Лекция 10

Нарушения защитных свойств иммунной системы

Неспособность высшего организма противостоять инфекции

Избегание патогеном действия иммунной системы

Иммунодефициты

Первичные (врожденные)

Вторичные (приобретенные)

Антигенные варианты позволяют патогенам избежать иммунологического надзора.

Внеклеточные патогены, устраняемые обычно с помощью АТ к поверхностным АГ.

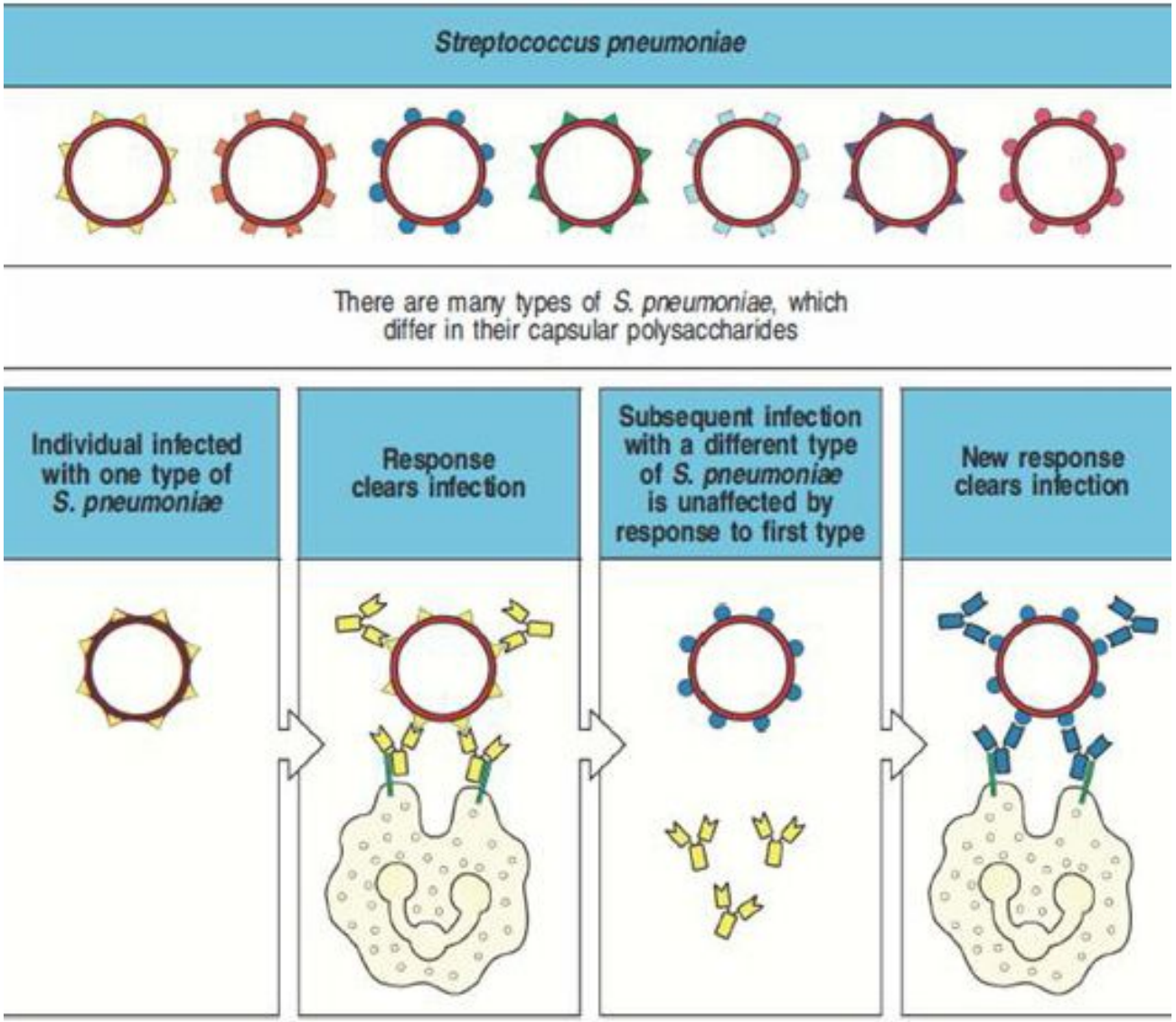
1. Многие инфекционные агенты существуют в нескольких антигенных вариантах.

Streptococcus pneumoniae – 84 серотипа = 84 варианта полисахаридной капсулы, каждый из которых распознается своим специфическим АТ. Будут вызывать заболевание у одного и того же организма при повторной инфекции отличающимся серотипом бактерии.

2. Антигенный дрейф и антигенная смена = Antigenic drift and antigenic shift - вирусы

3. Запрограммированные перестройки в ДНК патогена - *Trypanosoma brucei*

Множественные антигенные варианты полисахаридной капсулы *Streptococcus pneumoniae* позволяют бактерии вызывать повторную инфекцию у уже переболевшего индивидуума



Антигенный дрейф (antigenic drift) и антигенный шифт/сдвиг (antigenic shift) у вируса гриппа

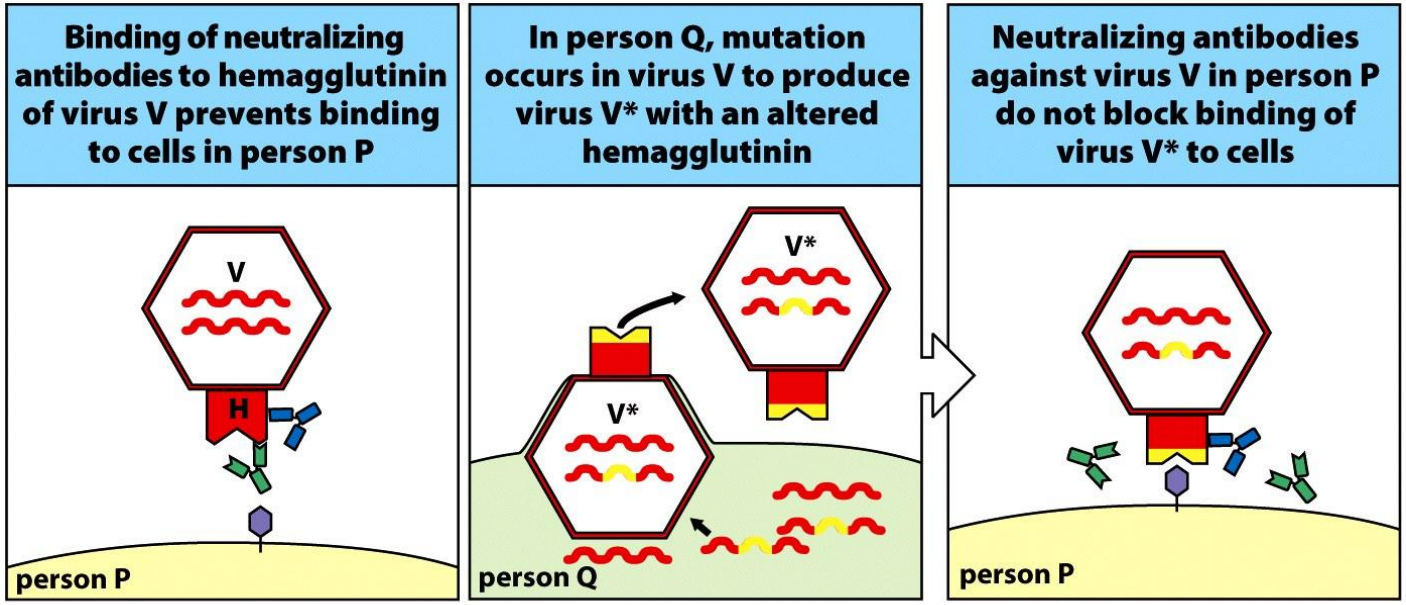


Figure 11.2 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

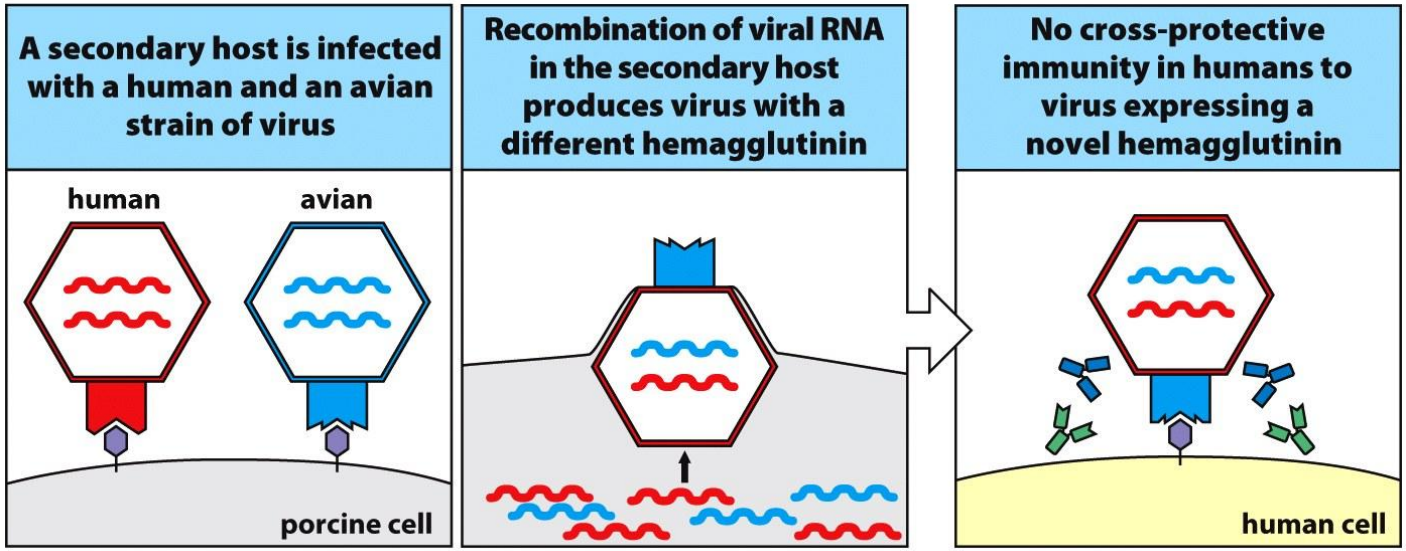


Figure 11.3 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Antigenic drift
антигенный дрейф

Точечные мутации в генах оболочечных белков гемагглютинина (H) и нейраминидазы (N), эпидемии средней силы – за счет перекрестно реагирующих АТ и Т-клеток памяти

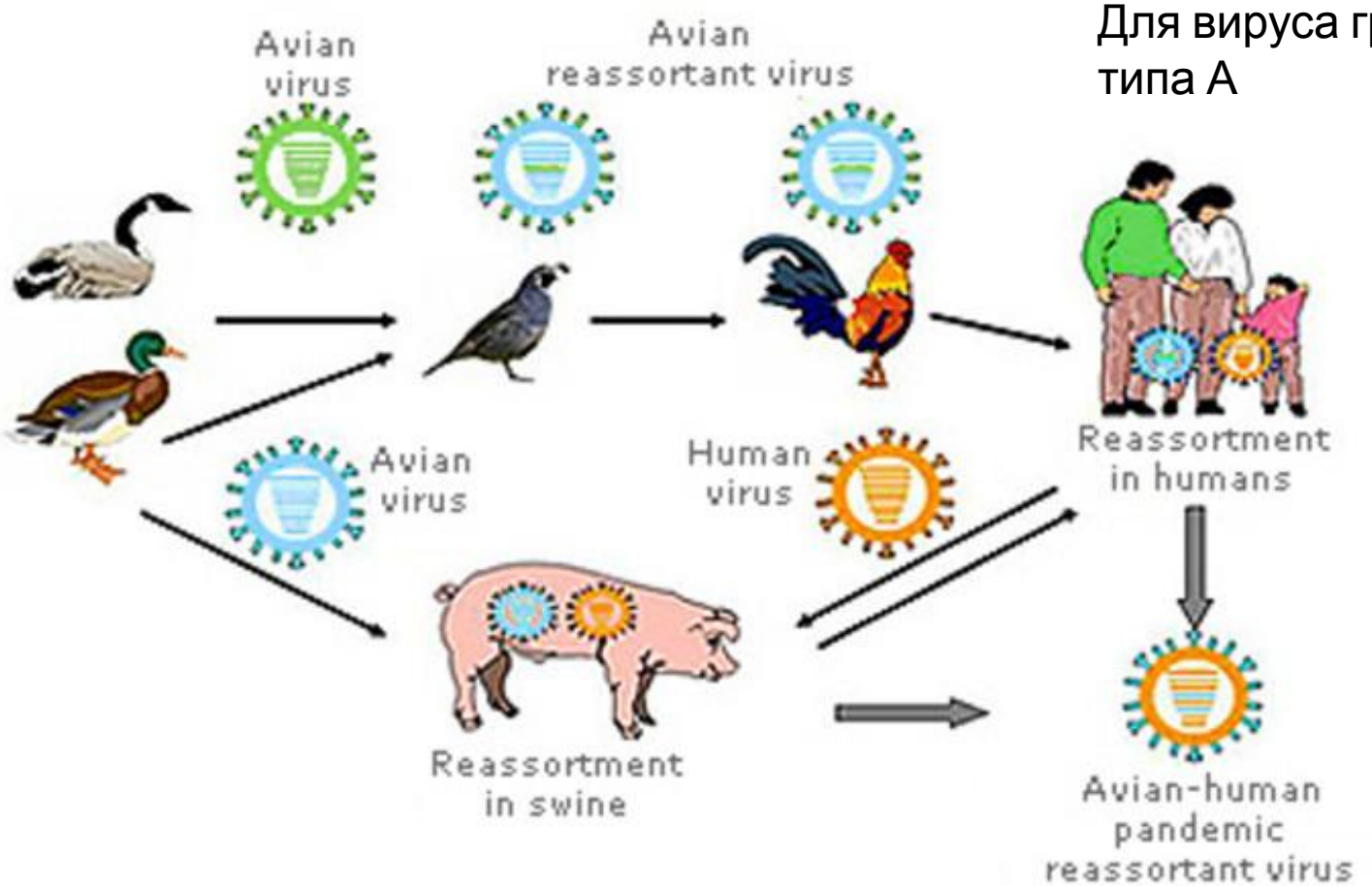
Antigenic shift

Рекомбинация РНК (их 8 штук в геноме) вируса гриппа человека и животного (птицы) , большие изменения в H и N

пандемия !

Generation of a Pandemic Influenza Strain

Для вируса гриппа типа А



Source: CDC | Influenza Division, Centers for Disease Control and Prevention. Modified from Emergence of H5N1 influenza virus and control options. (Emerging Infectious Diseases ▪ www.cdc.gov/eid ▪ Vol. 12, No. 1, January 2006)

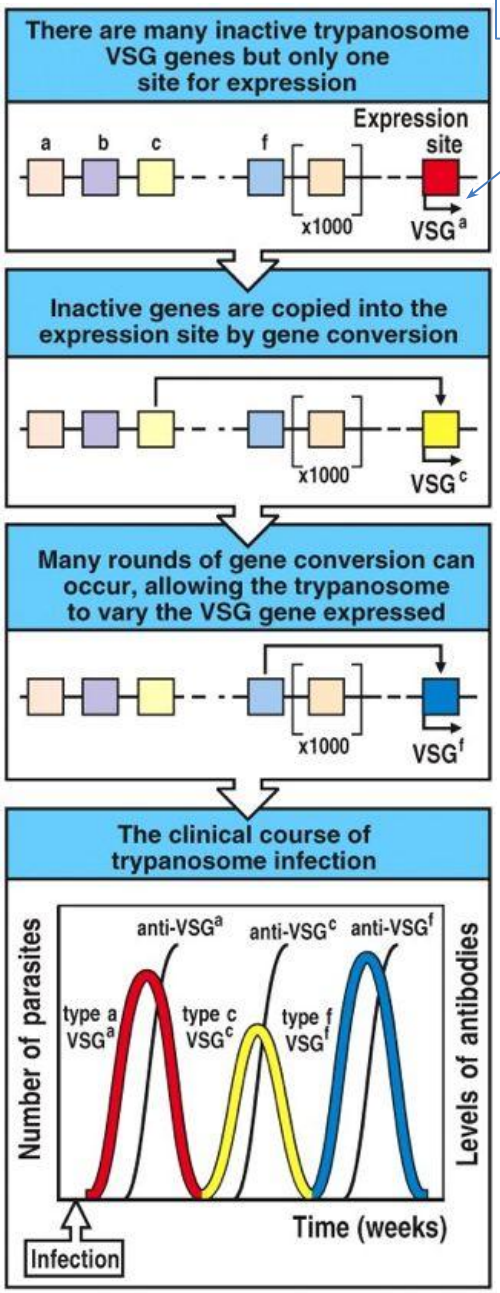
Антигенный шифт вызывает резкие изменения вируса и приводит к пандемии в популяции хозяина

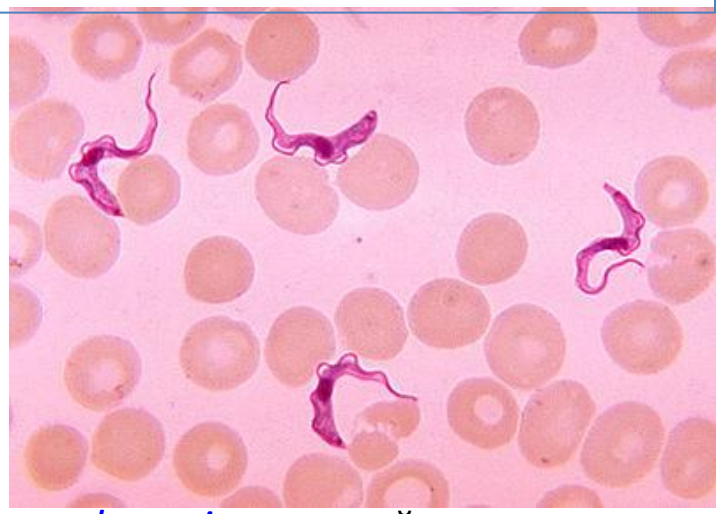
Смена подтипов вируса гриппа А и связанные с ней пандемии и эпидемии человека

Годы	Подтип	Тяжесть эпидемии	
1889-1890	H2N8[a]	Тяжелая пандемия	
1900-1903	H3N8[a]	Умеренная эпидемия	«испанка»
1918-1919	H1N1 (ранее HswNl)	Тяжелая пандемия	
1933-1935	H1N1 (ранее H0N1)	Легкая эпидемия	Азиатский грипп
1946-1947	H1N1	Легкая эпидемия	
1957-1958	H2N2	Тяжелая пандемия	
1968-1969	H3N2	Умеренная пандемия	
1977—1978[в]	H1N1	Умеренная пандемия	

Запрограммированные перестройки в ДНК патогена

несколько сайтов транскрипции,работает один





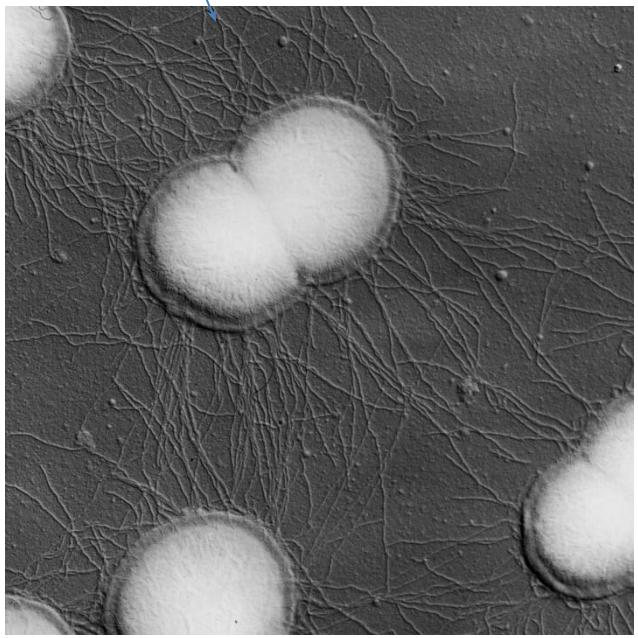
Trypanosoma brucei , простейшее, переносчик – муха цеце, у человека – в крови, результат – сонная болезнь, покрыт одним типом гликопротеина - variant-specific glycoprotein VSG, вызывает наработку АТ, эффективных против паразита.

Но: 1000 генов для VSG в геноме, один ген экспрессируется в каждый момент времени, переключение экспрессии VSG (частота 0.1% на клеточное деление) - генная конверсия, идет спонтанно – новый ген в активном сайте экспрессии (или активация нового сайта экспрессии)– появление нового антигена - запаздывание иммунной системы с ответом – болезнь иммунных комплексов, проходит гематоэнцефалический барьер, кома как конечный результат заболевания

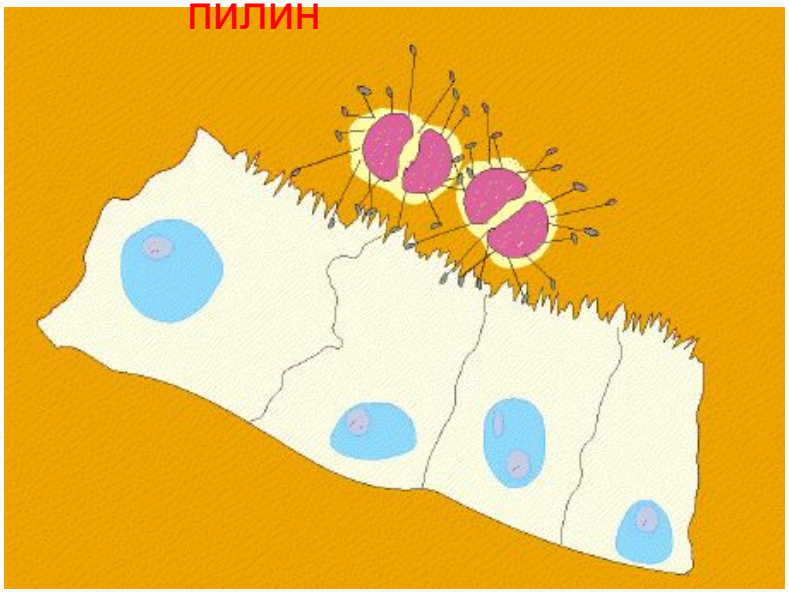
Трипаносома всегда на шаг впереди иммунного ответа!

Запрограммированные перестройки в ДНК патогена в бактериях

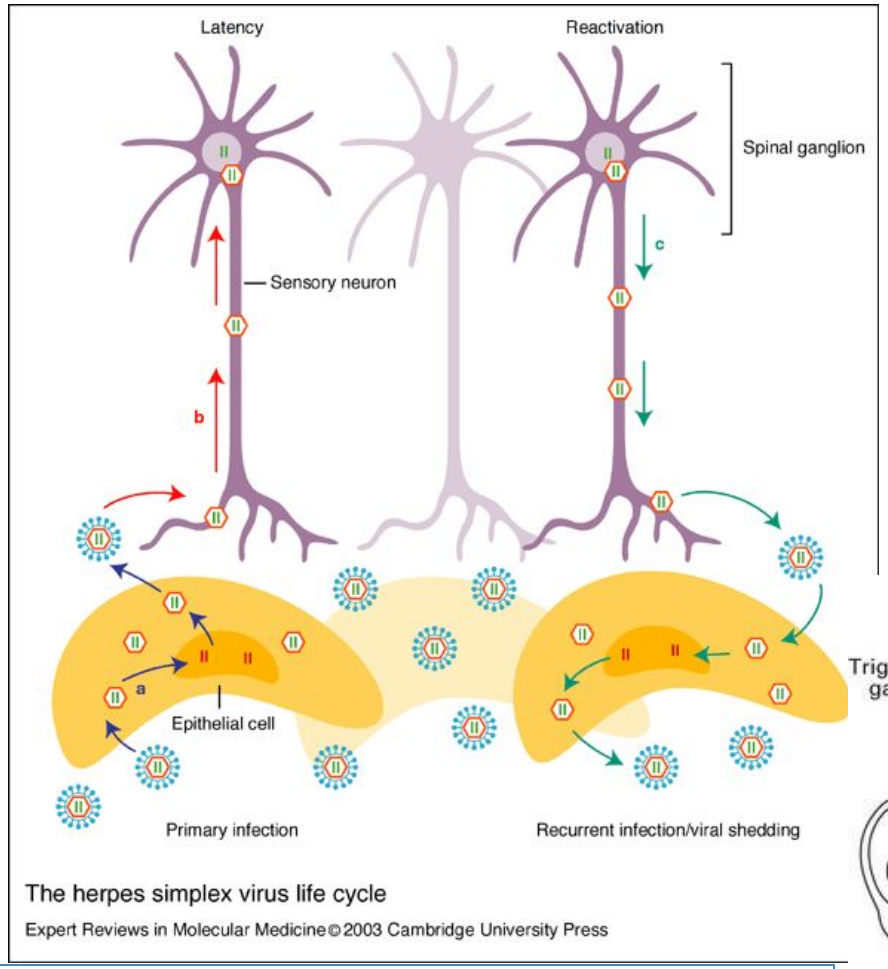
Бактерии имеют **адгезины,** позволяющие им или просто присоединяться к клетке (*Neisseria gonorrhoeae,* белок адгезии - пилин) , или проникать внутрь клетки (*Salmonella sp.*). IgG и IgA антитела к адгезинам могут блокировать адгезию и препятствовать колонизации бактериями поверхности клеток.
НО: у обоих видов несколько вариантов гена флагеллина (*Salmonella typhimurium)* или пилина *(N. gonorrhoeae),* но активен только один ген, перестройка ДНК – новый варианты под контролем промотора – имеющиеся антитела уже не блокируют адгезию.



IgA – анти-пилин



Некоторые вирусы могут «исчезать» из видимости иммунной системы в латентный период - персистируют *in vivo* и не реплицируются. Herpes simplex virus/ Herpes zoster



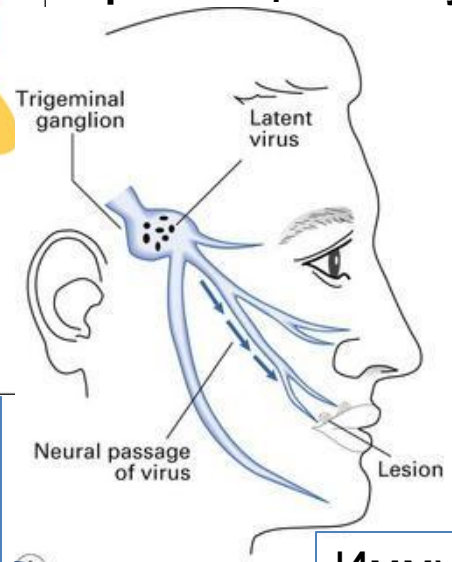
The herpes simplex virus life cycle

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2003 Cambridge University Press

Репликация вируса – появление в инфицированной клетке вирусных белков – выставление на поверхности в комплексе с MHCI – опознавание CD8+ Т-клеткой.

Нет репликации (латентный период) – нет опознавания иммунной системой, нет болезни. При первичной инфекции HSV– почти эффективный иммунный ответ, но часть вирионов «уходит» по тройничному нерву в ганглий –латентный период – провокация - «спуск» по аксону в эпителий

Herpes simplex virus - HSV



1. **В нейронах HSV слабо реплицируется - мало вирусных пептидов.**
2. Низкий уровень экспрессии MHCI в нейронах.

Иммунная система «не видит» HSV в нейронах и не

На самом деле, в нервных ганглиях с персистирующим HSV есть CD8+ Т-клетки и CD68+ макрофаги, повышен уровень экспрессии цитокинов IFN-γ и TNF-α, с подавляющей репликацию HSV активностью.

⇩

Хронический воспалительный процесс в ганглиях с латентным HSV.
Но без повреждения нервных клеток!

⇩

CD8+ Т клетки контролируют низкий уровень репликации вируса в нейронах через секрецию цитокинов

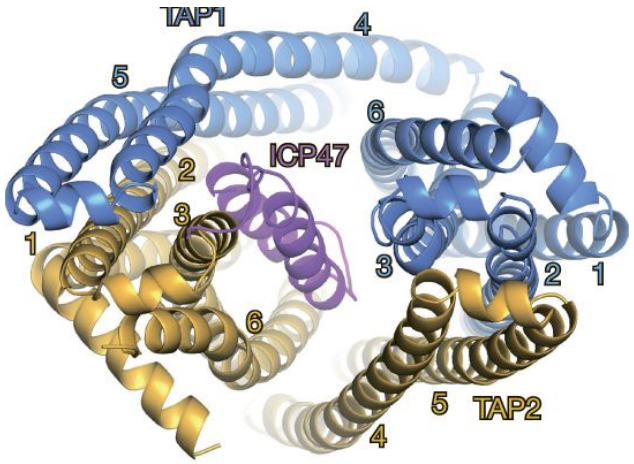
Иммуносупрессиия ⇨ реактивация вируса

Каковы молекулярные механизмы избегания вирусом HSV нормального иммунного ответа в клетках эпителия?

M. L. Oldham, R.K. Hite, A. Steffen, E. Damko, Z. Li, T. Walz & J. Chen, *Nature*. 2016

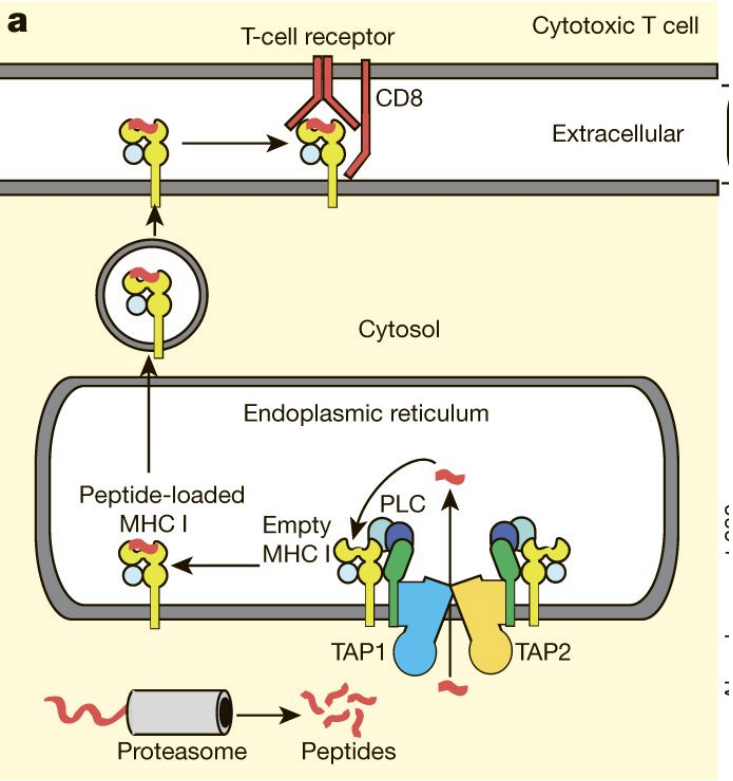
-Небольшой белок (88 а.к.) вируса герпеса ICP47 связывается с белком-транспортером TAP и предотвращает перемещение пептидов из цитозоля в ЭПР.

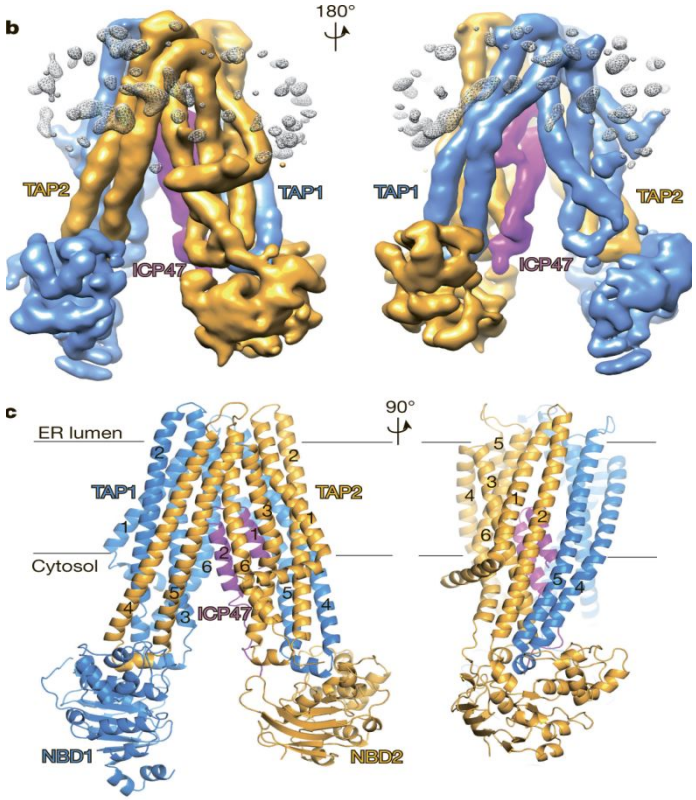
-



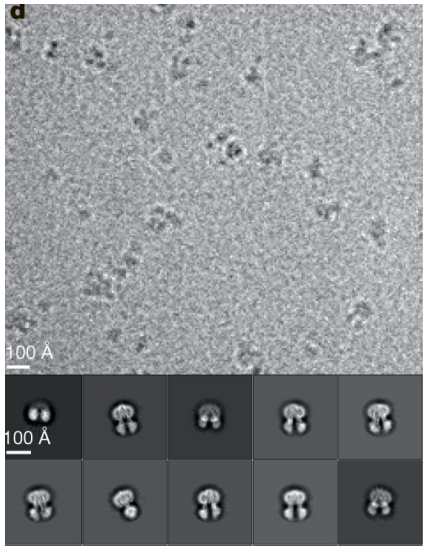
ICP47 с высокой аффинностью (больше, чем у других пептидов) связывается с TAP со стороны цитозоля, с его центром связывания и «затыкает» его.

«Пустые» молекулы MHCI остаются в ЭПР, презентация вирусных пептидов нарушается





Комплексы TAP-ICP47



ICP47 в виде шпильки связывается с активным центром TAP и стабилизирует его в одном неактивном, «открытом» в цитозоль положении. TAP не может изменить конформацию и связать другие пептиды. TAP не может транспортировать ICP47 в цитозоль как другие пептиды из-за его большого размера (88 а.к.).

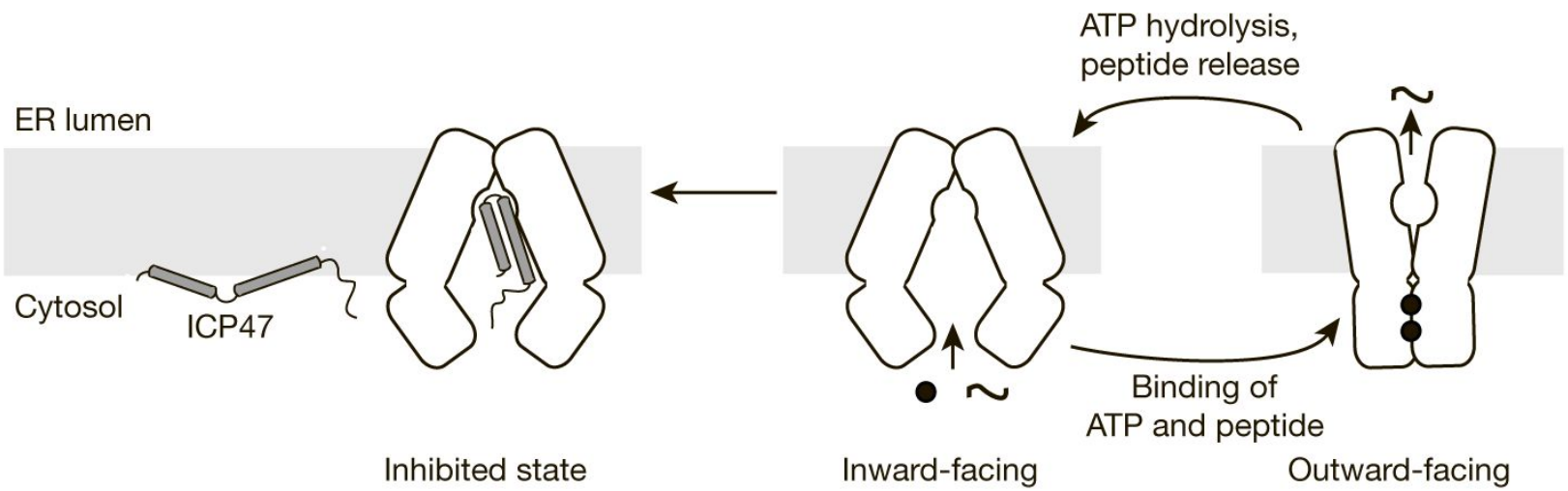


Table 1. Immune evasion strategies employed by HSV.

Viral protein	Effect	Mechanism	References
Inhibition of IFN and cytokine signalling and IFN function			
ICP0	Enhanced resistance to IFN	Modification of IRF3 and IRF7 activation	[70-74]
ICP27	Decreased IFN and cytokine expression	Reduces IRF3 and NF-κB activation	[27]
Us3	Decreased ISG expression (Mx) and reduced IRF3 activation	*n.d.*	[79]
vhs	Inhibition of IFN-α/β production	Potentially because of reduced IRF7 activation	[80-82]
vhs	Inhibition of JAK/STAT signalling	Induction of SOCS3, repression of STAT1 activation	[82,83]
ICP27	Inhibition of IFN signalling	Decreased STAT1 activation and translocation to the nucleus	[78]
vhs	Suppression of proinflammatory cytokines, IFNs, and chemokines	*n.d.*	[84]
ICP34.5	Suppression of antiviral genes	Inhibition of IRF3 activation via interaction with TBK1	[85]
ICP34.5	Inhibition of PKR and PERK activity	Reverses the PKR and PERK-induced phosphorylation of eIF2α	[61,62,86]
Us11	Inhibition of dsRNA-dependent and PACT-mediated activation of PKR	Binds to dsRNA Binds to PKR	[63] [64]
Us11	Inhibition of 2'-5' OAS	Binding to dsRNA (dsRNA binding domain of Us11 essential)	[67]
2'-5'A analog	Inhibition of the 2'-5' OAS/ RNAse L system	2'-5' A analogue	[69]
ICP0	Inhibition of RNAseL-independent rRNA degradation	*n.d.*	[68]

Вирус HSV имеет 1000 и 1 способ избегания иммунного ответа со стороны организма

Table 1. *Cont.*

Inhibition of host gene expression			
ICP0	Inhibition of TLR-induced JNK and NF-κB activation	Recruitment of USP7 binding to TRAF6 and IKKγ	[87]
ICP27	Inhibition of splicing	Interacts with spliceosome components	[88-90]
ICP27	Reduction of mRNA stability	*n.d.*	[91]
VP16 and vhs	RNA degradation	*n.d.*	[92]
ICP0	Cell cycle arrest and disturbed cellular gene expression	Upregulation of p53-responsive genes.	[93]
Unknown	Inhibition of NFAT activation	*n.d.*	[94]
Inhibition of apoptosis			
ICP4	Inhibition of apoptosis	*n.d.*	[95]
gJ	Inhibition of apoptosis	Inhibition of caspase activation	[96]
ICP27	Inhibition of apoptosis	*n.d.*	[97]
ICP34.5	Inhibition of apoptosis	Inhibition of PKR activity	[62]
	Inhibition of CTL-induced cell death (apoptosis)	Downregulation of cell surface Fas ligand	[98,99]
Inhibition of autophagy and anti-microbial proteins			
ICP0 and ICP0	Inhibition of SLPI	*n.d.*	[100]
ICP34.5	Inhibition of autophagy	Targeting of Beclin-1	[66]

Inhibition of complement, antigen presentation and APC function			
gC	Inhibition of complement	Binds to complement factor C3	[101,102]
gE/gI complex	Blocking of Fc-mediated activities, including complement activation and ADCC	Binds to Fc domain of IgG	[103]
vhs	Inhibition of DC maturation and reduced cytokine production	*n.d.*	[104,105]
ICP47	Inhibition of antigen presentation by MHC I	Interferes with TAP1/TAP2	[106-108]
vhs	Inhibition of antigen presentation by MHC I and MHC II	Interferes with MHC I transport. Reduces levels of MHC II	[109-111]
gB	Inhibition of MHC II-mediated antigen presentation	Inhibited expression of invariant chain and interacts with HLA-DR and HLA-DM	[112]

Epstein-Barr virus EBV

Инфицирует В-клетки через CD21 и MHCII.

Первичная инфекция – или бессимптомно или инфекционный мононуклеоз. Большая часть вирусных белков (более 70) экспрессируется. CD8+ Т-клеточный иммунный ответ, CTL убивают инфицированные В-клетки

Латентная инфекция - В-клетки памяти (редко делятся), вирус не реплицируется, экспрессируется небольшая часть вирусных генов. EBNA-1 (Epstein-Barr Nuclear Antigen) взаимодействует с протеосомой, блокирует ее и предотвращает деградацию и презентацию собственных белков. Опухолевая трансформация В-клеток человека *in vitro*. Спонтанная опухолевая трансформация инфицированных EBV В клеток in vivo → лимфома Беркита (подавлена экспрессия транспортеров TAP1/TAP2- подавлена презентация пептидов молекулами MHCI – CD8 CTL «не видят» опухолевые клетки)

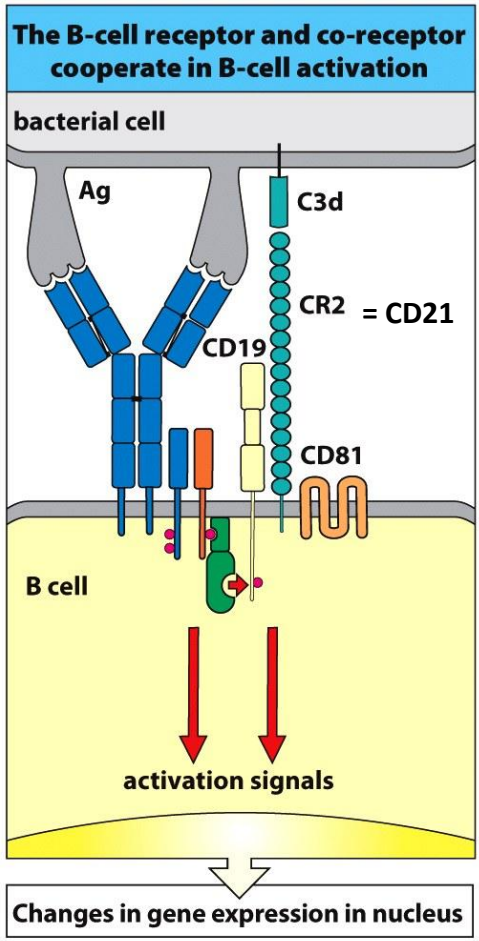
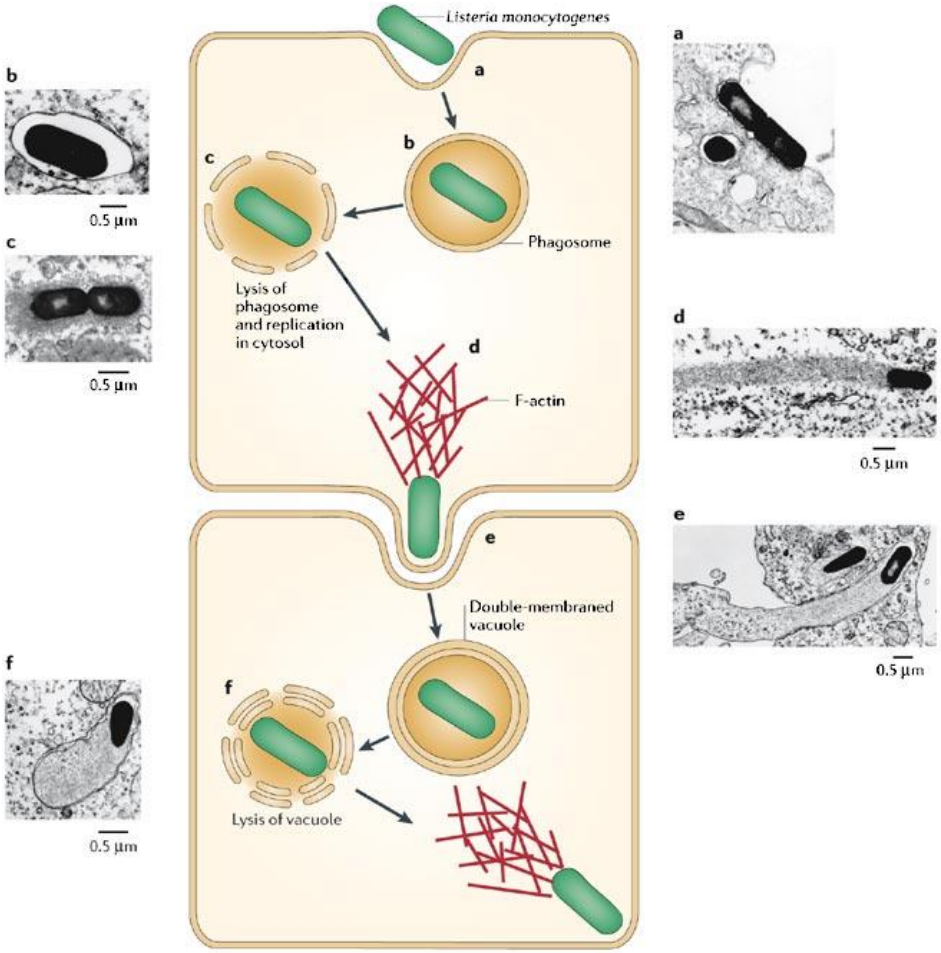


Figure 9.5 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 200

Некоторые патогены устойчивы к защитным механизмам хозяина или используют его в своих собственных целях

Micobacterium tuberculosis – захватываются макрофагами, но мешают слиянию фагосомы с лизосомой. Нужна помощь T_H1.
Toxoplasma gondii – вырабатывает свои собственные везикулы, которые отделяют ее от содержимого клетки-хозяина



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

Listeria monocytogenes – внутриклеточная бактерия, в макрофагах ускользает из фагосомы в цитоплазму, размножается и передается напрямую в цитоплазму соседней клетки, похищая из цитоскелета и используя нити актина, т.о. избегает межклеточного пространства и воздействия антител. Но CTLs могут убивать инфицированные клетки. Болезнь - листериоз

Врожденные иммунодефициты (более 100) –дефекты в генах, участвующих в контроле иммунного ответа

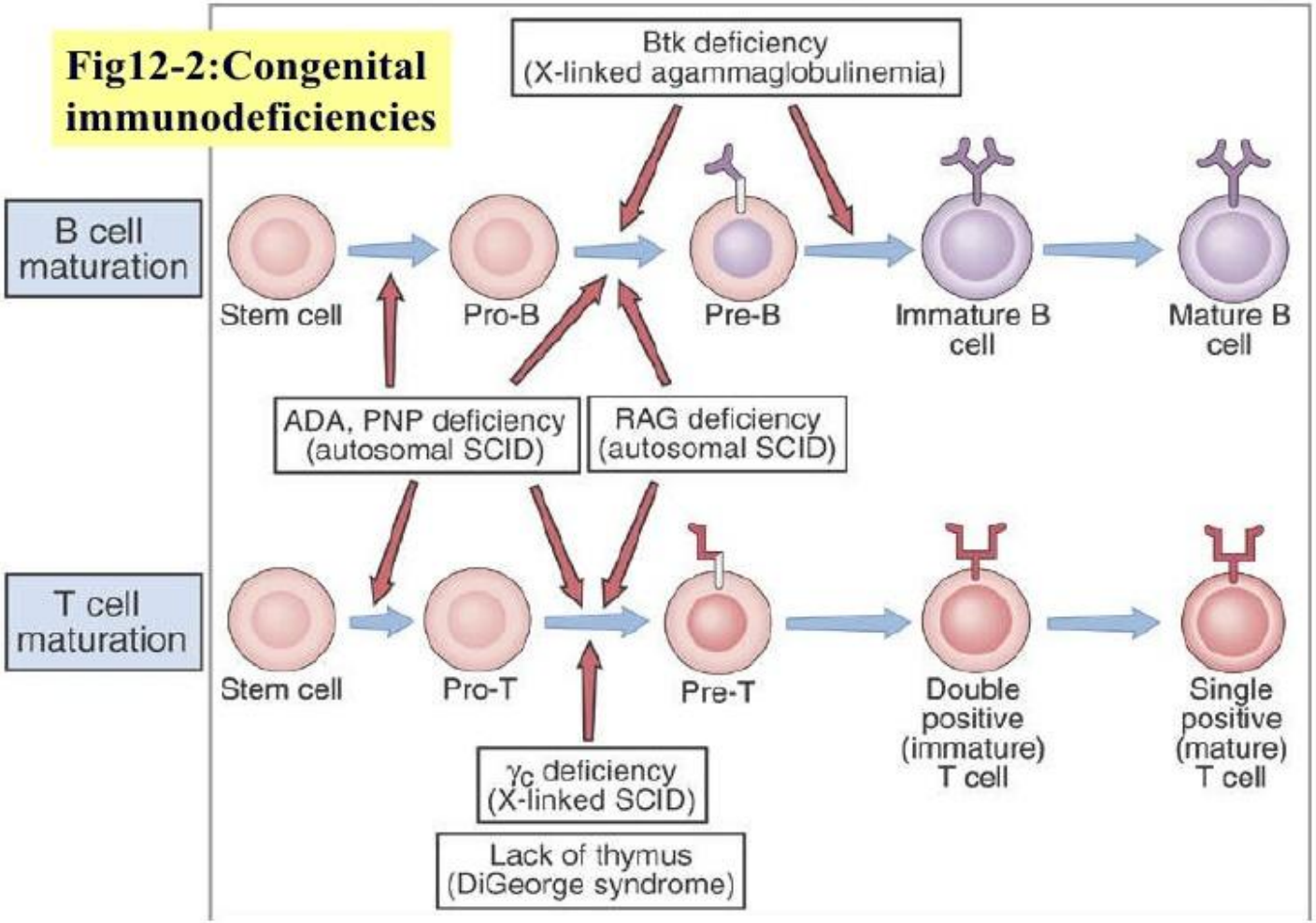
Общая особенность - в истории болезни частые инфекции начиная с очень раннего возраста

Бактериальные – страдает антительный ответ, комплемент
Вирусные – Т-клеточный ответ.

Врожденный и приобретенный иммунный ответ.

Возможность изучить молекулярную иммунологию человека. Лечение – пересадка костного мозга или редактирование генома стволовых клеток.

Дефекты в развитии Т- и В-клеток, вызывающие иммунодефициты.
Дефекты Т-клеток – самые тяжелые



Много сцепленных с Х-хромосомой – страдают мальчики

SCID – severe combined immunodeficiency, м.б. обусловлен мутациями в разных генах
X-linked SCID (XSCID) – мутация в гене гамма-цепи, общей для рецепторов к IL-2, IL-4, IL-7, IL-9,IL-15, IL-21, нарушение развития Т- и NK клеток, “bubble boy disease”, количество (но не функция) В-клеток - нормальное
RAG дефицит – *RAG1/RAG2* гены, нет *V(D)J* -рекомбиназы, нет *V(D)J*– перестроек, нет В- и Т-клеток, количество NK- нормальное – мыши SCID
Btk дефицит – нет тирозин-киназы, опосредующий сигналинг от pre-BCR – нет созревания В-клеток,

Синдром приобретенного иммунодефицита СПИД/AIDS

подавление иммунного ответа, вызванное инфекцией HIV (human immunodeficiency virus)

1981 – первое сообщение. Сейчас -35 млн. больных, каждый год заражается более 2 млн.

Причина смерти: оппортунистические инфекции, саркома Капоши, В-клеточная лимфома - как результат почти полной элиминации CD4+ клеток

Инфекционный агент у человека – ВИЧ /**HIV-1 and HIV-2**

у макаки - **SIV**

У человека – от шимпанзе?

Две стадии – острая инфекция

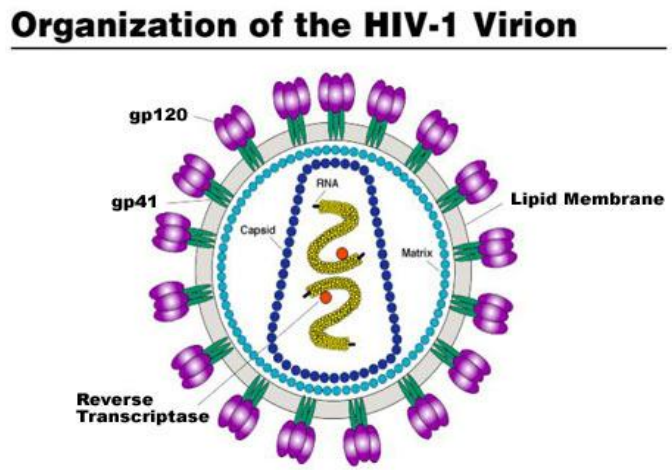
- хроническая инфекция

Пути попадания HIV в организм человека:

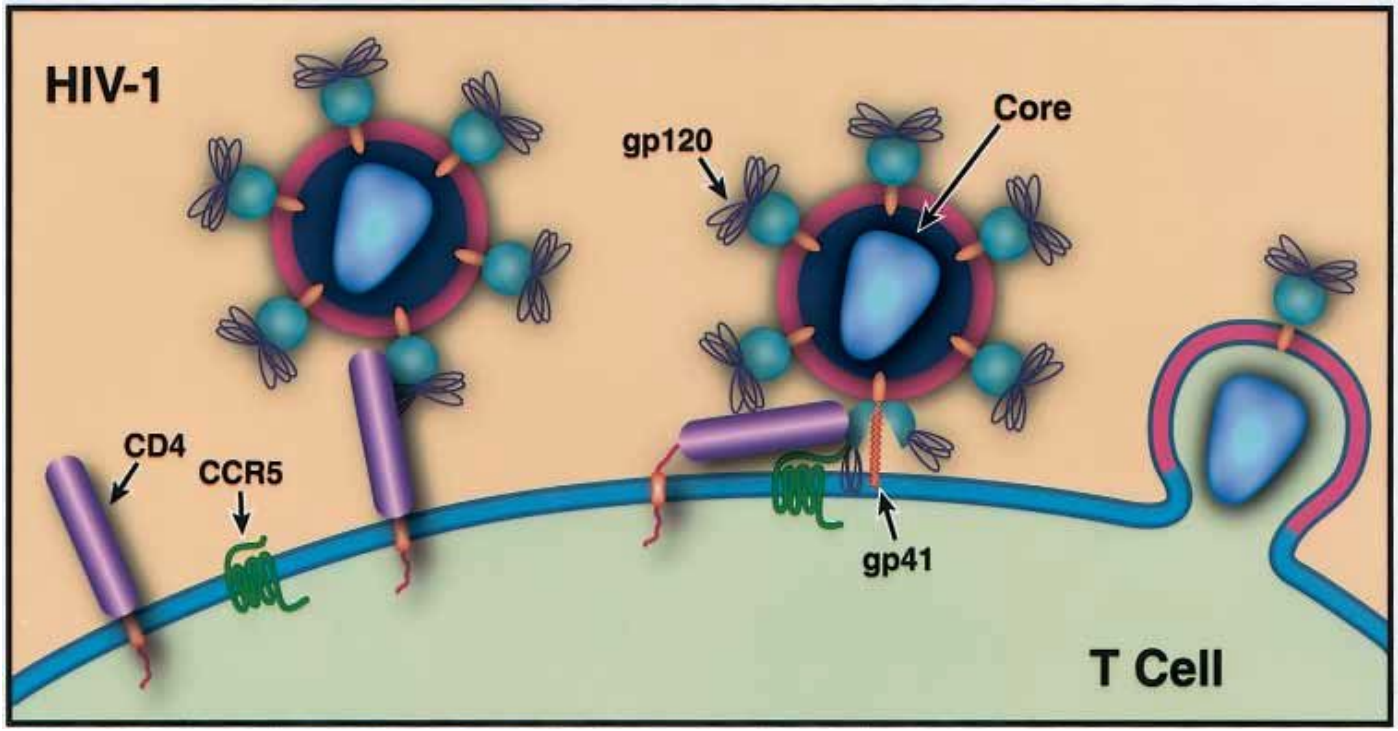
1. Через слизистую половых путей – основной путь
2. С кровью (через шприц б/у, при переливании крови и т.д.)
3. От инфицированной матери к ребенку при рождении или с грудным молоком (частота - 11%-60%)

+ при проведении диагностических процедур

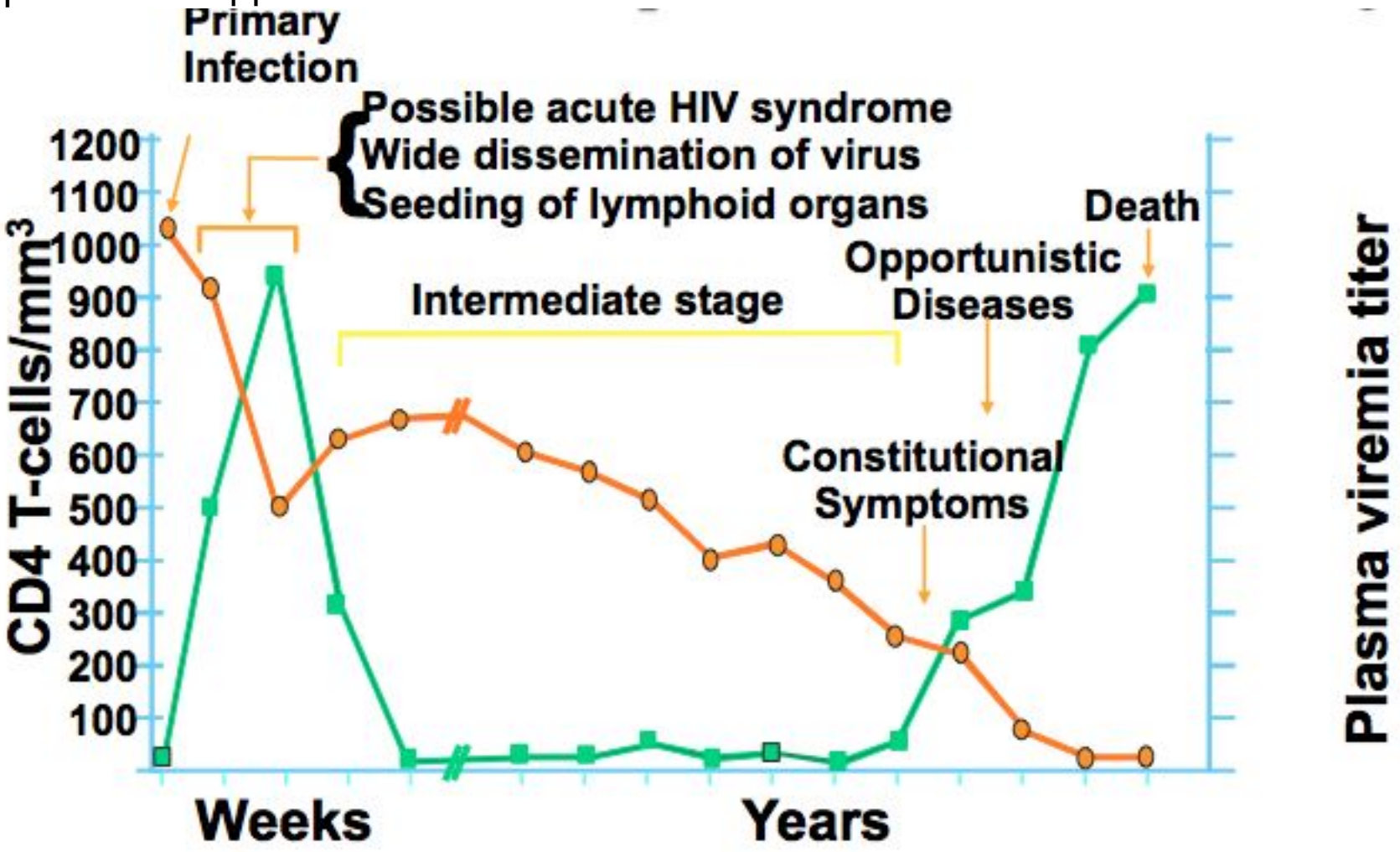
Не ясно, как вирус проходит эпителиальный барьер, нужно большое количество контактов, при физическом повреждении или при инфекциях прохождение облегчается. Начинается с одной вирусной частицы, которая высоко эффективно заражает CD4+ Т-лимфоцит в слизистой через рецептор CD4 и хемокиновый ко-рецептор **CCR5 (CXCR4),** который экспрессируется в основном на CD4+ Т-клетках памяти, макрофагах и дендритных клетках. Далее – размножение в клетках лимфоузла и распротранение с кровью по всему организму. Потомство этой частицы может заражать лимфоидные и миелоидные клетки с одинаковой эффективностью. Делеция по ***CCR5*** (1% людей европейского происхождения в США) – почти полное отсутствие заражения. Заражение – через Т-лимофиты, макрофаги, дендритные клетки.



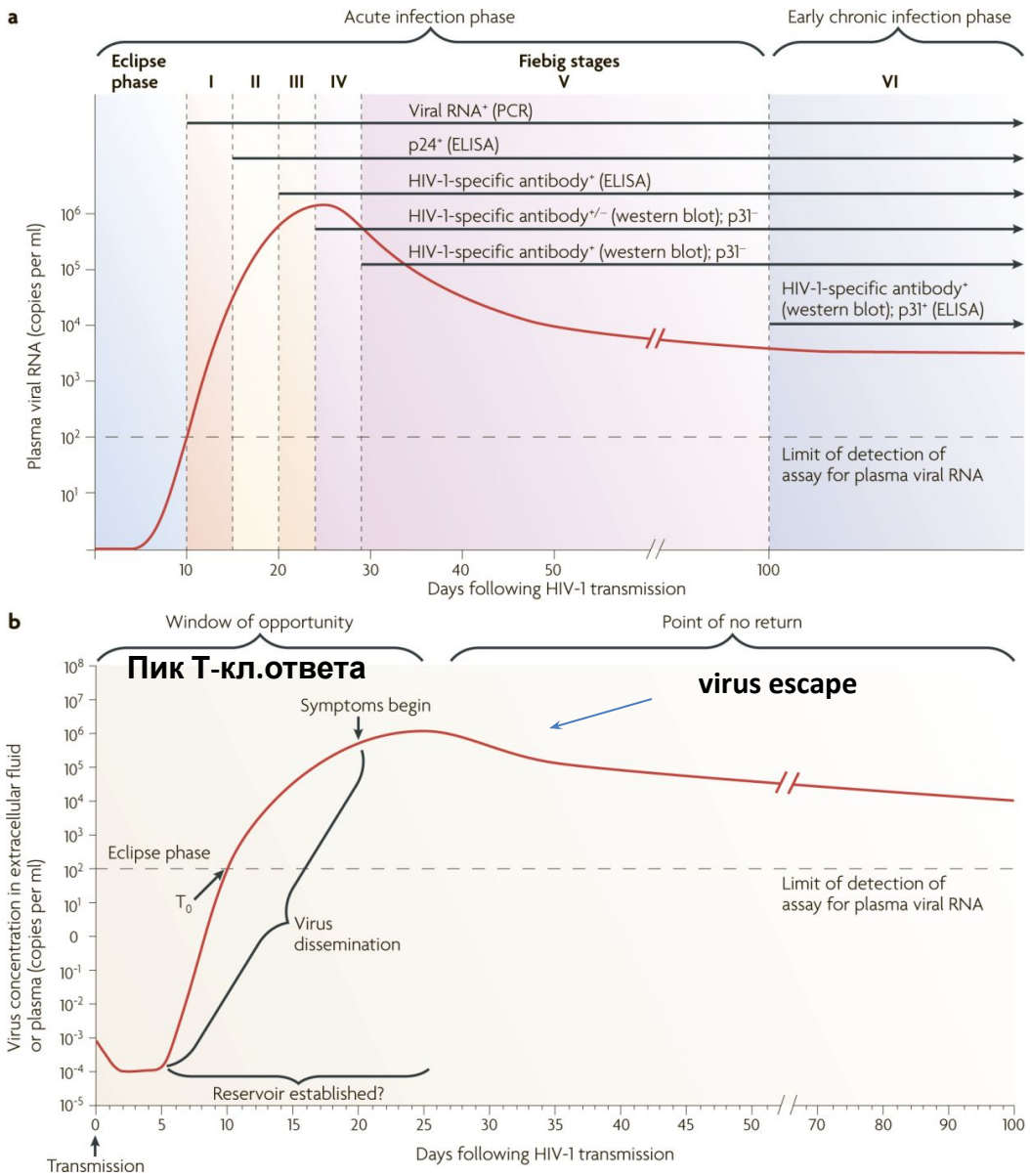
HIV – ретровирус, подгруппа лентивирусов (лат. Lentus – медленный) HIV проникает в Т-клетки человека через CD4-рецептор и свой оболочечный белок gp120. Хемокиновые рецепторы **CCR5** (чаще) и **CXCR4** на клетках человека используются HIV для заражения как ко-рецепторы. Оболочечный белок gp41 - слияние вирусной оболочки с мембраной клетки-хозяина. **CCR5** –тропный вирус заражает CD4+ Т-клетки памяти и макрофаги всегда при первом заражении, **CXCR4** –CD4+ Т-клетки памяти, наивные CD4+ Т-клетки, макрофаги



Вирус HIV заражает CD4+ Т-клетки. Элиминация CD4+ Т-клеток (цитопатический эффект вируса, апоптоз, CD8+ Т-клетки) – основная причина СПИДа.



Острая и хроническая фаза ВИЧ-инфекции

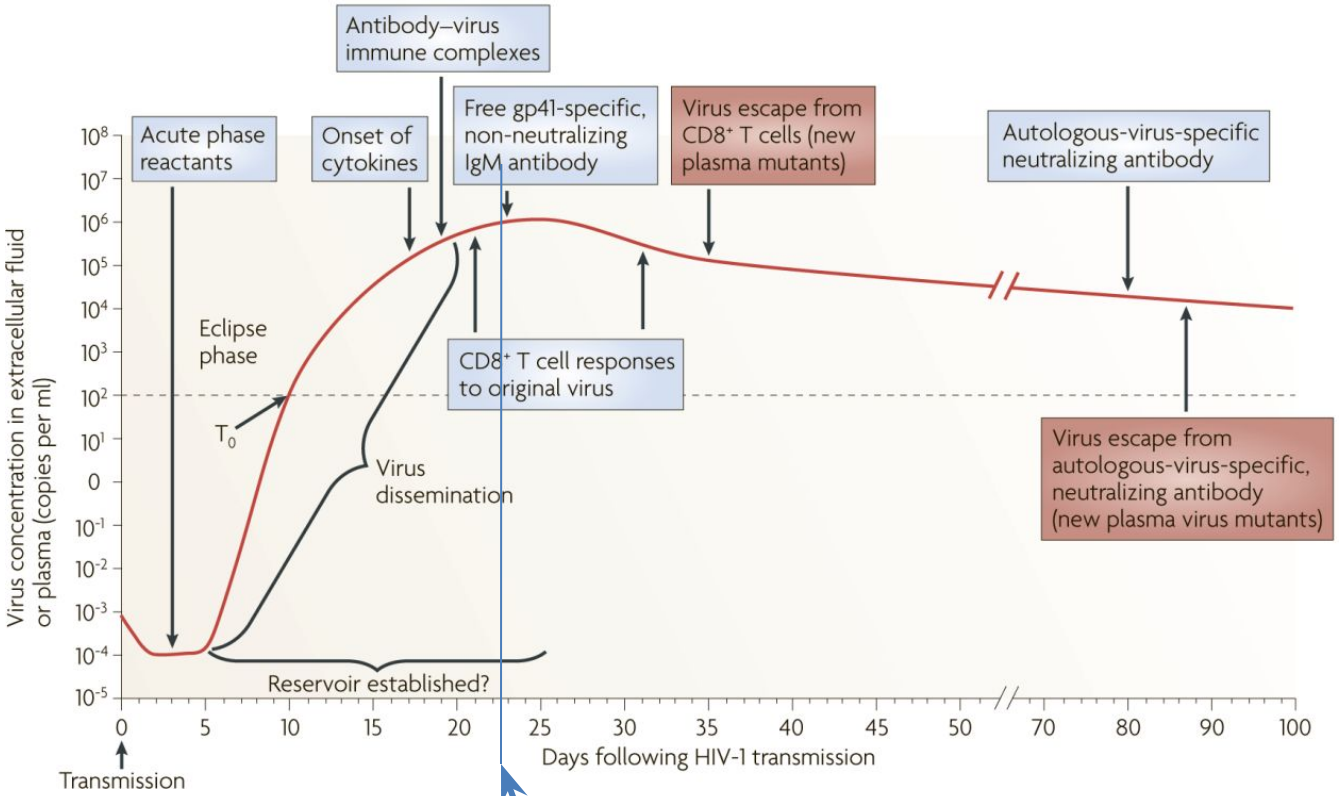


Темная фаза – вирус не детектируется в плазме крови (ниже 10^2 в.ч./мл)

Пик виремии – вирус и зараженные клетки доходят до лимфоузлов, где встречают активированные CD4+CCR5+ Т-клетки. Помогают в распространении вируса дендритные клетки через DC-SIGN рецептор и В-клетки через CR2 (CD21). Вирус быстро реплицируется в активированных Т-клетках и доходит до GALT - основной резервуар ВИЧ. Виремия – до 10^6 в.ч./мл. Количество CD4+ в крови очень низкое, затем нормализуется, в GALT – остается низким. Активация адаптивного иммунного ответа, сопровождается ранним и активным апоптозом Т- и В-клеток. **CD8+ Т-**клеточный ответ – функционально нормальный в острой фазе инфекции, позволяет снизить вирусную нагрузку, **но функционально истощенный** – в хронической фазе.

Антигенный дрейф и, как следствие, смена иммунодоминантного эпитопа – основная причина ускользания вируса HIV от иммунного надзора и хронизации заболевания

Естественный иммунный ответ слишком мал и наступает слишком поздно, чтобы элиминировать HIV – из-за потери CD4+ Т-клеток



Первые нейтрализующие антитела возникают 12 недель спустя начала инфекции, ограничены по спектру эпитопов – реагируют только с определенными штаммами и позволяют вирусу «ускользать» от иммунного ответа. Широко нейтрализующие антитела, реагирующие со многими штаммами, редки и возникают после 20-30 месяцев в хронической стадии инфекции, в результате соматического гипермутагенеза V-генов ИГ в зародышевых центрах, реагируют также с собственными АГ. Медленно развивается Т-зависимый В-клеточный ответ (функция CD4 Т-клеток нарушена, толерантность В-клеток к собственным АГ, массивный В-клеточный апоптоз и потеря 50% зародышевых центров в GALT в острую фазу инфекции).

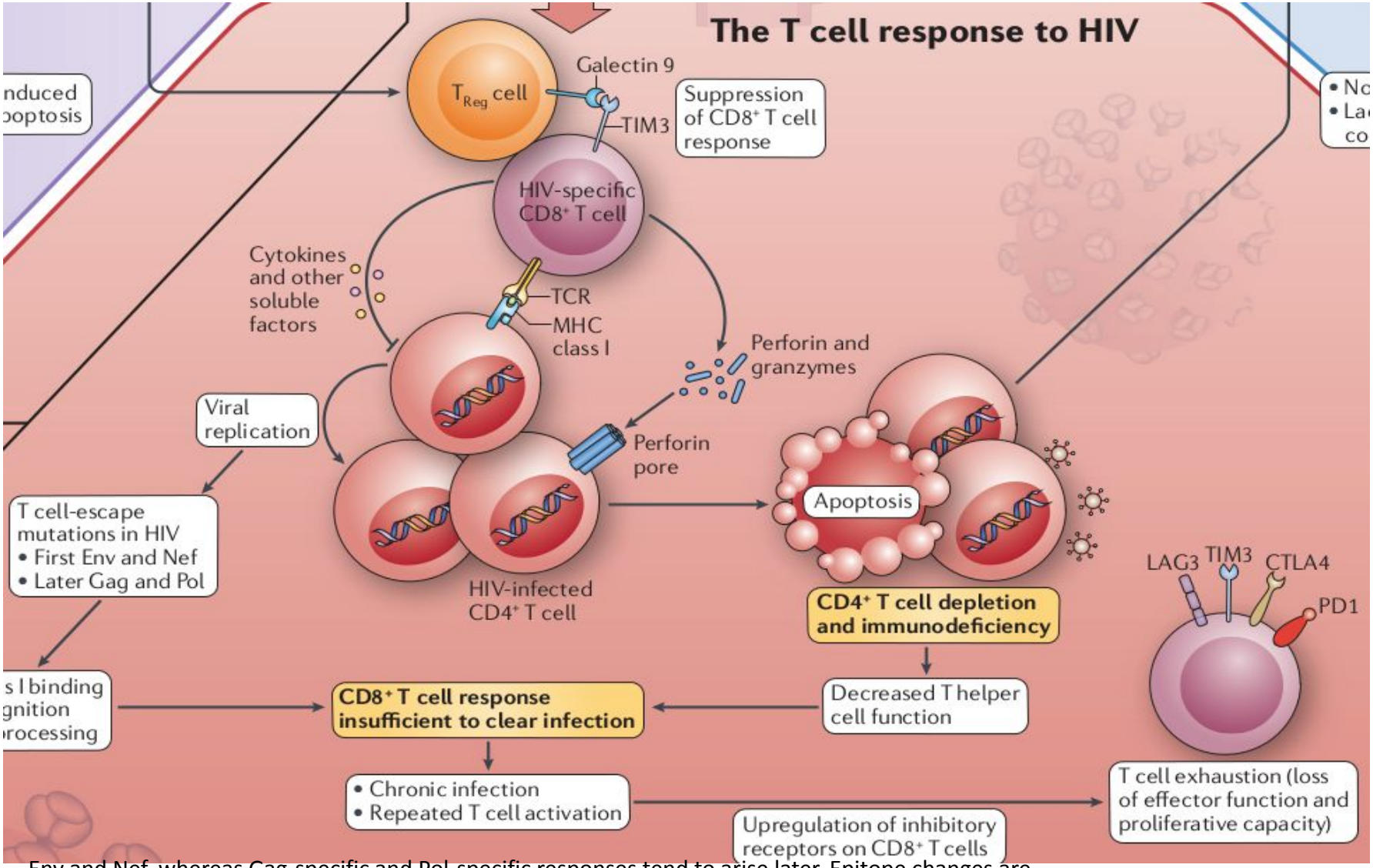
Здесь должна работать вакцина, предотвращая элиминацию CD4+ Т-клеток и хроническую активацию всей иммунной системы

Вакцина против ВИЧ должна обеспечивать присутствие **широко нейтрализующих антител** в плазме и слизистых

Антигенный дрейф и функциональное истощение CTLs – основные причины неспособности иммунной системы человека элиминировать ВИЧ

~ через 30 дней вирус-специфические ЦТЛ

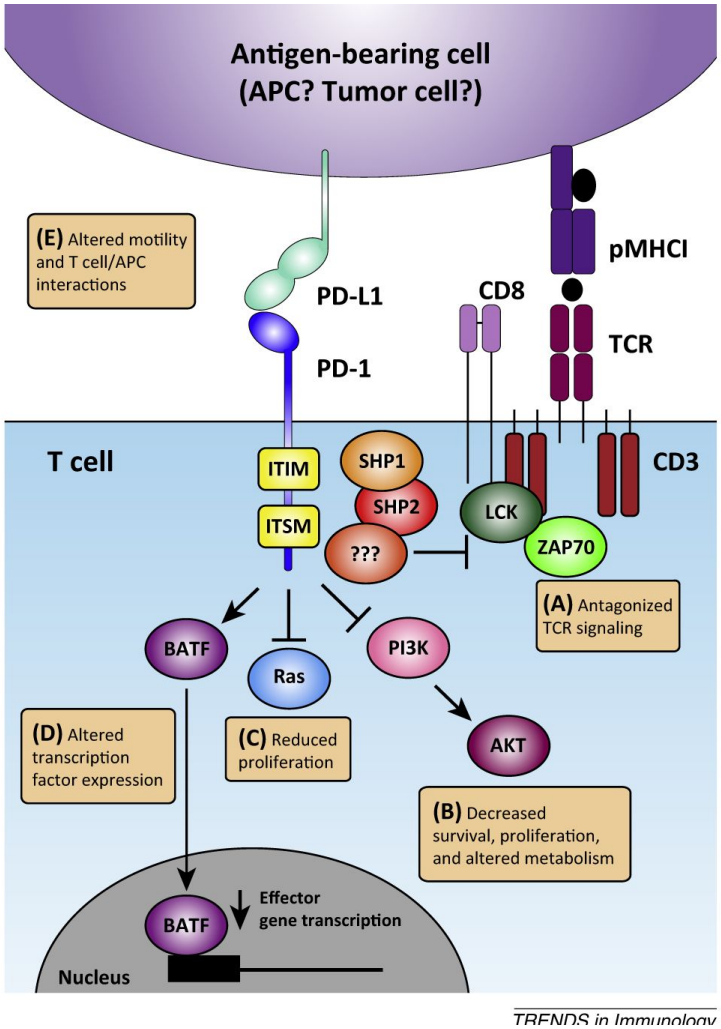
Хроническая фаза HIV-инфекции



Env and Nef, whereas Gag-specific and Pol-specific responses tend to arise later. Epitope changes are rapidly optimized for the fittest variants and occur through three main mechanisms: mutations that affect HLA allele binding; mutations that affect TCR recognition; and mutations that affect epitope processing, which can also occur in sequences flanking the actual T cell epitope.

Хроническая фаза ВИЧ-инфекции

Результат хронической антигенной стимуляции CD8+ Т-клеток и, как следствие, повышенной экспрессии ингибирующих рецепторов – PD-1, TIM-3, CTLA-4, LAG-3. Функциональное истощение CD8+ клеток, неспособность размножаться и выполнять свои цитотоксические функции (снижено содержание перфорина и гранзима В в цитолитических гранулах, снижена продукция IL-2 и IFN-γ). Одна из причин неспособности иммунной системы элиминировать вирус из организма. Функциональное истощение не является необратимым.



PD1 - №1 в функциональном истощении Т-клеток, основной регулятор. ITIM-содержащий рецептор, экспрессия всегда повышается при активации Т-клеток, после взаимодействия TCR с лигандом, в нормальных условиях – для ограничения «сверх-активации» и поддержания толерантности к «своим» антигенам. Механизм истощения через PD1 наиболее вероятный – рекрутирует фосфатазы и подавляет сигналинг через TCR.

Блокирование сигнального пути PD1-PD-L1 с помощью антител восстанавливает эффекторные функции Т-клеток и уменьшает вирусную нагрузку и опухолевую нагрузку.
Анти-PD1 антитела в 2014 - больше в иммунотерапии опухолей.

Около 1% ВИЧ-зараженных – **«элит-контроллеры»** или «элит-нон-прогрессоры» или «элит-супрессоры».
Без ретровирусной терапии – вирусная нагрузка не выше 100в.ч./мл в течение долгого времени. СПИД не развивается, уровень CD4+ клеток нормальный.
Связь с определенными аллелями МНС I. Причины не ясны.

HlA alleles HlA-B*5701, HlA-B*5703, HlA-B*5801 HlA-B27 and HlA-B51 ассоциированы с хорошим контролем ВИЧ-инфекции и медленным развитием СПИД.

TABLE 1

POTENTIAL MECHANISMS OF VIRAL SUPPRESSION IN HIV CONTROLLERS

Mechanism	Results of studies in HIV controllers	References
Viral factors (attenuated virus)		
Gene deletion	Deletion of a key regulatory gene, e.g. Nef (Sidney cohort).	[18]
Mutations	Viral strains with mutations decreasing viral replicative capacity, located in particular in conserved regions of Gag.	[14, 17–20]
Decreased susceptibility of target cells to HIV		
Reduced viral entry	Genetic polymorphisms in the CCR5 co-receptor are enriched in HIV controllers.	[7, 23, 24]
Intracellular factors inhibiting viral replication	Decreased susceptibility of CD4 T cells to HIV infection	[28, 29]
	Upregulation of the tumor suppressor gene p21 may inhibit viral replication in CD4 T cells	[28]
Decreased cell death	Inactivation of the FOXO3a pathway renders memory CD4 T cells less susceptible to programmed cell death (apoptosis).	[32]
Innate immunity		
NK cell function	Specific NK receptors in conjunction with protective HLA	[35, 36]
	Class I alleles increase the likelihood to achieve controller status.	[37]
	Better NK functionality in HIV controllers.	[38]
	Stronger Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC).	
Dendritic cell function	Higher frequencies of plasmacytoid dendritic cells (pDCs).	[39]
	Better antigen-presenting properties of myeloid dendritic cells (mDCs).	[41]
CD4 T cell subpopulations		
Memory CD4 T cell compartment	Better preservation of the central memory CD4 T cell compartment in HIV controllers	[47–49].
	Maintained capacity to produce IL-2	[41; 42; 43]
	Maintained capacity to respond to IL-7	[53, 54]
	Maintained capacity to produce IL-21	[68–70]
Regulatory T cells	Lower Treg frequencies in lymphoid tissue of controllers.	[87]
	Contradictory data on Treg frequency in the blood.	[85]
	Lower expression of the immunoregulatory molecule CD39 on Treg in controllers.	
Th17 CD4 T cells	Maintained balance between Th17 and Treg in controllers, whereas the Th17/Treg ratio decreases with HIV disease progression	[89, 90]

TABLE 2

POTENTIAL MECHANISMS IN HIV CONTROLLERS -ADAPTIVE IMMUNITY

Mechanism	Results of studies in HIV controllers	References
Adaptive immunity		
HIV-specific CD4 T cells	Association of some HLA Class II alleles with lower viral loads reported in some reports. So far not confirmed in GWAS studies of HIV controllers.	[80, 82]
	Polyfunctional HIV-specific CD4 T cells, with secretion of multiple cytokines. Maintained magnitude of these responses in spite of low antigen load, in contrast to ART-treated subjects in whom HIV-specific CD4 T cell responses decrease on therapy. This has also been shown in mucosal tissue.	[24, 47, 48, 64, 65] [81]
	Greater production of IL-21 by HIV-specific CD4 T cells in HIV controllers	[69, 70, 134]
	Higher functional avidity and TCR binding affinity of HIV-specific CD4 T cells in HIV controllers	[72]
	Lower expression of CTLA-4, an important inhibitory molecule, on HIV-specific CD4 T cells of elite controllers	[6]
HIV-specific CD8 T cells	Strong genetic association of HIV controller status with specific HLA Class I alleles. Confirmed in multiple cohorts and by Genome-Wide Association (GWAS) studies.	[7, 8, 10]
	Difference in thymic selection of the TCR repertoire for protective alleles	[91]
	Unique properties of the epitope binding groove of protective HLA Class I alleles	[7]
	Escape mutations in CD8 T cell epitopes leading to reduced viral fitness	[92]
	Superior proliferative capacity	[94]
	Higher frequency of “polyfunctional” CTL producing multiple cytokines in both peripheral blood and tissues	[97] [119]
	Greater ability to produce cytotoxic proteins (e.g., perforin)	[94–96]
	Greater production of IL-21	[71]
	Superior capacity to suppress viral replication in vitro	[94, 98, 99]
	Preferential targeting of some viral proteins (e.g, Gag)	[24]
	Dominance of Gag-specific CTL responses in Gut-Associated Lymphoid Tissue (GALT)	[118]
	Higher functional avidity of HIV-specific CTL	[106, 107]
Humoral responses	Role currently unclear. Overall, HIV controllers have low titers of neutralizing antibodies. However, Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC), which can also be mediated by non-neutralizing antibodies, has been shown to be higher in HIV controllers in one study.	[38]

2008. Timothy Brown, also known as the «Berlin patient»

Настоящее:

Анти-ретровирусная терапия – 1. ингибиторы обратной транскриптазы и протеазы ВИЧ
2. блокаторы связывания gp120 с CCR5.

Перспективы:

1. Вакцина, направленная на наработку в **организме широко нейтрализующие АТ** (против gp120 - против домена, взаимодействующего с CD4).
2. Лечение уже заболевших – редактирование генома стволовых клеток