebeleid.
2. Aangezien de aanwezigheid van functionele CD4⁺ T-cellen gericht tegen hiv in het begin van een hiv-infectie niet voorspellend is voor de ziekteprogressie, vervalt de noodzaak om hiv-infectie direct tijdens de acute fase te behandelen. Behandeling met HAART dient pas te starten als de hiv-RNA-load te hoog is om het verlies van CD4⁺ T-cellen te voorkomen.
3. Met immunosuppressie als belangrijkste determinant voor ziekteprogressie zou de reductie van deze chronische activatie een van de nieuwe mogelijkheden van hiv-behandeling kunnen zijn. Klinische studies naar het effect van immunosuppressiva lijken veelbelovend, hoewel eventuele negatieve langetermijneffecten niet kunnen worden uitgesloten.
4. Indien het virale setpoint in belangrijke mate wordt bepaald door de effectiviteit van de CD8⁺-T-celrespons, dan zou een effectief vaccin een sterke CD8⁺-T-celrespons moeten induceren tegen geconserveerde hiv-epitopen, waarvan bekend is dat het virus ze niet kan muteren zonder ernstig activiteitsverlies.
5. Het is nog onduidelijk of een effectieve hiv-specifieke CD4⁺-T-celrespons nodig is om een optimale CD8⁺-T-celrespons te onderhouden.

het niveau van immunosuppressie van T-cellen tijdens chronische infectie.

Een belangrijke oorzaak voor het CD4⁺-T-celverlies tijdens een hiv-infectie is dus het virale setpoint. Het niveau van chronische immunosuppressie van T-cellen blijkt echter een nog betere voorspeller voor de snelheid van ziekteprogressie en CD4⁺-T-celverlies dan het virale setpoint. Niet alleen het virale setpoint, maar ook individuele verschillen in de neiging tot immunosuppressie van T-cellen, bepaalt daarmee de snelheid van ziekteprogressie.

Chronische immunosuppressie van T-cellen kan leiden tot verlies van naïeve CD4⁺ en CD8⁺ T-cellen, die door de continue activatie geheugencellen worden, en tot veroudering en verlies van functionele geheugen CD8⁺ T-cellen, die door de continue activatie uitgeput raken. Verminderde controle door hiv-specifieke CD8⁺ T-cellen zal leiden tot verhoogde virale reproductie, wat resulteert in het verlies van functionele hiv-specifieke CD4⁺ T-cellen. Samen leidt dit tot de progressieve achteruitgang van het afweersysteem die kenmerkend is voor hiv-infectie (zie *Figuur 2* op pagina 97).

Referenties

1. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Okamoto Y, et al. HIV preferentially infects HIV-specific CD4⁺ T cells. *Nature* 2002;417:95-8.
2. Kalams SA, Buchbinder SP, Rosenberg ES, Billingsley JM, Colbert DS, Jones NG, et al. Association between virus-specific cytotoxic T-lymphocyte and helper responses in Human Immunodeficiency Virus type-1 infection. *J Virol* 1999;73:6715-20.
3. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, Butini L, Montroni M, Fox CH, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993;362:355-8.
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. Meynard L, Otto SA, Jonker RR, Mijster MJ, Keet RP, Miedema F. Programmed death of T cells in HIV-1 infection. *Science* 1992;257:217-9.
6. Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, Gage EA, Massey JM, Haynes BF, et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature* 1998;396:690-5.

7. Hazenberg MD, Otto SA, Cohen Stuart JW, Verschuren MC, Borleffs JC, Boucher CA, et al. Increased cell division but not thymic dysfunction rapidly affects the TREC content of the naive T cell population in HIV-1 infection. *Nat Med* 2000;6:1036-42.
8. Hazenberg MD, Cohen 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 anti-retroviral therapy. *Blood* 2000;95:249-55.
9. 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.
10. Giorgi JV, Hultin LE, McKeating 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.
11. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;373:123-6.
12. Tesselaar K, Arens R, Van Schijndel GM, Baars PA, Van der Valk MA, Borst J, et al. Lethal T cell immunodeficiency induced by chronic costimulation via CD27-CD70 interactions. *Nat Immunol* 2003;4:49-54.
13. Hazenberg MD, Otto SA, Wit FW, Lange JM, Hamann D, Miedema F. Discordant responses during antiretroviral therapy: role of immune activation and T cell redistribution rather than true CD4 T cell loss. *AIDS* 2002;16:1287-9.
14. Silvestri G, Sodora DL, Koup RA, Paiardini M, O'Neil SP, McClure HM, et al. Nonpathogenic SIV infection of sooty mangabeys is characterized by limited bystander immunopathology despite chronic high-level viremia. *Immunity* 2003;18:441-52.
15. Carrington M, O'Brien SJ. The influence of HLA genotype on AIDS. *Annu Rev Med* 2003;54:535-51.
16. Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, Sasseville VG, Simon MA, Lifton MA, et al. Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8+ lymphocytes. *Science* 1999;283:857-60.
17. Kostense S, Ogg GS, Manting EH, Gillespie G, Joling J, Vandenberghe K, et al. High viral burden in the presence of major HIV-specific CD8(+) T cell expansions: evidence for impaired CTL effector function. *Eur J Immunol* 2001;31:677-86.
18. Balla-Jhagjhoorsingh SS, Koopman G, Mooij P, Haaksma TG, Teeuwse VJ, Bontrop RE, et al. Conserved CTL epitopes shared between HIV-infected human long-term survivors and chimpanzees. *J Immunol* 1999;162:2308-14.
19. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, Boswell SL, Sax PE, Kalams SA, et al. Vigorous HIV-1 specific CD4+ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997;278:1447-50.
20. Boaz MJ, Waters A, Murad S, Easterbrook PJ, Vyakarnam A. Presence of HIV-1 Gag-specific IFN-gamma+IL-2+ and CD28+IL-2+ CD4 T cell responses is associated with nonprogression in HIV-1 infection. *J Immunol* 2002;169:6376-85.
21. Lyasere C, Tilton JC, Johnson AJ, Younes S, Yassine-Diab B, Sekaly RP, et al. Diminished proliferation of human immunodeficiency virus-specific CD4+ T cells is associated with diminished interleukin-2 (IL-2) production and is recovered by exogenous IL-2. *J Virol* 2003;77:10900-9.
22. McNeil AC, Shupert WL, Lyasere CA, Hallahan CW, Mican JA, Davey RT, et al. High-level HIV-1 viremia suppresses viral antigen-specific CD4(+) T cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:13878-83.
23. Jansen CA, Piriou E, De Cuyper IM, Van Dort K, Lange JM, Miedema F, et al. Long-term HAART in chronic HIV-1 infection: evidence for reconstitution of antiviral immunity. *Antivir Ther* 2006;11:105-16.
24. Jansen CA, De Cuyper IM, Hooibrink B, Van der Bij AK, Van Baarle D, Miedema F. Prognostic value of HIV-1 Gag-specific CD4+ T-cell responses for progression to AIDS analyzed in a prospective cohort study. *Blood* 2006;107:1427-33.
25. Jansen CA, Van Baarle D, Miedema F. HIV-specific CD4+ T cells and viremia: who's in control. *Trends Immunol* 2006;27:119-24.

Ontvangen 3 februari 2006, geaccepteerd 10 mei 2006.

Correspondentieadres

Mw. dr. D. van Baarle, onderzoeker
 Prof. dr. F. Miedema, hoogleraar Immunologie
 Mw. dr. J.A.M. Borghans, onderzoeker

Universitair Medisch Centrum Utrecht
 Afdeling Immunologie, KC02-085.2
 Postbus 85090
 3508 AB Utrecht
 Tel.: 030 250 39 46
 E-mailadres: d.vanbaarle@umcutrecht.nl

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
 Financiële ondersteuning: de beschreven studies zijn financieel ondersteund door het Aids Fonds.