

EVRİMSEL DİNAMİKLERİN MEYDAN OKUYAN ÖZNESİ OLARAK HIV

Çağatay TARHAN*

Özet: Yaklaşık 30 yıl önce AIDS hastalığının etkeni olarak tanımlanan HIV-1'in biyolojisi neredeyse tamamen biliniyor idiye de virüsün evrimsel dinamiklerinin bilinmemesi virüsün kontrol edilmesinin önündeki en önemli engeli oluşturmaktaydı. Altmış milyon kadar insana bulaşmış olan bir hastalığın nasıl ortaya çıktığından ne şekilde tedavi edileceğine ilişkin soruların yanı sıra HIV-1'in filogenisi ve evrimsel dinamiklerinin ortaya konması ile doğrudan ilişkilidir. Bu bakımdan AIDS'in nedeni olan HIV-1, evrimsel dinamiklerin bir aktör olarak yakıcı biçimde somutlaştığı nadide örneklerden birini oluşturmaktadır.

Anahtar sözcükler: HIV-1, AIDS, evrimsel dinamikler, evrim

HIV as a Challenging Agent of Evolutionary Dynamics

Abstract: About 30 years ago, HIV-1 was defined as the causative agent of AIDS. Although biology of the virus was almost completely known, the most important obstacle in the control of the virus was the unknown evolutionary dynamics of the virus itself. The answers of the questions that related to the emergence and cure of the disease which has infected nearly 60 million people worldwide is directly related to the phylogeny and evolutionary dynamics of HIV-1. For this reason HIV-1 is one of the rare examples which evolutionary dynamics poignantly materialize as an actor.

Key words: HIV-1, AIDS, evolutionary dynamics, evolution

Hekimler herhangi bir hastalığın teşhis sürecinde hastanın kişisel ve ailesel öyküsünü, hastalık belirtilerinin ne zaman ve ne şekilde ortaya çıktığını belirlemekte ve bununla ilişkili olarak laboratuvar testlerinden elde edilen sonuçları değerlendirmektedirler. Evrimsel tıp ise neden bu hastalığa yakalandığımızı diğer türlerle ilişki içindeki bir tür olarak insanın tarihsel öyküsüyle birlikte ele alır ve klasik teşhis sürecine tarihsel bir perspektif katkısı sunar. Burada, hastalıkların gelişim mekanizmalarının anlaşılmasında odak daha çok ilgili organ, doku ya da hücrelerin neden öyle değil de bu şekilde yapılanmış olduğu ve nasıl bir tarihselliğe sahip olduğu üzerindedir. Evrimsel tıbbın temel sayılabilecek ilkelerinden biri, aynı hastalıktan muzdarip olan bunca bireyde onları hasta olmaya yatkın kılan ortak özelliklerin ne olduğuyla ve evrimin bu yatkınlığı nasıl açıkladığının ortaya konmasıyla ilişkilidir.

Tıbbi bilimler söz konusu olduğunda özellikle bulaşıcı hastalıklar alanı evrim ve tıp arasındaki ilişkinin açıkça ortaya konması bakımından oldukça elverişlidir. Geçtiğimiz yüz yıl boyunca, daha

önceki dönemlerde milyonlarca insanın kaybına yol açan bulaşıcı hastalıkların ortadan kaldırılması ya da azaltılması bu alanda yapılan çalışmaların somut bir başarısı sayılmaktadır. Fakat son birkaç on yılda tanık olunan Ebola, AIDS ve SARS gibi yeni ve oldukça tehlikeli nitelikteki hastalıklara neden olan patojenlerin ortaya çıkışı bunun erken varılan bir yargı olduğunu düşündürmektedir (**Fauci, 2001**). Bunlar arasında HIV virüsünün (Human Immunodeficiency Virus/İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü) yol açtığı AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome/ Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu), özellikle hali hazırda on milyonlarca insanın virüs taşıyıcısı olmasının yanında hastalık ortaya çıktıktan sonra öldürücülüğünün neredeyse %100'e ulaşması bakımından en tehlikeli bulaşıcı hastalık olma şöhretini yakalamış bulunmaktadır. Birleşmiş Milletler AIDS programı verilerine göre 2015 yılında dünya çapında 36.7 milyon insan HIV virüsü taşımaktayken 2.1 milyon virüs bulaşmış yeni vakayla karşılaşmıştır. Yeni bulaşan insan sayısı toplamda 2010 yılı verilerine göre %6 azalmışken çocuklarda virüs bulaşma oranı yine 2010 yılı verilerine göre %50 oranında azalmıştır.

*Dr., İstanbul Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

AIDS'le ilişkili ölümler, en yüksek düzeyde seyrettiği 2005 yılındaki duruma göre % 45 oranında azalmışken tedavi olablen hasta sayısı 2010 yılında 7.5 milyon, 2015 yılındaysa 17 milyon civarındadır (**UNAIDS, 2016**). Rakamlarda görülen görece iyileşme kuşkusuz hastalıkla ilgili bilinçlenme, önlem alma ve hayat kalitesini ya da yaşam süresini uzatan ilaçların kullanılmasıyla ilişkilidir. Fakat günümüze kadar HIV virüsüne karşı kesin başarılı olabilen, virüsün bulaşmasını ya da ortadan kalkmasını sağlayan bir aşı geliştirilmiş değildir.

Geçtiğimiz yaklaşık yirmi yıl boyunca geliştirilen aşılarda hümmoral bağışıklığın uyarılmasından başlangıçtaki viral yükün hafifletilmesine ve başka bireylere bulaşmasına engel olacak şekilde bağışıklık yanıtını güçlendirmeye varan bir yelpazeye yayılmaktadır (**Thorner, 2007**). Bu çalışmalardan elde edilen oldukça sınırlı sayılabilecek başarılar etkin bir aşı geliştirmenin önündeki engellerin ne olduğunun anlaşılmasına yönelik daha temel bilimsel çalışmalara ağırlık verilmesine yol açmıştır. Bu temel bilimsel çalışmaların odak noktalarından biri virüsün bağışıklık sisteminden kaçışına ya da geliştirilen herhangi bir aşının etkisinden kurtulmasına olanak sağlayan, olağandışı sayılabilecek nitelikteki mutasyon geçirme potansiyeli ve bunun sonucunda ortaya koyduğu genetik çeşitliliğidir. Virüsün bulaşması ve hastalığın seyri boyunca bir popülasyon, bu popülasyondaki bireylerde gerçekleşen mutasyonlar ve rekombinasyonlarla sağlanan çeşitlilik, bağışıklık sistemi ya da aşılardan neden olduğu seçim baskısı, genetik sürüklenme ve doğal seçim gibi faktörlerin bulunduğu ve bunların da evrimsel sürecin hammadde olduğu düşünüldüğünde hastalıkla mücadelede ve etkin bir aşı geliştirmede can alıcı noktanın virüs popülasyonlarının evrimsel dinamiklerinin anlaşılması olduğu ortaya çıkmaktadır.

HIV virüsünün kökeni, özellikleri ve AIDS'in ortaya çıkışı

1981 yılında Birleşik Devletler'de genel bağışıklık yetersizliğinden kaynaklanan ve eşcinsel erkeklerde rastlanan, *Pneumocystis carinii* gibi patojenlerin neden olduğu ve önceden nadir olarak görülen pnömoni gibi bulaşıcı hastalıkların sıklığındaki artış dikkat çekici boyuta ulaşmıştı. 1983 yılında bağışıklık yetersizliğine neden olan HIV virüsü elde edildi ve virüsün genom düzeyinde birbirinden bir miktar farklılık gösteren iki tipi olduğu keşfedildi (**Barre-Sinoussi, 1983**). 1. tip olan HIV-1, M, N ve O ana gruplarına ayrılmakta ve M

grubu tüm dünyada yaygın olarak görülen grubu oluştururken N ve O grupları Batı Afrika'da yayılım göstermektedir. Yedi alt tipe ayrılan HIV-2 ise yine Batı Afrika'da yaygın olarak görülmektedir. Bunun yanında elde bulunan doku örneklerinden elde edilen verilere göre HIV-1'in bir insana bulaştığı en erken tarih 1959 olarak belirtilmektedir (**Zhu, 1998**).

Retroviridae ailesi ve *Lentiviridae* cinsinin bir üyesi olan HIV-1'in genomu iki RNA ipliğinden oluşmaktadır. Bu genomda diğer düzenleyici ve aksesuar özelliğindeki altı genin yanı sıra bir polimeraz enzimini şifreleyen *pol*, virüsün temel yapısını oluşturan proteini şifreleyen *gag* ve viral kılıfı oluşturan proteinleri şifreleyen *env* genleri yer almaktadır (**Ngandu, 2008**). HIV-1'in kökeninin ortaya konması kendisinin yakın akrabası olan ve Afrika'daki pek çok primatta yaygın olarak bulunan aynı cinse ait bir virüs olan SIV'in (Simian Immunodeficiency Virus/Simian Bağışıklık Yetersizliği Virüsü) keşfiyle mümkün olabilmıştır (**Gao, 1999**). Primatlarda görülen SIV'ların AIDS benzeri bir hastalığa yol açtığına dair bir veri bulunmamaktadır (**Silvestri, 2003**). Elde bulunan lentivirüslere ait genomik dizi bilgisi kullanılarak oluşturulan filogenetik ağaçlar HIV-1 ve HIV-2'nin farklı evrimsel kökenden geldiğini ortaya koymuştur. Buna göre HIV-1'in en yakın akrabası, batı ve merkez Afrika'nın ekvatoryal bölgelerinde yaşayan şempanzelerde görülen SIVcpz virüsüdür (**Gao, 1999**). HIV-2'nin en yakın akrabası ise Batı Afrika'da yaşayan *Cercocebus* cinsine ait Kırmızı Başlı Mangabey Maymunları'nda bulunan SIVsm virüsüdür (**Gao, 1992**). Virüsler arasındaki yakınlık ilişkisini ortaya koyan filogenetik ağacın oluşturulması, HIV-1'in ilk ortaya çıktığı yerin anlaşılması bakımından büyük önem taşır. Filogenetik konuma göre HIV-1'in en yakın akrabası SIVcpz'dir ve bu virüsü taşıyan şempanzelerin yayılım gösterdiği coğrafi alana bakıldığında bu alanın Afrika'da HIV-1'in genetik çeşitliliğinin en fazla olduğu alan olduğu görülmektedir (**Gao, 1999**). Aynı durum HIV-2 için de geçerlidir. Bu durum bir hastalığa yol açan etkenin evrimsel yakınlık ilişkilerinin o hastalığın kökenine nasıl ışık tutabileceğine ilişkin iyi bir örnek teşkil etmektedir. Yine filogenetik ilişkilerden hareketle HIV-1'in N grubunun, SIVcpz virüsü ile HIV-1'in M grubunun atasıyla akraba bir başka virüsün rekombinasyonu sonucu ortaya çıktığı bildirilmektedir (**Gao, 1999**). Hastalığın farklı tiplerine karşı mücadelede etkenin kökeninin bulunması ve hangi evrimsel mekanizmalarla değişime uğradığının bilinmesi,

buna göre strateji geliştirilmesi bakımından merkezi önem taşımaktadır. Filogenetik ağaçlardan elde edilen ilişkiler üzerinde farklılaşmanın ne zaman gerçekleştiğini ortaya koyan moleküler saat uygulaması kullanıldığında HIV-1'in dünyada en yaygın görülen M tipinin ilk olarak 1930'larda ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (**Korber, 2001**).

HIV virüsünün kökeni yüksek bir doğruluk payıyla ortaya çıkarıldıktan sonra virüsün konağı olan primatlardan insana nasıl geçtiği araştırma konusu olmuştur. Burada bir parantez açarak virüslerin tür engelini nasıl aştığı ya da virüslerin bulaşıcılığını etkileyen konaklar arası bir filogenetik sınırlama olup olmadığı sorgulanabilir. Özellikle insanları etkileyen virüs tiplerinin konaklarına bakıldığında burada dikkate değer bir çeşitlilik göze çarpmamaktadır. Her ne kadar istisnai örnekler olsa da insanlarda hastalığa yol açan virüslerin konağının balıklar, bitkiler, amfibiler ve sürüngenleri kapsayacak şekilde filogenetik olarak geniş bir yelpazeye yayıldığından bahsetmek zor görünmektedir (**Holmes, 2004**). Buna karşın HIV'in yanı sıra insanda hastalığa yol açan dang virüsü, sarı humma virüsü, GB-A ve C virüsleri, hepatit B virüsü gibi virüslerin primatlardan köken aldığı bilinmektedir. Bu durum virüs bulaşıcılığında filogenetik yakınlığın önemli bir etken olduğunu düşündürmektedir. Virüslerin konağa ait hücreleri enfekte etmesinin virüsün hücreyi tanıyıp onun içine girmesine bağlı olduğu düşünülürse hücre zarında yerleşim gösteren reseptörlerin evrimsel açıdan yakın akraba olan türler arasındaki korunmuşluğu, virüsün yakın türler arasındaki geçişini kolaylaştırabilir. Aynı şekilde yakın türlerin bağışıklık sisteminin benzer virüslere benzer tepkiler vermesi ve böylece virüsün bulaştığı yeni türde yayılım göstermesi de olasıdır (**Figueroa, 1988**). Bu nedenle, virüsün yakın konak türler arasındaki geçişi filogenetik olarak birbirinden uzak türlere göre daha olası gözükmektedir. Bunun yanında, virüsün geçişinde önemli bir belirleyici olan filogenetik yakınlığa istisna oluşturan durumlar böcek, yumuşakça, kuş ve fare gibi görece uzak türlerin insanlarla etkileşim sıklığının çok daha fazla olmasıyla açıklanabilir. HIV örneğinde ise virüsün primatlardan insana bulaşmasında özellikle Batı Afrika'da yapılan vahşi hayvan avı ve ticareti sorumlu gibi gözükmektedir. Daha önceleri vahşi hayvan avı ve bu hayvanların yenmesi geleneksel bir etkinlikken son 30-40 yılda bu durum ticaret halini almış, bu nedenle bölgedeki ormanların daha önce ulaşılamayan kısımlarına yollar ve çeşitli yerleşim yerleri yapılmıştır. Burada DeBrazza

maymunlarından mandril maymunu, colobus maymunu ve şempanzelere kadar pek çok primat türü avlanmakta ve bu hayvanların eti tüketim amaçlı olarak satılmaktadır. Bu maymunların tümünde SIV virüslerinin çeşitli tiplerine rastlanmıştır ve hayvanların avlanmasından, etlerinin işlenmesine ve tüketilmesine dek varan süreçlerde yer alan tüm insanların bu virüslere maruz kalmış olması ve birbirine bulaştırması büyük bir olasılıktır (**Robinson, 1999**).

HIV virüsünün evrimsel dinamiği ve bunun sonuçları

HIV'in bağışıklık sisteminden kurtulması ve kullanılan aşı ve ilaçlara dirençli olması virüsün oldukça sıradışı genetik çeşitliliğiyle ilgilidir. Bu çeşitliliğin kaynakları sübtitüsyon reaksiyonlarının yüksek sıklıkta gerçekleşmesi, virüsün oldukça küçük bir genomu sahip oluşu, generasyon süresinin çok kısa olması ve rekombinasyon frekansının yüksek olmasıdır. HIV-1'deki mutasyon oranının 0.1-0.2 mutasyon/genom/generasyon olduğu tahmin edilmektedir ve bu oran örneğin *Neurospora crassa*'da gerçekleşen mutasyon oranından yaklaşık 33 kat fazladır (**Drake, 1998**). Bu yüksek mutasyon oranı, ters transkriptaz enziminin ve transkripsiyon sırasında işlev gören RNA polimeraz enziminin hatalarından kaynaklanmaktadır. Küçük genom, generasyon sayısının kısa olmasını kolaylaştırmakta (HIV 1 için 1.2 gün) ve sonuçta enfekte olmuş bir bireyde günde yaklaşık 1010 virion üretilebilmektedir (**Rodrigo, 1999**). Gerçekleşen mutasyonların sonucunda konağın bağışıklık sisteminin birincil hedefi olan ve viral kılıfı oluşturan proteini şifreleyen *env* geni en yüksek çeşitliliği göstermektedir (**McBurney, 2008**). Bu durum virüsün tanınmasını güçleştirmekte ve diğer genlerdeki mutasyonlarla beraber sağlanan popülasyon çeşitliliği nedeniyle etkin bir aşı geliştirilmesinin önündeki en büyük engeli oluşturmaktadır. Virüsün hızlı evrimine kaynak teşkil eden durumlardan diğeri rekombinasyon frekansının yüksekliğidir. Öyle ki, virüs çeşitliliğinde rekombinasyonun mutasyonlardan daha merkezi bir rolde olduğu ve mutasyon sıklığından 5.5 kat daha fazla sıklıkta gerçekleştiği ileri sürülmektedir (**Shriner, 2004**). Bir bireyin farklı HIV-1 varyantlarıyla enfekte olabileceği düşünülmediğinden 1990'lı yılların ortalarına kadar rekombinasyonun virüsün evriminde rol oynayabileceği konusu üzerinde durulmamaktaydı. Fakat HIV'deki rekombinasyon deneysel olarak gösterildikten sonra bu durum virüsün evriminde

önemli bir etken olarak kabul görmüştür (**Robertson, 1995**).

Bu özgün ve hızlı evrimleşme biçimi, AIDS hastalığının öldürücülüğünü tayin edici olabilecek ipuçları sunabilir. Bulaşıcı bir hastalığa yol açan etkenin daha fazla ve kolay biçimde yayılmasıyla bu etkenin hızlı bir biçimde çoğalıp daha öldürücü olması arasında karmaşık bir denge söz konusudur. Birey bazında bakıldığında, hasta bir bireyde en hızlı replikasyon geçiren virüslerin seçilimi öldürücülüğü artırır fakat popülasyon düzeyinde ise daha orta seviyedeki bir replikasyon hızı hastalığın yayılması bakımından daha elverişli olabilir (**Arien, 2007**). HIV virüsünün öldürücü niteliğinin son 30 yılda arttığı yönünde çalışmalar varsa da (**Herbeck, 2012**) virüs evriminin ne yönde gelişeceğine ilişkin bir görüş birliğine varılmış değildir.

Öte yandan virüsün yüksek mutasyon geçirme kapasitesi, çoğu mutasyonun zararlı niteliği göz önüne alındığında, uzun dönemde virüsün uyum başarısını etkileyebilir. Öyle ki virüs için yararlı olabilecek kimi mutasyonlar genomda gerçekleşen diğer zararlı mutasyonlarla birlikte yayılmadan ortadan kalkabilir. Bu bakımdan HIV gibi RNA virüslerinin evrimsel dinamiği değerlendirilirken Ohta tarafından ortaya atılan "yaklaşık nötral moleküler evrim teorisi" (nearly neutral) göz önünde bulundurulması gerektiğine işaret eden uyarılar da mevcuttur (**Ohta, 1998; Holmes, 2007**).

Virüsün sıradışı çeşitliliğine olanak sağlayan evrimsel dinamiğinin klinik süreçler açısından da en önemli sonucu virüsün hazırlanan aşılara direnç geliştirebilmesidir. Virüsün genomundaki tüm genler varyasyon gösterebilirse de varyasyonların en yüksek düzeyde görüldüğü genler viral kılıfta yer alan proteinleri şifreleyen genlerde görülmektedir. Öyle ki aynı virüs kladı içinde bile kılıf proteinleri arasındaki dizi farklılığı %15 civarındayken farklı kladlar arasındaki dizi varyasyonu %35'lere kadar çıkabilmektedir (**Gaschen, 2002**). Bu durum virüse karşı aşı geliştirilmesinin önündeki en büyük zorluklardan biridir. Zira şempanzelerde yapılan ilk aşı denemelerinde, aşıda kullanılan viral kılıf ancak etken virüsünkiyle tamamen aynı olduğunda bir koruma sağlamıştır ve aşı insanda kullanıldığında işe yaramamıştır (**Sui, 2013**). Kılıf proteinlerindeki olağanüstü çeşitlilik dikkate alındığında bu sonuç kaçınılmaz olmaktadır. Aşı geliştirilirken çeşitliliğe karşı düşünülen önlemlerden biri, aşının, belirli bir

bölgede, belirli bir tarihte elde edilen virüslerin filogenetik haritasının çıkarılarak buradan elde edilen ortak ataya ait kılıf dizisi ya da alt alta sıralanan farklı virüslere ait dizilerde en sık görülen aminoasitler dikkate alınarak oluşturulmaya çalışılmasıdır (**Nickle, 2003**). Bu çeşitliliği aşmak için pek çok başka yöntem üzerinde çalışılıyorsa da (**Lelièvre, 2016**) hala etkili bir aşı geliştirilememiştir.

Dünya nüfusunun önemli bir kısmını etkileyen bir hastalığın ortaya çıkışı, gelişimi ve bu hastalığa karşı önlemlerin geliştirilmesi sürecinde evrimsel dinamiklerin anlaşılmasının ne denli önemli olduğu HIV özelinde çok daha açık bir biçimde anlaşılmaktadır. Zira bu süreçlerin anlaşılmasında evrimsel değişimin hammaddeleri ve evrimsel gelişime dair diğer süreçleri değerlendirilmeden yol alınması mümkün değildir. Bu anlamıyla Theodosius Dobzhansky'nin 1973 yılında yayımlanan makalesinin başlığını da oluşturan biyoloji alanı için söylediği meşhur sözü (**Dobzhansky, 1973**) tıbbi bilimler alanı için de geçerli olabilir: Evrimin ışığı olmadan tıbbi bilimler alanındaki hiçbir şeyin anlamı olmayacaktır.

Kaynaklar

- Ariën, K.K., Vanham, G., Arts, E.J.** (2007) *Is HIV-1 evolving to a less virulent form in humans?* *Nat Rev Microbiol.*, 5(2):141-51.
- Barré-Sinoussi, F., ve ark.** (1983) *Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS).* *Science.* May 20;220(4599):868-71.
- Dobzhansky, T.** (1973), "Nothing in Biology Makes Sense Except in the Light of Evolution", *American Biology Teacher*, 35 (3): 125-129.
- Drake, J.W., Charlesworth, B., Charlesworth, D., Crow, J.F.** (1998) *Rates of spontaneous mutation.* *Genetics.*, 148(4):1667-86.
- Fauci, A.S.** (2001) *Infectious diseases: considerations for the 21st century.* *Clin Infect Dis.*, 32(5):675-85.
- Figuerola, F., Günther, E., Klein, J.** (1988) *MHC polymorphism pre-dating speciation.* *Nature.*, 335(6187):265-7.
- Gao, F., Yue, L., White, A.T., Pappas, P.G., Barchue, J., Hanson, A.P., Greene, B.M., Sharp, P.M., Shaw, G.M., Hahn, B.H.** (1992) *Human infection by genetically diverse SIVSM-related HIV-2 in west Africa.* *Nature.*, 358(6386):495-9.
- Gao, F. ve ark.** (1999) *Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan troglodytes troglodytes.* *Nature.*, 397(6718):436-41.
- Gaschen, B., ve ark.** (2002) *Diversity considerations in HIV-1 vaccine selection.* *Science.* Jun 28;296(5577):2354-60.
- Herbeck JT. ve ark.** (2012) *Is the virulence of HIV changing? A meta-analysis of trends in prognostic markers of HIV disease progression and transmission.* *AIDS.*, 26(2):193-205.
- Holmes, E.C. ve ark.** (2004) *Viral evolution and the emergence of SARS coronavirus.* *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 359(1447):1059-65.

- Holmes, E.C., Drummond, A.J.** (2007) The evolutionary genetics of viral emergence. *Curr Top Microbiol Immunol.* 315:51-66.
- Korber, B. ve ark.** (2000) Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science.*, 288(5472):1789-96.
- Lelièvre, J.D., Lévy, Y.** (2016) HIV-1 prophylactic vaccines: state of the art. *J Virus Erad.*,2(1):5-11.
- McBurney, S.P., Ross, T.M.** (2008) Viral Sequence Diversity: challenges for AIDS vaccine design. *Expert Rev. Vaccines* 7(9), 1405-1417
- Ngandu, N.K., Scheffler, K., Moore, P., Woodman, Z., Martin, D., Seoighe, C.** (2008) Extensive purifying selection acting on synonymous sites in HIV-1 Group M sequences *Virology* 5:160.
- Nickle, D.C. ve ark.** (2003) Consensus and ancestral state HIV vaccines. *Science.*, 299(5612):1515-8
- Ohta, T.** (1998) Evolution by nearly-neutral mutations. *Genetica.*;102-103(1-6):83-90.
- Robertson, D.L., Hahn, B.H., Sharp, P.M.** (1995) Recombination in AIDS viruses. *J Mol Evol.*, 40(3):249-59.
- Robinson, J.G., Redford, K.H., Bennett, E.L.** (1999) Wildlife Harvest in Logged Tropical Forests *Science*, 284 (5414), 595-596.
- Rodrigo, A.G. ve ark.** (1999) Coalescent estimates of HIV-1 generation time in vivo. *J. Proc Natl Acad Sci U S A.*, 96(5):2187-91.
- Shriner, D., Rodrigo, A.G., Nickle, D.C., Mullins, J.I.** (2004) Pervasive genomic recombination of HIV-1 in vivo. *Genetics.*, 167(4):1573-83.
- Silvestri, G. ve ark.** (2003) Nonpathogenic SIV infection of sooty mangabeys is characterized by limited bystander immunopathology despite chronic high-level viremia. *Immunity.* 18(3):441-52.
- Sui, Y., Gordon, S., Franchini, G., Berzofsky, J.A.** (2013) Non-human primate models for HIV/AIDS vaccine development. *Curr Protoc Immunol.*,102:Unit 12.14.
- Thorne, A.R., Barouch, D.H.** (2007) HIV-1 vaccine development: progress and prospects. *Curr Infect Dis Rep.*, 9(1):71-5.
- UNAIDS,** (2016) Erişim Tarihi, 2 Ağustos 2016, <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/Global-AIDS-update-2016>.
- Zhu, T., Korber, B.T., Nahmias, A.J., Hooper, E., Sharp, P.M., Ho, D.D.** (1998) An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature.*, 391(6667):594-7.