

AIDS 백신 개발 현황과 전망



목암생명공학연구소 박 송 용

1. AIDS 병원체

후천성 면역 결핍증(acquired immune deficiency syndrome; AIDS)이 알려진지 11년이 지났고, 그 병원체인 Human Immunodeficiency Virus(HIV)가 발견된지도 9년이 지났다(4, 15, 17). HIV는 lentivirus의 한 subfamily로 분류되었고, non-transforming, cytopathic retrovirus로 알려져 있다. Lentivirus는 숙주의 면역 체계를 피하여 서서히 감염을 일으키고, 긴 잠복기를 거친 후 면역 결핍증상을 일으킨다. 외막(envelope)으로 둘러싸인 바이러스 입자는 역전사효소(reverse transcriptase; RT)를 가지고 있으며, 9.5 kb의 단일연쇄상 RNA(single strand RNA)로 구성된 genome이 core 단백질에 둘러싸인 형태를 가지고 있다(19, 33)(그림 1). HIV가 세포에 감염되면 바이러스의 genomic RNA는 즉시 역전사 효소에 의해서 단일연쇄상 DNA(single strand DNA)로 전사된다. 숙주 세포의 DNA polymerase에 의하여 이 DNA에 상보되는 상대편 strand가 합성되어, 이중연쇄상 DNA(double strand DNA)로 이루어진 다음 provirus 형태로서 숙주 세포의 genomic DNA에 끼워들게 된다(7, 20, 33). 그리고 많은 세포에서 완전히 합성되지 않은 바이러스 DNA가 세포질에 남아 있는 현상이 관찰된다. 새로운 바이러스 복제와 세포 표면에 virus encoded genes의 발현은 숙주 세포가 분화를 시작하거나 복제를 일으킬 때 virus가 활성화 됨으로써 일어난다고 보인다(35). HIV는 Helper T-lymphocyte, macrophages, B lymphocyte의 일부, 중추 신경계의 Oligodendrocyte와 같이 표면에 CD4(OK T-4) 수용체를 나타내는 세포를 감염하는 것으로 보인다(12, 16, 21, 25,

27, 32). 감염된 바이러스는 수개월에서 수년간 잠복기를 가지고 있다.

AIDS 백신을 개발하는데 있어서 가장 중요한 부분은 면역원성을 나타내는 외막의 glycoprotein인데, 이 glycoprotein은 아미노산 서열상의 변이가 심해서 strain별로 차이가 많다(14). 여러 다른 지역에서 분리된 HIV의 핵산 염기 서열로부터 결정된 외막의 아미노산 조성 비교에서 20% 이상의 변이를 보이는 경우도 있다(2, 34). 항체와의 반응 측면을 고려해 본다면 특정 strain의 HIV에 감염된 사람 혈청이 다른 strain의 바이러스를 중화할 수 있는가의 여부에 대한 문제점이 제기된다. 재조합 기술로 생산되거나 혹은 cell culture를 이용하여, 배양 정제된 HIV로부터 준비된 외막 항원(envelope antigen)으로 면역한 동물 혈청은 때로는 아주 좁은 의미에서 동일한 바이러스 strain에서만 작용하고 있다. 또한 인체 retrovirus에 변이종이 존재한다는 인식은 다양한 항원성에 대한 문제를 더욱 복잡하게 만들고 있다.

서 아프리카나 유럽 등지의 AIDS 환자에서 분리한 사람 T-lymphotropic retrovirus인 HIV-2는 역시 면역 결핍증과 연관되어 있다(9, 10, 23). HIV-1과 HIV-2를 비교하여 보면 병원성에서는 공통적인 양상을 보이는데 반하여 유전적인 상동성(genetic homology)에서는 염기 서열상 50-60%의 유사성 밖에 나타내지 않았다(6). 더우기 HIV-1과 HIV-2의 외막 glycoprotein은 항원성에서 큰 차이를 나타낸다(3). HIV 항원의 빠른 변이에 대한 설명은 RNA가 역전사 효소에 의하여 DNA로 전환될 때 복제 기작의 낮은 신뢰성에 기인한 높은 돌연변이율과 그리고 외막의 돌연변이를 가진 바이러스를 수용하는 숙주

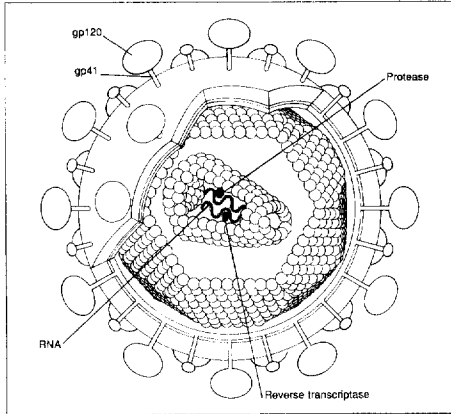


Fig. 1. Schematic diagram of the human immunodeficiency virus: HIV's coat consists of two linked proteins, gp 120 and gp 41. Two vital enzymes, reverse transcriptase and protease, are in the core with the genetic material.

세포의 수용체와 이숙주에 존재하는 항체간의 상관관계에 기인하는 것으로 보인다.

HIV 백신이 많은 과학자들의 노력에도 불구하고 아직도 개발되지 못하고 있는 이유는 현재 사용되고 있는 전통적인 백신과는 차이가 있기 때문이다. 전통적인 백신의 경우는 인체와 동물의 대부분의 바이러스성과 세균성 질병의 발생을 막기에 충분하다. 그것은 감염과 질병 개시 사이의 짧은 기간에도 면역계가 대응할 수 있으며, 또 이 반응이 놀랄만큼 유효하여 침입 병원체의 제거를 가져오기 때문이다. 전통적인 백신에 의한 질병 예방은 항체에 의한 항원의 중화반응 외에도, 옵소닌(opsonin) 항체, 항체 중계 세포독성(antibody dependent cell cytotoxicity; ADCC), complement-mediated cytolysis, cytotoxic T-lymphocytes(CTLs), interleukin 생산과 같은 다양한 방어 체계를 포함하고 있다(26).

그러나 HIV의 경우는 일단 감염이 되었으면 회복될 수 없으며, 인체의 면역계가 HIV 백신을 사용할 경우 이 바이러스를 효과적으로 제거할 수 있는가 하는 것에 대해 아직도 논쟁이 되고 있다. 따라서 효과적인 HIV 백신이 개발되기 위해서는 병원체의 침입에 대한 단순한 보호 차원 이상의 효과를 나타낼 수 있어야 한다. 즉 침입입구에서부터 바이러스 증식이 차단되어야 한다. 또한 이 바이러스의 감염 경로인 점막과 혈관경로를 통한 바이러스

감염과 이 바이러스의 전파가 주로 바이러스가 감염된 세포에 의해서 직접 비감염된 세포로 전파되고 있는 점을 고려해야 한다. 따라서 세포 유리 바이러스에 대해서만이 아니라 바이러스에 감염된 세포에까지 작용하면서, 오래 지속되는 면역반응이 나타날 수 있어야 한다(30).

2. AIDS 백신 개발 현황

AIDS의 병원체인 HIV가 발견된 후 AIDS의 백신에 대한 많은 실험과 논문들이 발표되었다. AIDS는 세계 대부분의 나라에 전파되어 있고, 특히 개발도상국에서는 많은 환자의 발생으로 심각한 사태에 직면하고 있으며(3), WHO에서는 금세기 말에는 전세계에 민연할 것을 경고하고 있다. 많은 나라에서 AIDS에 대한 교육을 실시하고, 이에 대한 경각심을 제고하고 있음에도 불구하고 AIDS의 전염은 더욱 확산되고 있는 실정이다. 이에 대해 가장 효과적인 해결방법으로 안전하고 효과적인 백신의 개발이 절실히 요구되고 있는 실정이다. 이런 긴급한 현실에도 불구하고, 백신 개발은 아직 실용화 단계까지는 여러가지 어려운 많은 문제점들을 내포하고 있다. AIDS 백신 개발의 많은 문제점에도 불구하고 HIV 감염을 방지하기 위한 백신 개발에 대하여 과학자들의 노력이 집중되고 있으며, 전례없는 국제적인 규모의 협력이 이루어지고 있다. 그러나 아직까지는 불행히도 AIDS에 대한 각국의 연구 결과는 가까운 장래에는 백신 개발의 뚜렷한 가능성이 보이고 있지 않다. 특히 WHO에서는 가장 중요한 과제로서 AIDS 백신에 대한 개발과제를 선정하였으며, 이 과제의 진전을 위하여 각국에서 분리된 HIV의 strain을 확인하는 작업을 실행하고 있다. 그래도 다행인 것은 AIDS의 유행이 1980년대 초에는 크게 진행되지 않았다는 것이다. 따라서 최근에 급속한 발달을 이룬 바이러스학, 면역학, 분자생물학은 백신 디자인에 새로운 접근 방법을 제공하고 있고, 이것은 10여년 전에는 불가능하였던 일들이었다. 이제 AIDS 백신 개발의 디자인에는 재래적인 방법인 불활화 백신으로부터 다양한 숙주세포계(host cell system)에서 발현되는 유전자 재조합 단백질과 여러가지 면역증강제(adjuvant)의 조합 및 투여방법 등이 시도될 수 있을 것이다.

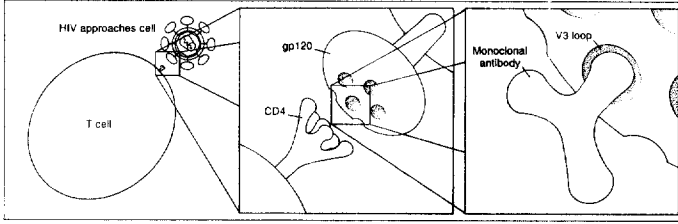


Fig. 2. HIV infection is prevented in chimps with an antibody that blocks a part of HIV's coat protein gp 120, called V3 loop.

3년전에 일단의 과학자들 사이에서는 AIDS 백신의 개발 가능성에 대해서 회의론이 팽배하였다. 그 이유는 수많은 이론적인 장애물들 때문이었다. 효과적인 백신이 되기 위해서는 광범위한 항원 변이를 모두 방어하여야 한다. 또 숙주 세포의 DNA에 영구 삽입을 일으키는 초기 감염을 방지하여야 하고, 숙주세포의 면역계에 끌림없는 면역을 유발시켜야 한다. 세포 유리 바이러스 뿐만 아니라 바이러스가 감염된 세포에서도 작용하여야 하며, 초기 감염을 유발하는 mucosal route에서도 작용하여야 한다는 어려움 때문이었다. 최근에는 이에 대한 성공적인 실험 결과들이 나타나면서 그 백신 개발에 대한 가능성이 보이고 있다. 즉 원숭이와 침팬지에 대한 실험이 그 돌파구를 열어주었다(31).

백신 개발의 가장 중요한 관건은 실험백신에 대하여 *in vitro*에서 효능을 측정할 수 있는 감수성이 있는 실험동물의 원활한 이용이다. HIV-1의 경우 침팬지는 사람외에 이 바이러스에 감염될 수 있는 유일한 동물로서 그 한정된 수량은 이 실험에 큰 장애가 되고있다. 그럼에도 불구하고 침팬지를 사용하여 실시한 실험에서 HIV 감염은 방지될 수 있다는 것이 알려졌다(5, 18). 즉 원숭이에서 발생하는 AIDS 바이러스인 Simian Immunodeficiency Virus (SIV)를 불활화시켜 면역한 원숭이에 SIV를 감염시켰을 때 바이러스의 감염이 방어되었으며, 이 실험은 AIDS 백신 개발의 가능성을 시사해준 최초의 기초 실험이었다(13, 28). 하지만 현재까지 보고된 침팬지에서의 실험에는 한계가 있다. 이 실험에 사용된 모든 실험 백신은 Prototype strain인 LAV-1 BRU/HTLV III를 이용하여 생산되었으며, 이 strain은 *in vitro* 배양에 고도로 선택된 strain으로서 자연계에 만연하고 있는 strain과는 생물학적 유전학적 성질이 다르다는 것이다. 더우기 현재까지 면역된

실험동물에게 감염시킨 바이러스는 유전적으로 동일한, 세포유리 바이러스(cell-free virus)만을 정맥 주사하는 방법으로 사용하였으므로, 일반적으로 감염되는 전과 방법인 mucosal route에 의한 감염과 바이러스가 감염된 세포로부터 주위 세포로의 전염 경로와는 다른 방법을 사용하였다는 점이다. 따라서 실험백신의 연구는 현재 유행하는 대표적인 strain을 기초로 하여야 하며, 각 나라에 유행하는 strain을 포함하는 실험 백신을 사용하여 phase II와 phase III의 임상 실험을 실시할 필요가 있다. 이러한 연구에는 물론 백신에 사용한 것과 같은 strain의 바이러스를 사용하여 challenge한 실험자료를 기초로 하여야 한다.

위와 유사한 SIV로 감염시킨 macaque 원숭이를 사용한 많은 종류의 실험에서, 다양한 종류의 SIV나 HIV-2는 원숭이에 있어서 사람에게 나타나는 AIDS 증상과 아주 유사한 증상을 유발하는 것을 알았다. SIV는 사람의 AIDS에서처럼 CD4 세포를 고갈시키고, 기회감염을 일으키며, 체중을 감소시키고, 신경계통에 이상을 일으키기도 한다. 그 감염 형태나 증식방법이 HIV-1과 동일하지는 않지만 매우 유사하다. 또 macaque 원숭이의 면역 반응은 사람의 경우와 유사하고, 원숭이와 인체의 lymphocyte의 표면 marker들은 면역학적인 교차 반응을 일으키고 있다. 하지만 SIV-macaque 원숭이 모델을 이용한 HIV 백신 개발에는 그 한계가 있는데, 그것은 비록 SIV나 HIV-2가 HIV-1과 같은 gag 항원 결정기를 공유하고 있지만 외막 항원의 아미노산 배열이 다르다는 것 등 몇가지점에서는 차이가 있기 때문이다. 몇가지 기능적인 차이점도 가지고 있는데, 특히 HIV-1에서 중요한 중화 항체를 유발하는 부분인 V3 loop이 SIV에서는 이 기능이 결여된 것으로 보인다(31)(그림 2). 또한 SIV에서도 역시 HIV-1과는 달리

이차적인 수용체(secondary receptor)가 요구되고 있다(1). SIV와 HIV는 비슷한 기능들도 나타나고 있는데 V2 loop 지역에서는 같은 형태의 중화항원 결정기를 보여주고 있다. 이러한 요인들이 SIV나 HIV의 백신 개발을 위하여서 SIV-macaque 모델이 적용될 수 있는 일반적인 자료들을 제공하여 줄 수 있으나 SIV에 대한 자료를 그대로 HIV에 적용하기에는 신중을 요하고 있다.

지난 3년동안 실시한 SIV-macaque 모델을 이용한 실험 결과는 불활화된 바이러스 입자나 바이러스가 감염된 세포를 이용하여 면역시킨 동물에 동일한 바이러스를 정맥으로 감염시켰을 때 방어됨을 보여주고 있다. 이 결과는 미국과 유럽 등지에서 최소한 10곳 이상에서 실시되었고, 다양한 종류의 SIV나 HIV-2가 사용되었다. 이 실험에서는 물론 실험에 사용된 동물내에 감염된 바이러스나 proviral DNA의 존재는 확인되지 않았다(31). 이러한 사실들이 AIDS 백신 개발의 이론적인 장애물이었던 즉 HIV 백신으로 면역된 개체에서라도 viral DNA가 그 숙주세포내로의 잠입을 할 수 있다는 가정을 실험적으로 부정하므로써 백신 개발에 활력을 불어넣었다. 그리고 아주 다른 항원인 HIV-2의 감염을 방어하지는 못하였지만, 같은 SIV 중에서 항원적으로 다른 성질을 가진 SIV strain을 방어하므로써, 두번째 이론적인 문제점이었던 HIV-1의 다양한 항원성에 대한 방어도 해결할 수 있는 길을 열어 놓았다고 하겠다. 현재 SIV에는 macaque 원숭이의 감염 실험을 위해서 최소한 6가지의 다른 바이러스 pool이 분리되어 있다. SIV나 HIV-2로 면역된 macaque에서 유래한 혈청을 수동 면역에 사용하였을 경우에는, 이들 바이러스 pool에 대한 강한 면역 반응을 보임으로써 백신에 의해 유도된 항체가 가장 중요한 면역 반응을 나타냄이 확인되었다(29). 이러한 성공적인 결과들에도 불구하고 아직도 만만치 않은 문제점들이 남아있다. 그것은 면역 유효 기간의 짧음과 mucosal route를 통한 감염의 방어 여부는 아직 확실하지 않기 때문이다. subunit 백신이나 유전자 재조합된 단백을 사용한 시도에서는 아직 앞서서와 같은 좋은 결과를 얻지 못하였다. 그 이유는 아직까지는 정제된 단백질이 정확한 방어 항원 결정기 형태를 이루지 못하였거나 혹은 다양한 항원에 대하여 너무 좁은 항원 결정기를 가지고 있기

때문이라고 판단된다. 후자의 문제는 자연에서 발생하는 다양한 항원을 여러가지의 유전자 재조합 단백질의 혼합물 형태로 만들어서 사용함으로써 극복될 수 있다고 본다(22).

3. AIDS 백신 개발의 문제점 및 전망

AIDS 백신 개발의 가장 큰 문제점은 실험에 사용될 동물의 제한된 종과 수에 있다. mucosal route로의 감염을 방어하는 것은 어떤 방법으로 해결할 것인가? 이러한 문제점의 해결방법으로 영국의 The Center for Applied Microbiology and Research에서는 macaque 원숭이의 항문을 통하여 바이러스 감염에 대한 방어실험을 실시함으로써 상당한 진전을 보이고 있다(11). 면역 기간은 어떻게 늘일 것인가, 필수적인 방어 항원 결정부위는 무엇인가, 중화 항체의 역할은 무엇인가, 면역에 사용되는 marker는 어느것인가 등의 많은 해답들이 SIV를 사용하여 실시한 실험 결과들을 참고하여야 하고, 이것이 불활화 HIV-1 백신 개발의 효능 시험에 많은 자료들을 제공하여 줄 것이다. 최근에 일단의 AIDS 백신 연구자들은 침팬지외에 pigtail macaque 원숭이가 HIV에 감염되어 AIDS의 급성 감염 증상을 보임으로써 AIDS 백신 개발 실험에 크게 유용할 것이라고 보고하고 있다(36). 또 Fultz 등이 같은 호의 Science지에 발표한 내용에서 HIV-1이 감염된 peripheral blood mononuclear 세포를 AIDS 백신으로 면역된 침팬지에 감염시킨 결과 침팬지는 이 경우에도 일정기간 감염이 방어됨을 발표하였다(37). 물론 아직 어떤 strain을 사용할 것인가, 안전성 시험은 어떻게 수행할 것인가 하는 등의 중요한 문제점들이 남아있긴 하다. 이러한 문제점들은 앞으로 정교한 과학적 실험 디자인에 의하여 수행되어질 것이고, 광범위하고 지속적인 국제적 협력이 필요할 것이다(24).

AIDS 백신의 개발과제는 아주 중요하고 이 과정의 성공적인 수행을 위해 많은 노력이 필요하다. 현재까지 알려진 사실은 일부에 지나지 않고, 앞으로 해결해야 할 많은 문제가 있다. AIDS 백신개발은 과학자들의 적극적인 참여, 국가 차원에서의 프로그램, 제약회사와 WHO 같은 국제적인 기구의 협조 등을 필요로 하고 있다. 그리고 실험동물과 각종

실험 성적들에 대한 국제적인 공유, 잘 확인된 HIV-1, HIV-2와 SIV strain 등의 바이러스까지 여러 실험실에서 서로의 실험에 협조함으로써 보다 빠른 기간 안에 AIDS 백신이 개발될 수 있을 것이다.

4. 결 론

AIDS가 알려진지 벌써 11년이 지났고, 그동안 국제 과학자 사이의 폭넓고 특별한 연구노력에 의하여 AIDS가 새로운 인체 질병으로 분리되었으며, 그 특성에 대한 연구도 많이 진행되어 왔다. 그러나 HIV 감염과 병원성에 대한 연구에 많은 발전이 있어 왔지만, 여전히 AIDS 백신 개발에는 기초적인 문제점들이 놓여 있다. HIV에 대한 발병과 감염을 방어하기 위한 감염 체계와 면역반응의 확인도 아직 다 알려져 있지 않다. 더우기 사람에 감염되는 다양한 retrovirus 그룹의 빠른 항원성 변이와 HIV의 독특한 전염 경로 및 전파 방법이 백신개발의 큰 문제점이 되고 있다. 또 실험백신에 대한 평가는 더많은 인내와 노력이 요구되고 있다. 최신 기술들이 이 백신 생산에 적용되어 실험백신이 생산된다 해도 면역원성의 장기간 유지측면과 수천명의 지원자가 필요한 임상 실험을 통하여 안전성과 효능성의 확인이 더욱 필요하게 된다. AIDS 백신에 대하여서는 현재 다양한 동물 실험 및 임상실험이 실시되고 있다. 그러나 HIV의 감염과 전파를 방지하기 위해서 효과적인 AIDS 백신의 개발과 함께 폭넓은 교육 및 예방 프로그램이 필요하다.

참고문헌

1. Agy, M.B., Foy, K., Gale, M.J., et al. Viral and cellular gene expression in CD4⁺ human lymphoid cell lines infected by simian immunodeficiency virus SIV/Mne. *Virology* 1991, 183, 170-180.
2. Alizon M., Wain-Hobson S., Montagnier L., et al. Genetic variability of the AIDS virus: nucleotide sequence analysis of two isolates from African patients. *Cell* 46: 63-74, 1986.
3. Anderson, R.M., May, R.M., Boily, M.C., Garnett, G.P. and Rowley, J.T. spread of HIV-1 in Africa; sexual contact patterns and the predicted demographic impact of AIDS. *Nature* 1991, 352, 581-589.
4. Barre-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F., et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983, 220, 868-871.
5. Berman, P.W., Gregory, T.J., Riddle, L., et al. Protection of chimpanzees from infection of HIV-1 after vaccination with recombinant gp 120 but not gp 160. *Nature* 1990, 345, 622-625.
6. Chakrabarti, L., Guyader, M., Alizon, M., et al. Sequence of simian immunodeficiency virus from macaque and its relationship to other human and simian retroviruses. *Nature* 328: 543-547, 1987.
7. Chen ISY. Regulation of AIDS virus expression. *Cell* 47: 1-2, 1986.
8. Clavel, F., Guetard, D., Brun-vezinet, F., et al. Isolation of a new human retrovirus from west African patients with AIDS. *Science* 233: 343-346, 1986.
9. Clavel, F., Guyader, M., Guetard, D., et al. Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. *Nature* 324: 691-695, 1986.
10. Clavel, F., Mansinho, K., Chamaret, S., et al. Human immunodeficiency virus type 2 infection associated with AIDS in West Africa. *N. Engl. J. Med.* 316: 1180-1185, 1987.
11. Cranage, M.P., Baskerville, A., Ashworth, L.A. E., et al. Preliminary report; Parental vaccination of macaques with formalin inactivated SIV protects against intrarectal challenge. submitted for publication.
12. Dagleish AG, Beverley PCL, Clapham PR, et al. The CD4(T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature* 312: 763-767, 1984.
13. Desrosiers, R.C., Wyand, M.S., Kodama, T., et al. Vaccine protection against simian immunodeficiency virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989, 86, 6353-6357.
14. Francis DP, Petricciani JC. The prospects for and pathways toward a vaccine for AIDS. *N. Engl. J. Med.* 313: 1586-1590, 1985.
15. Gallo, R.C., Salahuddin, S.Z., Popovic, M., et

- al. Frequent detection and isolation of cytopathic retrovirus (HTLV-III) from patient with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984, 224, 500-503.
16. Gartner, S., Markovits, P., Markovitz, DM, et al. The role of mononuclear phagocytes in HTLV-III/LAV infection. *Science* **233**: 215-219, 1986.
 17. Gottlieb, M.S., Schroff, R., Schanker, H.M., et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *New Engl. J. Med.* 1981, 305, 1425-1431.
 18. Girard, M., Kiery, M.P., Pinter, A., et al. Immunization of chimpanzees confers protection against challenge with human immunodeficiency virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991, 88, 542-546.
 19. Haase AT. Pathogenesis of lentivirus infection. *Nature* 322: 130-136, 1986.
 20. Ho DD, Pomerantz RJ, Kaplan JC. Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. *N. Engl. J. Med.* **317**: 278-286, 1987.
 21. Ho DD, Rota TR, Hirsch MS. Infection of monocyte/macrophages by human T lymphotropic virus type III. *J. Clin. Invest.* **77**: 1712-1715, 1986.
 22. Hu, S.L., Abrams, K., Barber, G., et al. Neutralizing antibodies generated in macaques immunized with live recombinant vaccinia virus and boosted with recombinant-made SIVmne gp 160. Abstract 8th Annual Symposium on Non-human Primate Models for AIDS, New Orleans, November 1990.
 23. Kanki PJ, M'Boup S Ricard D., et al. Human T-lymphotropic virus type 4 and the human immunodeficiency virus in West Africa. *Science* **236**: 827-831, 1987.
 24. Karn, J., Almond, J.W. and Tyrrell, D.A.J. Research strategies for AIDS vaccine development and evaluation: the MRC programme. *AIDS* 1991, 5, S167-178.
 25. Klatzmann D, Champagne E, Chamarets, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* **312**: 767-768, 1984.
 26. Marc Girard. The challenge of HIV vaccines. *Vaccine* **9**: 781-783. 1991.
 27. Montagnier, L., Gruest, S., Charnaret, S., et al. Adaption of lymphadenopathy associated virus (LAV) to replicate in EBV-transformed B lymphoblastoid cell lines. *Science* **225**: 63-66, 1984.
 28. Murphy Corb, M., Martin, L.N., Davison-Fairburn, B. et al. A formalin-inactivated whole SIV vaccine confers protection in macaques. *Science* 1989 246, 1293-1297.
 29. Putkonen, P., Throstensson, R., Ghavamzadeh, L. et al. Prevention of HIV-2 and SIV infection by passive immunization in cynomolgus monkeys. *Nature* 1991, 352, 436-438.
 30. Sabin, A.B. Effectiveness of AIDS vaccines. *Science* 1991, 251, 1161.
 31. Schild, G.C. and Stott, E.J. The quest for vaccines against AIDS: progress and challenges, *Vaccine*, 9 Nov. 1991. 779-781.
 32. Wiley CA, Schrier RD, Nelson JA, et al. Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of acquired immunodeficiency syndrom patients. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **83**: 7089-7093, 1986.
 33. Wong-Staal F, Gallo RC. Human T-Lymphotropic retroviruses. *Nature* **317**: 395-403, 1985.
 34. Wong-Staal F, Shaw GM, Hahn BH, et al. Genomic diversity of human T-lymphotropic virus type III (HTLV-III). *Science* **229**: 759-762, 1985.
 35. Zagury, D., Bernard, J., Leonard, R., et al. Long-term cultures of HTLV-III-infected T-cells: a model of cytopathology of T-cell depletion in AIDS. *Science* **231**: 850-853, 1986.
 36. Joseph Palsa, A surprise animal model for AIDS, *Science*, 256, 1630-1631, 1992.
 37. Fultz, N.P., Nar A.P., Barre-Sinoussi, F., Chapput, A., Greenberg, M.L., Muchmore, E., Kiény, Marie-Paule, and Giard, M. Vaccine protection of chimpanzees against challenge with HIV-1 infected peripheral blood mononuclear cells, *Science*, 256, 1687-1690, 1992.