

Vaksiner mot hiv

Sammendrag

Vaksinasjon er det beste virkemidlet for å begrense virusinfeksjoner. En vaksine mot hiv vil være den beste måten å kontrollere pandemien på, særlig med tanke på utviklingsland hvor antiretrovirale legemidler er utlgjengelig for de fleste som lever med hivinfeksjon.

Til tross for store utfordringer er det grunn til å være optimistisk. Vi vet mye om mekanismer som beskytter mot virusinfeksjon. Teknologisk fremgang har gitt muligheter for utvikling av nye vaksinestrategier og vaksineleveransesystemer. Virusets genetiske variasjon er en stor utfordring i utvikling av en vaksine mot hiv. Nyere forskningsresultater tyder på at en vaksine som er effektiv mot flere undertyper av hiv, kan lages.

Utviklingen av en vaksine mot hiv har gått langsomt fremover pga. store vitenskapelige utfordringer og begrensede ressurser. Flere lovende vaksine-kandidater er under klinisk utprøving. En vaksine mot hiv kommer, men det er fremdeles umulig å vite når.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Carol Holm-Hansen

carol.holm-hansen@fhi.no
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Divisjon for smittevern
Postboks 4404 Nydalen
0403 Oslo

40 millioner mennesker lever med hiv. Hvert år blir fem millioner nye smittet. På verdensbasis dør flere av aids enn av noen annen infeksjonssykdom. 25 millioner har mistet livet på de 25 årene som er gått siden det første aidstilfellet ble beskrevet.

Mer enn 95 % av alle nye hivinfeksjoner oppstår i utviklingsland. Selv om noen av de smittede i den fattige delen av verden har fått tilgang til antiviral terapi de siste årene, er slik behandling utlgjengelig for de fleste. Foreløpig virker det lite sannsynlig at antiretrovirale legemidler noen gang vil kunne komme alle som lever med hiv til gode.

Tradisjonelt har vaksinasjon vært det beste virkemidlet vi har hatt for å begrense og utrydde alvorlige virusepidemier. Vakser har utryddet kopper, redusert truslene fra poliomyelitt og meslinger og brukes for å forebygge mange andre virusinfeksjoner. Selv om atferdsendring og andre forebyggende tiltak kan redusere risikoen for å bli smittet med hiv, ville en vaksine være den beste måten å kontrollere eller utrydde pandemien på.

Forebyggende eller terapeutisk vaksine?

Hva er målsettingen med å utvikle en vaksine mot hiv? Skal den forebygge infeksjon eller hindre at smittede personer utvikler alvorlig sykdom? Den pågående vaksineforskningen tar sikte på begge mulighetene.

En vaksine som kan fremkalle nøytraliserende antistoffer mot flere varianter av hiv, er nødvendig for å forebygge infeksjon. T-cellerespons, som kan drepe infiserte celler, er også viktig. Det er sannsynlig at en effektiv hivvaksine vil måtte kunne stimulere både T- og B-celleimmunresponser.

Det er to mekanismer som er viktige for beskyttelse mot virus: nøytraliserende antistoffer produsert av B-celler og cytolytisk aktivitet mediert av CD8-positive T-celler. Antistoffer kan nøytraliserer virus før en celle er blitt infisert, mens T-celler gjenkjenner virus først etter at infeksjonen har skjedd. Gjenkjenningen skjer gjennom interaksjon mellom T-cellerreseptorer og virusantigen på

overflaten av en infisert celle. Figur 1 illustrerer immunresponsen mot hiv (fig 1) (1). Immunresponsen blir i tillegg påvirket av sirkulerende faktorer produsert av aktiverte CD4-positive og CD8-positive T-celler med antiviral aktivitet.

Antistoffenes rolle

Bare antistoffer kan nøytraliserer en viruspartikkel før infeksjon finner sted og derigjennom gi «steriliserende immunitet» ved å forhindre virusreplikasjon. De fleste som er hivsmittet produserer antistoffer, men disse antistoffene greier som regel ikke å forhindre virusreplikasjon. At antistoffer kan beskytte mot infeksjon er imidlertid vist i mange dyrestudier, bl.a. vaksinstudier i sjimpanser (2). Men strukturen i virusets kappe er problematisk. Hiv har utviklet seg på en måte som har gjort det i stand til å unnsnippe effekten av nøytraliserende antistoffer rettet mot viruskapen. Bindingsstedet på kappen, gp120, er godt gjemt, og den eksponerte overflaten er dessuten beskyttet av sukkermolekyler (3). Nøytralisering vanskeligjøres også av at viruset utvikler seg og forandrer seg så raskt.

Hivinfeksjon kan kontrolleres av T-celler

Vaksine- og patogenesestudier i ikke-humane primater har gitt sterke bevis for at cytotoxiske CD8-positive T-lymfocytter (CTL) kan kontrollere sivinfeksjoner (simian immunsviktvirusinfeksjoner). Flere studier tyder også på at vaksineindusert cytotoxisk CD8-positiv T-cellerespons kan redusere virusmengde og forsinke sykdomsutviklingen i sivinfeksjoner – uten at det er noen signifikant antistoffrespons til stede (4).

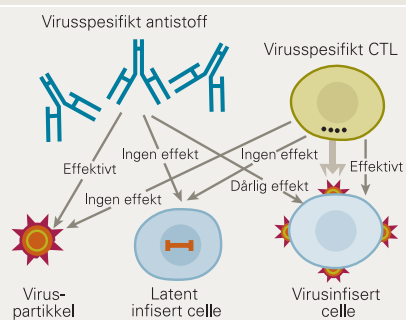
Hivspesifikk T-cellerespons har blitt studert i hiveksponerte personer som ikke er blitt hivsmittet. CD8-positiv T-celleaktivitet, som tyder på eksponering for hiv, er dokumentert i seronegative, ikke-smittede sexarbeidere (5). Dette tyder på at en kortvarig infeksjon kan ha gitt beskyttende immunitet mediert av cytotoxiske CD8-positive T-lym-



Hovedbudskap

- Behovet for en vaksine mot hiv er stort
- En vaksine mot hiv kan utvikles
- Flere lovende hivvaksine-kandidater er under klinisk utprøving

Figur 1



Effekten av immunrespons mot hivinfeksjon. Nøytraliserende antistoffer blokkerer viruspartikler, men har liten effekt mot virusinfiserte celler. Cytotoksiske CD8-positive T-lymfocytter (CTL) er effektive mot virusinfiserte celler men ikke mot frie viruspartikler. Antistoffer og cytotoksiske CD8-positive T-lymfocytter er ikke effektive mot latente infiserte celler, dvs. infiserte celler som ikke uttrykker hivproteiner. Modifisert etter Pantaleo, 2004 (1). Gjengitt med tillatelse

focytter. I disse studiene kunne hivspesifikk T-celleaktivitet påvises når mononukleære celler i perifert blod fra eksponerte personer uten hivspesifikke antistoffer ble stimulert med hivpeptider.

At T-celler kan begrense hivinfeksjon ses også blant personer som ikke utvikler aids til tross for langvarig hivinfeksjon (ikke-progredierende hivinfeksjon eller «long-term non-progressors»). Selv om noen av disse er smittet med virus som replikerer ineffektivt, er de fleste infisert med virus som ser ut til å replikere normalt (6). Hos disse ser sykdomsutviklingen ut til å forsinkes av sterke hivspesifikke T- og B-celleimmunresponser. Det er både observert aktivitet i cytotoksiske CD8-positive T-lymfocytter og hivspesifikk CD4-positiv T-celleproliferasjon (7).

Til tross for disse funnene, er mekanismene bak hivspesifikk cellediendt immunitet ikke fullstendig kjent. Epstein-Barr-virus (EBV)- og cytomegalovirus (CMV)-spesifikke T-celler er eksempler på effektive immunresponser. Disse infeksjonene blir effektivt kontrollert av cellediendt immuni-

tet. CD4-positive T-celler har funksjonelt distinkte subpopulasjoner, og polyfunksjonelle T-celleresponser er karakteristisk både for EBV- og CMV-infeksjoner. Hos hivsmittede personer, derimot, blir ikke virusreplikasjonen tilstrekkelig begrenset. Problemet er ikke mangel på hivspesifikke T-celler, men at responsen er *monofunksjonell* fra én undergruppe av CD4-positive T-celler. Hivsmittede personer som lever lenge uten sykdomsprogrediering, og eksponerte ikke-infiserte personer, har på den annen side ofte en *multifunksjonell* hivspesifikk T-cellerespons (1).

Unnslippelsesvirus (virus escape) og mutasjon

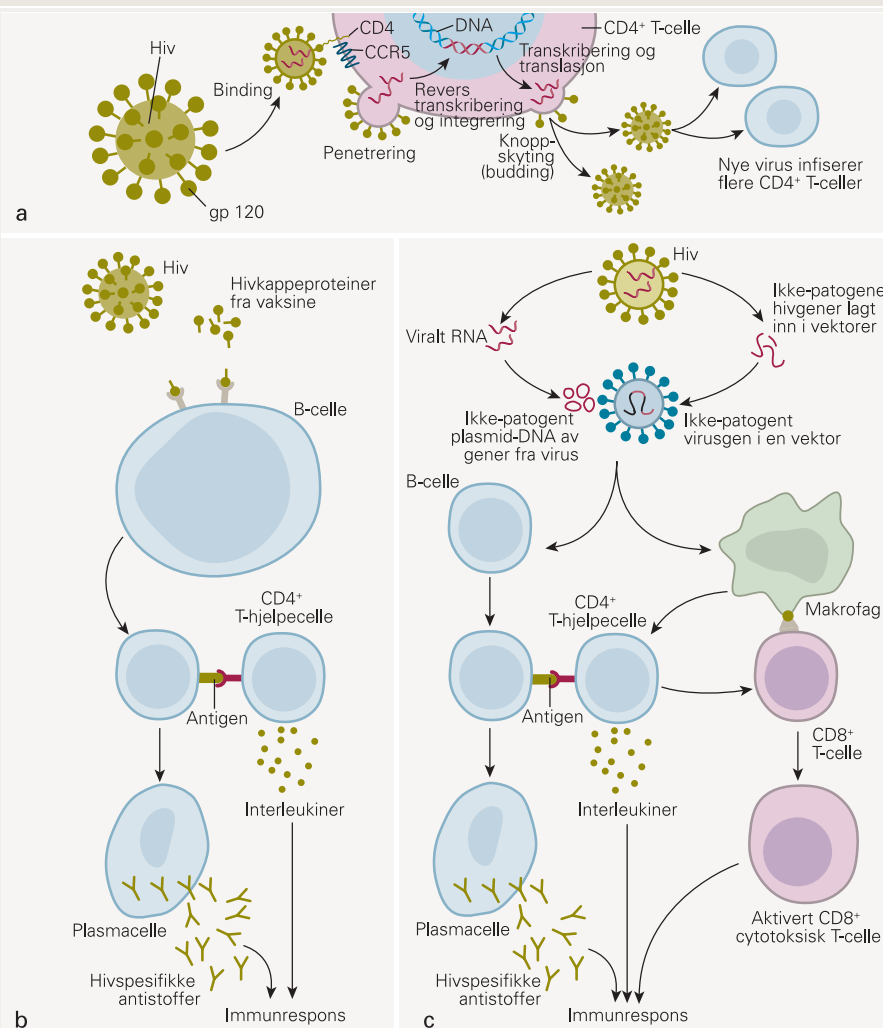
Viral unnslippelse (viral escape) er en viktig grunn til at hivspesifikke antistoffer og hivspesifikk T-cellerespons ikke begrenser hivinfeksjonen hos de fleste som er smittet. Høy mutasjonsrate gjør at alle hivsmittede personer er bærere av en rekke ulike viruspopulasjoner. Nye virusvarianter erstatter hele tiden virus som elimineres av antistoffer. Denne prosessen skjer enda raskere hos personer som nylig er blitt smittet enn hos personer med resistens mot antivirale legemidler (8, 9). Rask evolusjon gjør det dessuten mulig for nye virusvarianter å unnslippe responsen fra CD8-positive T-lymfocytter som er rettet mot epitoper som er karakteristiske for tidligere viruspopulasjoner (10).

Virusdiversitet

Den store genetiske variasjonen i hiv-1 representerer en betydelig utfordring i arbeidet med å utvikle en hivvaksine. Hiv utvikler seg raskt og forandrer seg raskere enn noe annet RNA-virus. En person som lever med hiv vil bære et svært stort antall beslektede, men likevel ulike virus på grunn av mutasjon og rekombinasjon. Etter ti år med infeksjon kan viruspopulasjonen variere så mye som 10 % hos en smittet person og 30 % mellom personer (11).

Heterogeniteten i hiv-1-genomet er blitt dokumentert ved at om lag 150 000 virusisolater fra mange ulike steder i verden er blitt karakterisert (12). Hiv-1 klassifiseres i tre grupper; M, N og O. Av disse er det M-gruppen som er årsak til den globale hivpandemien. Virus i gruppe M deles videre inn i ni ulike undertyper (A-H, J, K) og i minst 16 inter-undertype rekombinante former. Slike rekombinante former oppstår når genetisk informasjon utveksles mellom virus fra ulike virusundertyper. Nye genetiske varianter oppstår dessuten etter hvert som den globale spredningen av hiv-1 går sin gang. Tidligere var bestemte undertyper av hiv karakteristisk for ulike geografiske regioner. Samtidig sirkulasjon av multiple undertyper og rekombinante former i en befolkning, og identifiseringen av nye virusvarianter, er blant de store utfordringene i arbeidet med å utvikle en effektiv hivvaksine (13).

Figur 2



Hivvaksinestrategier. Hivinfeksjon er vist (A) og tre mulige vaksinestrategier: en subenhetsvaksine med syntetisk protein fra viruskappe (B), en naken DNA-vaksine og en rekombinant bakterie- eller virusvektorbaksine (C). Modifisert etter Markel, 2005 (15). Gjengitt med tillatelse

En effektiv vaksine må stimulere til brede reaktive immunresponser fra både T- og B-celler mot et stort antall undertyper av hiv og sirkulerende rekombinante former. For å redusere den genetiske distansen (variasjonen) mellom undertyper av hiv, er dataprogrammer blitt brukt for å generere «sentrale» gen-immunogener. Nyere studier tyder på at slike genererte gruppe M-immunogener kan utløse både T- og B-celleimmunresponser og indusere nøytraliserende antistoffer mot en undergruppe av primærisolater av hiv (14). Muligens kan «sentrale» immunogener være en måte å lage en vaksine på som er effektiv mot flere undertyper samtidig.

Vaksinestrategier – vaksineleveransesystemer

Nyere teknologiske fremskritt har gitt muligheter for nye vaksineutviklingsstrategier (fig 2) (15). I tillegg til subenhet og rekombinante vektorvaksiner er ulike tilnærmelesmåter blitt kombinert i strategier med primer og forsterkningsdoser (prime-boost) og

har gitt lovende resultater i dyremodeller. Slike strategier ser ut til å utløse mer effektiv immunrespons enn enkeltstående vaksiner, og kan vise seg å være spesielt velegnet til å utvikle hivvaksiner. En kombinasjon av ulike vektorer vil redusere risikoen for atenuering som kan skyldes gjentatt bruk av samme vaksine, gi en adjuvanseffekt og stimulere et bredere spekter av antistoff- og celleresponser enn enkeltstående vaksiner. Eksperimentelle vaksiner testet i rhesusaper (makaker) har kunnet hindre virusreplikasjon etter eksponering, men steriliserende immunitet er ikke blitt oppnådd så langt. Tabell 1 gir en oversikt over tilnærmelesmåter til leveranse av hivvaksiner (16, 17).

Det pågår debatt om bruken av drepte og levende svekkede hivvaksiner. Levende svekkede sivvaksiner er vist å beskytte rhesusaper mot infeksjon etter viruseksponering og kan dermed gi uvurderlig informasjon om mekanismene for beskyttelse og immunopatogenese (18). Selv om levende svekkede hivvaksiner kan tenkes å gi beskyt-

telse mot infeksjon, er sikkerheten ved slike vaksiner en utfordring. En vaksine fremstilt av levende svekket virus vil kunne tenkes å føre til hivinfeksjon hos noen. Matematiske modeller har vært brukt for å vurdere forholdet mellom potensiell effekt (evnen til å forebygge nye infeksjoner) og sikkerhet (vaksinerelatert infeksjon og sykdom) av levende svekkede hivvaksiner. Modellene tyder på at bruk av levende svekkede vaksiner kunne være en effektiv måte å kontrollere hivepidemien på, men det vil bestå en liten mulighet for at noen blir smittet av vaksinen. En annen sikkerhetsbekymring er at det skulle kunne oppstå nye eller mer patogene virusvarianter pga. superinfeksjon og rekombinasjon (19). Alt i alt er de etiske utfordringene store og det virker ikke så sannsynlig at vaksiner bygd på levende svekket hiv vil komme til klinisk utprøving.

Kliniske utprøvinger

Den første fase 1-utprøvingen av en hivvaksine ble gjort i USA i 1987. I de følgende

Tabell 1 Nåværende hivvaksinestrategier, egenskaper og eksempler på vaksinekandidater (16, 17)

Hivvaksinestrategier		
Strategi	Egenskaper	Vaksinekandidater under utprøving eller utvikling/kommentar
Subenhet	Del av viruset, vanligvis syntetisk eller genetisk manipulerede proteiner eller peptider, som induserer antistoffresponser	gp160, gp 120, V2-deletert gp140, clade C Env subenhet, Nef, Tat, multiepitope CTL-peptider. Begrenset nytte for nøytraliserende antistoffer
DNA	Plasmid-DNA bærer hivgener som er tatt opp av celler ved immunisering. Cellulære immunresponser induseres når proteiner uttrykkes	Hiv, gag, pol, env, nef, vpr, rev, tat, og/eller RT-gener. Ikke tilstrekkelig immunogent hvis brukt alene
Rekombinante virusvektorer	Levende virus som er genetisk manipulert og ufarlig. Vektor bærer hivgener som koder for proteiner, og når uttrykt, induserer hovedsakelig cellulære immunresponser	Kanarikopper, modifisert vaccinia Ankara (MVA), adenovirus, meslingvirus, poliovirus, hønsekopper
Rekombinante bakterievektorer	Levende bakterier som er genetisk manipulert og ufarlige. Vektor bærer hivgener som koder for proteiner, og når uttrykt, induserer hovedsakelig cellulære immunresponser	BCG, Salmonella, Listeria
Gjærvektorer	Hel, rekombinant ikke-patogent gjær bærer hivgener som kan indusere cellulære immunresponser	Saccharomyces cerevisiae
Replikon	Modifisert virus som ikke kan reproducere, men som har genetisk materiale som kan multiplisere. Hivgener satt inn i replikon kan indusere antistoffer og/eller cellulære immunresponser	Adenoassosiert virus (AAV), alfavirus f.eks. Venezuelan Equine Encephalitis virus (VEE), Semliki Forest virus (SFV)
Drept helvirus (inaktivert helvirus)	Helvirus som er inaktivert eller drept. Induserer antistoffer og cellulære immunresponser	Terapeutisk gp120-deletert drept helvirus-vaksine. Ingen forebyggende vaksine kandidat, bekymringer i forbindelse med sikkerhet
Levende svekket	Levende svekket virus som induserer immunresponser som likner på naturlig infeksjon uten å forårsake sykdom. Induserer antistoffer og cellulære immunresponser	Ingen vaksine kandidat. Bekymringer i forbindelse med sikkerhet
Virusliknende partikler (VLP)	Ikke-infeksiøse virusliknende partikler som ikke inneholder genetisk materiale. Brukt til å presentere proteiner. Induserer antistoffer og cellulære immunresponser	Del av Gag. VLP som likner hiv er vanskelig å produsere
Pseudovirion (genetisk inaktivert virus)	Ikke-reproduserende, virusliknende strukturer som likner hivvirion. Brukt til å presentere proteiner. Induserer antistoffer og cellulære immunresponser	Ingen vaksine kandidat. Unngår sikkerhetsproblemer assosiert med inaktiverede helvirus-hivvaksiner og levende svekkede hivvaksiner. Hivpseudovirioner er vanskelig å produsere

ti årene nådde flere vaksine kandidater fase 1- og fase 2-utprøvnings. Frem til 1998/99 var det bare én vaksine, AIDSVAX gp120 subenhet, som hadde nådd til fase 3-utprøving. Selv om det ikke ble vist at vaksinen hadde effekt, demonstrerte studien at det er mulig å gjøre fase 3-utprøvnings av hivvaksiner.

I øyeblikket (juni 2006) pågår det 27 utprøvnings i fase 1, fire i fase 2 og én i fase 3. Til sammen testes 25 ulike forebyggende vaksiner på 59 steder i 25 land (16, 17, 20). Blant utprøvningsene er rekombinante vektorer som bruker kanarikoppevirus, adenovirus, modifisert vaccinia Ankara (MVA), DNA, replikoner og underenhetsvaksiner som uttrykker mange hivgener fra subtype A til D og CRF01-AE (tidligere undertype E). Den eneste vaksinen som er i en pågående fase 3-studie er en kombinasjonsvaksine hvor AIDSVAX gp120 brukes til å forsterke en levende rekombinant kanarikoppevirusvektor. I tillegg pågår det forsøk med nye teknikker, bl.a. bruk av mikropartikler, lipopeptider og et polypeptid fra miltbrannbakterien.

De hivvaksinene som har vært testet til nå, er svært sikre. Sikkerheten ved forebyggende hivvaksiner ble undersøkt i en studie som omfattet 3 189 frivillige hivnegative forsøkspersoner som var med i 51 ulike kliniske utprøvnings i fase 1 og 2 i årene 1988–2001. Med unntak av en inkomplett Freuds adjuvans, var det ingen sikkerhetsproblemer med rekombinant subenhet, syntetisk peptid, levende vacciniavektor rekombinant kappe (envelope), rekombinant kanarikoppevirusvektor eller adjuvantia (21).

Slimhinnevaksiner

Hiv smitter som regel gjennom slimhinner. Mange studier har vist at vaksiner som fremkaller en cellulær immunrespons i slimhinne kan beskytte mot virusoverføring. Vaksiner som er blitt laget for å utløse systemisk respons, men som er blitt administrert oralt, rektalt og/eller vaginalt, har induisert sivspesifikke cytotoxiske CD8-positive T-lymfocytter i slimhinner (22). Hos noen kommersielle sexarbeidere som har vært hiveksponert, men som ikke er blitt smittet, er det oppdaget hivspesifikk CD8-positiv T-celle respons i genitallslimhinnen, og det er mulig at denne gir disse personene beskyttende immunitet (23). Å indusere antistoffer og cellulær immunitet i mucosa, som er hovedprinsippet for slimhinneimmunisering, kan vise seg å være en viktig strategi for å utvikle en effektiv vaksine mot hiv.

Terapeutiske vaksiner mot hiv

Terapeutiske vaksiner mot hiv tar sikte på å forebygge at hivinfeksjoner progredierer ved å forsterke immunresponsene hos dem som er smittet. Selv om antiretrovirale legemidler kan begrense hivinfeksjoner, er slik behandling utilgjengelig for de aller fleste som lever med hiv. Medisinene som brukes kan også ha alvorlige bivirkninger. Flere te-

rapeutiske vaksiner er blitt utprøvd klinisk, men hos personer som ikke samtidig får antiviral behandling har resultatet så langt bare vært en beskjeden og forbigående suppressjon av hivinfeksjonen (24, 25). I fremtiden kan en terapeutisk vaksine mot hiv vise seg å bli et effektivt alternativ til antiviral behandling.

Hvorfor har det tatt så lang tid?

En av de største utfordringene i vaksineutviklingsarbeidet er den genetiske diversiteten av viruset og særlig kappeglykoproteinet som nøytraliserende antistoffer er rettet mot. En vellykket vaksine vil måtte utløse en bred immunrespons mot et antall undertyper av hiv og sirkulerende rekombinante former. I løpet av de siste årene har vi fått mye ny kunnskap om hvordan immunsystemet kontrollerer hiv gjennom dyremodeller og studier av T-celleresponser hos eksponerte ikke-infiserte personer og langtidsoverlevende hivpositive. Mekanismene ved beskyttende immunitet er fortsatt ikke fullt forstått. Det er dessuten mulig at mekanismene er ulike ved naturlig infeksjon og vaksineindusert immunitet. Det er derfor nødvendig å evaluere kandidatvaksiner i fase 3-utprøvnings, ikke bare for å vurdere effekt, men også for å forstå mekanismene for immunitet.

Legemiddelselskaper sto sentralt i arbeidet med å utvikle vaksiner på 1900-tallet. Når det gjelder å utvikle en hivvaksine, har bidraget fra den farmasøytiske industrien til nå vært mer beskjeden. Dette er blitt forklart med mangel både på kunnskap og på kommersielle markeder. Ulike metoder for å få legemiddelindustrien mer på banen har vært debattert, bl.a. skattefordeler og budsjettstøtte. I 2005 gikk mindre enn 1 % av alle forsknings- og utviklingsmidler når det gjelder helseprodukter til hivvaksiner (15). For små ressurser er en av grunnene til at vi fortsatt ikke har en vaksine mot hiv.

Heldigvis er hivforskerne like pågående som aidsviruset er gåtefullt – og det er god grunn til å være optimistisk. Flere lovende nye vaksine kandidater er under klinisk utprøving. Vi kommer til å få en vaksine mot hiv. Spørsmålet er fortsatt når.

Jeg takker Kåre Moen for språklig rådgivning.

Litteratur

- Pantaleo G, Koup RA. Correlates of immune protection in HIV-1 infection: what we know, what we don't know, what we should know. *Nat Med* 2004; 10: 806–10.
- Emini EA, Schleif WA, Nunberg JH et al. Prevention of HIV-1 infection in chimpanzees by gp120 V3 domain-specific monoclonal antibody. *Nature* 1992; 355: 728–30.
- McMichael AJ. HIV vaccines. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 227–55.
- Barouch DH, Santra S, Schmitz JE et al. Control of viremia and prevention of clinical AIDS in rhesus monkeys by cytokine-augmented DNA vaccination. *Science* 2000; 290: 486–92.
- Fowke KR, Kaul R, Rosenthal KL et al. HIV-1-specific cellular immune responses among HIV-1-resistant sex workers. *Immunol Cell Biol* 2000; 78: 586–95.

- Kirchhoff F, Greenough TC, Brettlér DB et al. Brief report: absence of intact nef sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 228–32.
- Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM et al. Vigorous HIV-1-specific CD4⁺ T cell responses associated with control of viremia. *Science* 1997; 278: 1447–50.
- Wei X, Decker JM, Wang S et al. Antibody neutralization and escape by HIV-1. *Nature* 2003; 422: 307–12.
- Richman DD, Wrin T, Little SJ et al. Rapid evolution of the neutralizing antibody response to HIV type 1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 4144–9.
- Klennerman P, Wu Y, Phillips R. HIV: current opinion in escapology. *Curr Opin Microbiol* 2002; 5: 408–13.
- Korber B, Gaschen B, Yusim K et al. Evolutionary and immunological implications of contemporary HIV-1 variation. *Br Med Bull* 2001; 58: 19–42.
- HIV Databases www.hiv.lanl.gov (1.7.2006).
- Peeters M, Toure-Kane C, Nkengasong JN. Genetic diversity of HIV in Africa: impact on diagnosis, treatment, vaccine development and trials. *AIDS* 2003; 17: 2547–60.
- Gao F, Korber BT, Weaver E et al. Centralized immunogens as a vaccine strategy to overcome HIV-1 diversity. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3 (4 suppl): 161–8.
- Markel H. The search for effective HIV vaccines. *N Engl J Med* 2005; 353: 753–7.
- Center for HIV information: The Pipeline Project: Vaccines in development <http://chi.ucsf.edu/vaccine> (1.7.2006).
- IAVI database of AIDS vaccines in human trials www.iavireport.org/trialsdb (1.7.2006).
- Whitney JB, Ruprecht RM. Live attenuated HIV vaccines: pitfalls and prospects. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 17–26.
- Blower SM, Bodine EN, Grovit-Ferbas K. Predicting the potential public health impact of disease-modifying HIV vaccines in South Africa: the problem of subtypes. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2005; 5: 179–92.
- The HIV Vaccine Trials Network: Current Vaccine Trials www.hvtn.org/trials (1.7.2006).
- Gilbert PB, Chiu YL, Allen M et al. Long-term safety analysis of preventive HIV-1 vaccines evaluated in AIDS vaccine evaluation group NIAID-sponsored Phase I and II clinical trials. *Vaccine* 2003; 21: 2933–47.
- Belyakov IM, Ahlers JD, Berzofsky JA. Mucosal AIDS vaccines: current status and future directions. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3 (4 suppl): S65–73.
- Kaul R, Plummer FA, Kimani J et al. HIV-1-specific mucosal CD8⁺ lymphocyte responses in the cervix of HIV-1-resistant prostitutes in Nairobi. *J Immunol* 2000; 164: 1602–11.
- Dorrell L. Therapeutic immunization strategies for the control of HIV-1. *Expert Rev Vaccines* 2005; 4: 513–20.
- Wahren B, Liu M. Therapeutic vaccination against HIV. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3 (4 suppl): 179–88.

Manuskriptet ble mottatt 11.9. 2006 og godkjent 31.10. 2006. Medisinsk redaktør Erlend Hem.