

# Índice

ARS PHARMACEUTICA

Volumen 35, número 1; 1-207, 1994

ISSN: 0004-2927

CABO, J.: Editorial .....	5-6
FAUS, M. <sup>a</sup> J.: Pasado y presente de la Facultad de Farmacia de Granada .	7-15
LÓPEZ, M. C. y MARTÍNEZ, F.: Licenciatura de Ciencia y Tecnología de los Alimentos .....	17-20
<b>ARTÍCULOS DE REVISIÓN</b>	
NÁJERA, R.: Avances en la etiopatogenia del SIDA .....	21-59
GIL, A.: Funciones de los nucleótidos de la dieta .....	61-73
<b>TRABAJOS ORIGINALES</b>	
TERCERO, J. M.; MATILLA, A.; GONZÁLEZ, S. y NICLÓS, J.: N-carboximetil-treonina: Síntesis propiedades ácidas y caracterización en estado sólido	75-83
MERZOUKI, A.; RAPP, M.; BELAKBIR, A. y MOLERO-MESA, J.: Les potentialites mineralisatrices de quelques sols mediterraneens .....	85-96
LÓPEZ, M. T. y MARTÍNEZ, C.: El Colegio de Farmacia de San Antonio de Sevilla .....	97-106
BARRERO, A. F.; HERRADOR, M. M.; MARÍN, A.; POYATOS, J. A. y SUÁREZ, M. D.: Inhibidores selectivos de la monoamino oxidasa. I. Hidracinas de formilimidazoles 1-sustituidos. ....	107-118
<b>ACTIVIDADES DE LA FACULTAD</b>	
Facultad de Farmacia de Granada. Memoria del Curso Académico 1992-1993 .....	119-136
THOMAS, J.: Cronología de la creación de la Academia Iberoamericana de Farmacia .....	137-151
<b>FARMACIA PROFESIONAL</b>	
ARIAS, A.: Centro Andaluz de Farmacovigilancia .....	153-169
SÁNCHEZ, F.: Consideraciones sobre la contratación informática en la oficina de farmacia .....	171-180
ACTIVIDAD CIENTÍFICA .....	181-191
AGENDA .....	193-200
CRÍTICA DE LIBROS .....	201-206
INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES .....	207

## Avances en la etiopatogenia del SIDA

Progress in AIDS ethiopathogeny.

RAFAEL NÁJERA \*

Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Biología Celular y Retrovirus. 28220 Majadahonda, Madrid, España.

### RESUMEN

En el presente trabajo se analizan las últimas investigaciones sobre el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos. La reciente descripción de dos subpoblaciones de linfocitos T CD4+, asociadas con la producción y mantenimiento de determinadas interleuquinas, algunas de ellas, también nuevas, ha permitido distinguir dos fases en la respuesta del organismo a la infección por el VIH. Estas fases serían las denominadas de "protección" y de "progresión", de acuerdo con la evolución de estos pacientes, tras prácticas de riesgo repetidas.

Estos hallazgos, abren nuevas vías en el entendimiento de los mecanismos de producción de la enfermedad, así como la posibilidad de desarrollo de nuevas aproximaciones terapéuticas y de profilaxis específica. De esta forma están comenzando los primeros ensayos clínicos en fase I con interleuquina-12 (IL-12), con objeto de mantener alto su nivel, pretendiendo que esto se traduzca en una fase de "protección". Por otra parte, se pretende conseguir una vacuna mediante inducción de esta fase mediante cantidades muy pequeñas de antígeno o mediante DNA desnudo.

**Palabras clave:** Etiopatogenia. Respuesta inmune. Subpoblaciones linfocitarias TH1 y TH2, Replicación, Variabilidad.

### ABSTRACT

In this review we discuss recent developments in the process of production of the disease, through the analysis of recently described pathogenic mechanisms. Lymphocyte (T, CD4+) subpopulations, TH1 and TH2 are associated with the production of interleuquins, some of them newly described are related with two phases in the progression of the infection: "protection" and "progression".

Based on this information, newly designed therapeutic approaches have being devised, base on the possibility of using IL-12 as a therapeutic drug. The first Phase I clinical trials have recently started. Also the possibility of keeping high levels of IL-12 as a response to inmunogens has been planned as a new possibility of developing a vaccine. This idea can be further developed with the use of small amounts of antigen or through the use of naked DNA.

---

\* Presidente de SEISIDA.

**Key words:** Etiology, Pathogenesis, Immune response, TH1 and TH2 T, CD4+ lymphocyte subpopulations, replication, variability.

Recibido: 16-3-1994.

Aceptado: 3-5-1994.

BIBLIO [0004-2427 (1994) 35:1; 21-59]

Los avances en torno al entendimiento de los mecanismos de la respuesta inmune y de producción de la enfermedad que se han descrito en los últimos meses, abren una vía de esperanza con respecto al desarrollo de nuevas posibilidades terapéuticas, así como una aproximación optimista para el desarrollo de una vacuna eficaz.

En esta revisión, se actualizan trabajos anteriores recientes, ya que afortunadamente el conocimiento progresa con gran rapidez (1).

## INTRODUCCIÓN

En junio de 1981 se describen los primeros casos de lo que luego se demostró ser un nuevo síndrome, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), según la publicación de Gottlieb y cols. (2) unos meses después. A partir de ese momento y ante la aparición creciente de casos de enfermedad, en un año se declararon en EE.UU. 439 casos, se inicia la búsqueda del posible agente causal, ayudando extraordinariamente en este cometido la definición de caso, establecida por el CDC (Centros para el Control de la Enfermedad. Atlanta. EE.UU.) (3) a efectos de vigilancia epidemiológica, ese mismo año.

La propia descripción del síndrome establece la presencia de una inmunodeficiencia con reducción de linfocitos T y asociación con infecciones oportunistas y Sarcoma de Kaposi, sugiriéndose como posibles causas la inhalación de nitratos, el contacto repetido con distintos antígenos de agentes infecciosos (Virus de Epstein-Barr, Hepatitis B, Herpes simple, Citomegalovirus, Virus de la Peste Porcina Africana, etc.), el contacto repetido con semen a través de la fragilidad de la mucosa rectal en ciertos homosexuales masculinos y el uso reiterado de drogas.

Otra hipótesis fue considerar que aquellos virus que se conocían eran causa de inmunosupresión en distintas especies animales, tales como los parvovirus que la producen en gatos, perros y ratones o los retrovirus que se sabía la inducían en pájaros, ratones y gatos (4).

Como hemos recogido más extensamente en nuestro libro, *SIDA, de la Biomedicina a la Sociedad* (5), ya en febrero de 1982 Gallo emitió la hipótesis

de que el SIDA estaría producido por un retrovirus linfotrópico, posiblemente relacionado con los primeros retrovirus humanos, recientemente descritos por su grupo, HTLV-I y HTLV-II. Ello tenía visos de probabilidad, ya que se había demostrado la transmisión del SIDA por transfusiones sanguíneas y otros productos hemáticos filtrados, además de por contactos homosexuales repetidos con penetración anal y uso de drogas intravenosas.

El 20 de mayo de 1983, los investigadores del Instituto Pasteur de París, Luc Montagnier y su grupo (6), describieron en *Science* el aislamiento de un retrovirus a partir del cultivo de un ganglio linfático de un paciente con linfadenopatía persistente generalizada, al que denominaron "Virus linfotrópico humano de células T", comprobando cierta reacción cruzada ligera, pero no concluyente con el HTLV-I, pensando fuera un retrovirus humano de tipo diferente, afirmando: "... Estos resultados, junto con los datos de inmunofluorescencia, indican que el retrovirus aislado del paciente 1 contiene una proteína mayoritaria p25, similar en tamaño a la del HTLV-I, pero diferente inmunológicamente..." y en otro momento: "... El papel de este virus en la etiología del SIDA queda por determinar...".

En el mismo número de la revista *Science*, mencionada, el grupo de Robert Gallo del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Institutos Nacionales de Sanidad de Bethesda (EE.UU.), describieron un retrovirus HTLV-I<sub>EP</sub> (7) aislado de un enfermo de SIDA, y Gellmann y cols. (8), en este mismo año, la presencia de DNA proviral de un retrovirus tipo HTLV-I en dos pacientes con SIDA.

Todo ello apuntaba a que un virus relacionado con el HTLV-I pudiera ser el agente etiológico. Sin embargo, esta hipótesis no terminaba de aportar respuesta a todas las incógnitas epidemiológicas, clínicas ni inmunológicas.

En mayo de 1984, el grupo del NCI publicó una serie de trabajos describiendo un virus antigénicamente distinto del HTLV-I, al que denominaron HTLV-III, y su asociación con el SIDA, y en julio de ese mismo año el grupo del Instituto Pasteur, con investigadores del CDC, publicaron un trabajo en el que concluían: "... Recientemente se ha descrito la asociación etiológica entre el HTLV-III y el SIDA. La explicación más lógica para la asociación paralela entre los virus HTLV-III y LAV, como causa del SIDA, es que los dos virus sean el mismo..." (9).

En 1985, ambos grupos publicaron los datos moleculares que demostraban la identidad de ambos virus, estableciendo diferencias de sólo un 1.5% en su composición de nucleótidos (10, 11). A partir de esa fecha se admite, sin lugar a dudas, que el posteriormente denominado VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) es el agente causal del SIDA, aun cuando Peter Duesberg a partir de 1987 haya puesto en duda esta relación etiológica a través de una serie de artículos que han sido oportunamente contestados por distintos científicos. Una

relación detallada de sus teorías y réplicas se puede encontrar en nuestro libro, ya mencionado (5).

Más recientemente se estableció una cierta polémica entre los grupos de Gallo y Montagnier en relación a la posible existencia de cofactores (12). Así, Gallo, mantenía que el VIH es la causa *sine qua non* del SIDA, mientras que Montagnier dice que el VIH “es necesario pero puede no ser suficiente para producir el SIDA por él solo”. Hoy día las posturas se han acercado en el sentido de admitirse la etiología única del VIH, pero la existencia de cofactores que acelerarían el progreso de la enfermedad y hasta es posible que la condicionarán.

## RETROVIRUS

Como los define Temin (13), los retrovirus son una familia de virus animales con RNA como material genético en la partícula viral y DNA cuando se encuentran en la célula, compartiendo ciertas propiedades con otros virus a la vez que algunas otras con los elementos genéticos celulares móviles.

La propiedad fundamental de su replicación, a través de la transcripción inversa, de ahí su nombre, la comparten con otros virus animales (Hepadnavirus) y con algunos de plantas (Caulimovirus y Badnavirus), así como con muchos elementos genéticos móviles celulares (Retrotransposones y Retroposones).

Además de su implicación en la enfermedad, tanto animal como humana, los retrovirus son de gran importancia en biotecnología y en biología molecular en general, dado que la transcriptasa inversa es un reactivo imprescindible para producir cDNA a partir de mRNA de proteínas importantes y clonar otras de importancia médica. Por otra parte, retrovirus modificados han sido usados como vectores en experimentación humana y para terapia génica, así como para la producción de animales transgénicos.

El papel primario de la transcripción inversa parece ser parte del ciclo vital de los retroelementos parasitarios y su efecto sobre los organismos huésped es fundamentalmente a nivel evolutivo. Así, concluye Temin, que si hubiera existido un mundo basado en RNA, como precursor del actual, basado en DNA, la transferencia de información desde el RNA al DNA tendría que haber usado la actividad de la transcriptasa inversa, primero posiblemente a través de ribozimas y luego por proteínas enzimáticas.

### *Cronología fundamental en el conocimiento de los retrovirus*

Podemos dividirla en dos grandes apartados: hasta el descubrimiento de la transcriptasa inversa(TI) y después de la misma.

### *Descubrimientos anteriores a la descripción de la TI*

En 1904, Vallee y Carre describen la anemia infecciosa equina, primera enfermedad posteriormente descrita como producida por retrovirus. Esta enfermedad no es oncogénica y por tanto no fue clasificada como producida por virus tumorales RNA, como se conocían los retrovirus antes de 1970.

En 1908, Ellermann y Bang describen la mieloblastosis y la eritroblastosis aviarias, que supondrían las dos primeras enfermedades producidas por retrovirus oncógenos. En esa época ambas enfermedades no se aceptaba fueran leucemias y las leucemias en sí no se aceptaban como cánceres.

En 1911, Peyton Rous aísla el virus del sarcoma del pollo que lleva su nombre, demostrando por primera vez que un tumor sólido estaba producido por un virus filtrable.

En 1936, John Bittner aísla el virus tumoral mamario del ratón que supuso el primer aislamiento de un retrovirus tumoral de mamíferos.

En 1951, Ludwig Gross describe el virus de la leucemia murina, demostrando la transmisión vertical de retrovirus por primera vez.

Durante la década de los años 60 se aíslan otros virus de la leucemia y sarcoma murinos, así como virus endógenos murinos y aviarias. En 1964 Bill Jarret aísla el virus de la leucemia felina a partir de un gato que desarrolló un linfosarcoma. Hasta entonces se pensaba que los retrovirus eran endógenos que se transmitían sólo de forma vertical. Experimentos posteriores demostraron que el virus de la leucemia felina es un retrovirus exógeno que se transmite por contagio entre los gatos. Esta observación fue la primera prueba concluyente de que cualquier retrovirus es transmisible por contagio, lo que cambió los conceptos que prevalecían sobre estos virus (14).

En 1970, Howard Temin emitió la hipótesis de que los virus tumorales RNA se multiplicaban a través de un provirus DNA intermediario, que explicaría así la paradoja de cómo virus RNA podían producir tumores en numerosas especies animales, persistiendo su información genética en la célula animal. El descubrimiento de la transcriptasa inversa vino a demostrar lo acertado de la hipótesis. Su descubrimiento fue realizado en 1970 por Temin y Mizutani y por David Baltimore independientemente.

Su descubrimiento inicia una nueva etapa en el entendimiento de los virus tumorales RNA y de los retrovirus y elementos retroides, suponiendo una gran contribución a la biología en general.

### *Descubrimientos posteriores a la descripción de la TI*

En 1977, Takatsuki y cols. describen la leucemia de células T del adulto como enfermedad endémica en ciertas partes de Japón y en 1980 Poiesz y cols.

aislan el virus de la leucemia de células T, posteriormente designado como tipo I, al aislar, en 1982, Kalyanaraman otro distinto, designado como tipo II.

En 1981, como hemos mencionado anteriormente, Gottlieb y cols. describen la clínica del nuevo síndrome al que denominan SIDA.

En 1983, Barré-Sinoussi y cols. describen el aislamiento del virus asociado a la linfadenopatía (LAV), posteriormente identificado como el Virus de la Inmunodeficiencia Humana o virus del SIDA.

En 1984, Popovic y cols. describen un virus, aislado de enfermos de SIDA, al que denominan Virus linfotrópico humano de células T, tipo III (HTLV-III) y al que atribuyen ser el agente etiológico del SIDA. Investigaciones posteriores demuestran haber sido una contaminación procedente de cultivos enviados por Montagnier, por lo que la prioridad del descubrimiento del VIH se atribuye a Montagnier. Para ver una relación detallada de este largo proceso, remitimos al lector a nuestros trabajos, "El disputado origen de un virus: variabilidad o contaminación" (15 y 16).

En 1984, Jay Levy describe otro virus procedente de enfermos de SIDA, denominado Retrovirus asociado al SIDA (ARV), comprobado posteriormente ser una variante del VIH.

En 1985, Danny Daniel describe el Virus de la Inmunodeficiencia de la simios (SIV) de macacos.

En 1986 el Comité Internacional de Taxonomía de Virus, propone el nombre de Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) para denominar al virus del SIDA, sustituyendo a todos los nombres anteriores, LAV, HTLV-III, ARV, LAV/HTLV-III, IDAV, TLR.

En 1986, Clavel y cols. describen el aislamiento de un retrovirus humano en pacientes de SIDA, VIH negativos, identificándolo como un VIH diferente al anterior, con lo que al previamente descrito se denomina VIH tipo 1 (VIH-1) y, al nuevo aislado VIH tipo 2 (VIH-2).

Desde las primeras descripciones de la enfermedad se observó que otros factores, aparte del VIH, podían influir en la progresión de la enfermedad, tales como distintas infecciones por diferentes virus, antígenos y citoquinas, así como la inmunosupresión añadida causada por otros agentes infecciosos, drogas y toxinas.

Sin embargo, la idea de la existencia de cofactores surge con el trabajo de Lemaitre y cols. en 1990 sobre la interacción de ciertos micoplasmas con el VIH *in vitro*. No obstante, Lo y cols., ya en 1986 habían descrito un agente, posteriormente identificado como micoplasma (*M. incognitus*, una cepa de *M. fermentans*), asociada con tejido de Sarcoma de Kaposi y que inducía inmunodeficiencia y muerte en ciertos primates.

En 1990, Garry describe una partícula intracisternal tipo A (partículas retrovirales intracelulares no infecciosas, probablemente formas intermediarias en la maduración del virión y que se observan en células infectadas por retrovirus tipo B),

asociada con una enfermedad autoinmune, el Síndrome de Sjögren, reavivando la hipótesis de la posible participación de estos virus en este tipo de patología, enunciada ya por Koprowski y cols. en 1985. Esta asociación sería biológicamente asumible, ya que se conoce en distintas especies animales.

En relación con este mismo aspecto, en 1992, Lagaye describe la presencia de secuencias de espumaretrovirus humanos en casos de enfermedad de Graves, aportando así nuevos datos sobre esta probable asociación. Su confirmación, si se estableciera, abriría una nueva vía de conocimiento a este inmenso campo de patología, todavía sin etiología conocida.

### *Características generales de los Retrovirus*

Según recoge Coffin (17), los retrovirus componen una amplia familia de agentes infecciosos que se agrupan bajo la denominación de RETROVIRIDAE, unidos por una estructura común del virión y una forma similar de replicación.

Se han aislado de muy diversas especies animales, desde los peces al hombre, produciendo un gran abanico de patología, desde procesos malignos y SIDA a infección asintomática, integrándose a veces en las células germinales y pasando de generación en generación como retrovirus endógenos.

Así, los hechos biológicos característicos de los mismos (18), serían:

— Existencia dentro de una estructura, una organización genética y un ciclo de replicación común, de una amplia gama de cepas virales con una historia natural y unos efectos patogénicos muy diferentes.

— Una amplia variedad de interacciones entre el virus y el huésped, y que van desde infecciones absolutamente benignas, como en el caso de virus endógenos, a infecciones exógenas moderadas y hasta las consecuencias fatales de la infección, por virus tales como el VIH y los virus oncógenos rápidos.

— La habilidad de adquirir y alterar la estructura y funciones de secuencias derivadas del huésped y, como consecuencia, presentarse como oncogenes. El estudio de ellos nos ha proporcionado un detallado conocimiento de los mecanismos moleculares de la carcinogénesis.

— La capacidad de insertarse en la línea germinal del huésped, comportándose como elementos trasladables, con las consecuencias genéticas subsiguientes, que han constituido una fuerza importante en la evolución de los vertebrados.

— La capacidad de producir cierto tipo de daños genéticos, tales como la activación o inactivación de genes específicos, cerca de los sitios de integración del provirus.

— Su capacidad para alterar rápidamente su genoma por mutación y recombinación, en respuesta a condiciones ambientales cambiantes.

— Servir como vectores para genes extraños insertados en el laboratorio y



para transportar y expresar estos genes de forma predecible a una amplia variedad de células y organismos.

### *Clasificación de los retrovirus*

La clasificación de los retrovirus ha ido cambiando de acuerdo con la información disponible sobre sus características. Al principio, se les denominaba individualmente con nombres propios de la patología que producían, y de ahí que, como grupo, antes del descubrimiento de la transcriptasa inversa, se les denominara *Virus Tumoraes RNA*.

En los años 1960-1970, mediante su estudio por microscopía electrónica se clasificaron por Bernhard (19) como partículas A, B, C y D, según su forma de maduración, situación y forma de la nucleocápside (core) en el virión maduro y apariencia de las espículas de la superficie, correspondientes a las glicoproteínas. En su conjunto, se denominaron *ONCOVIRUS*. Posteriormente se describieron los *LENTIVIRUS* y los *SPUMAVIRUS*, a los cuales no se les ha asignado un nombre morfológico característico.

Otras características que han servido para su clasificación han sido el tipo de huésped, la alteración celular producida, su mecanismo de transmisión y más recientemente la homología de secuencias de su ARN y la disposición de su genoma.

En la Figura 1 (20), recogemos la clasificación según tipo de transmisión y de huésped y estructura y tipo de maduración, y en la 2 la basada en subfamilias, géneros y subgéneros, del IV Informe del Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) (21).

La clasificación más reciente de la familia *RETROVIRIDAE* en géneros, subgéneros y especies es la del V Informe del ICTV, que se recoge en la Figura 3 (17), con una breve descripción de los grupos principales, comparándose en la Figura 4 las diferencias existentes entre la antigua y nueva clasificación (17). Esta última, reemplaza los datos biológicos tales como tipo de huésped y patogenicidad por características moleculares básicas. En la Figura 5 se presenta una clasificación actualizada de los retrovirus humanos, con expresión de las siglas usadas en la actualidad y las previamente utilizadas para designarlos, así como la patología asociada a ellos (22).

### *Retrovirus humanos*

El conocimiento de que la mayor parte de las leucemias y sarcomas de numerosas especies animales estaban producidas por virus, estimuló su búsqueda en tumores humanos. Los avances en microscopía electrónica en los años 50

y 60 que permitió la clasificación ya citada, de Bernhard(19), hizo se aplicara esta tecnología en su estudio, describiéndose una serie de posibles candidatos, que no fueron confirmados. El descubrimiento de la transcriptasa inversa introdujo un nuevo marcador para esta búsqueda, que tras numerosos intentos (23) condujo finalmente al aislamiento del primer retrovirus humano, en 1980, el Virus de la leucemia de células T del adulto (HTLV-I) a partir de casos de esta nueva forma de leucemia, poco antes descrita en el suroeste del Japón por Takatsuki y cols. (24) y que, dada su distribución geográfica, hizo pensar en que pudiera ser debida a un agente transmisible.

Posteriormente, en 1982, se aísla otro virus similar, de una leucemia de células peludas, el HTLV-II, no relacionado con esta entidad nosológica, no conociéndose su relación patológica, por lo que se le considera aún como un "virus huérfano". Con respecto a su difusión, se ha comprobado una alta tasa de seropositividad en usuarios de drogas por vía parenteral (25, 26).

En 1983, el grupo de Montagnier, Barré-Sinoussi *et al.* (27) aíslan un retrovirus del ganglio de un enfermo con linfadenopatía persistente generalizada y prácticas de riesgo, al que denominaron Virus asociado a la linfadenopatía (LAV). Y al año siguiente el grupo de Gallo, Popovic *et al.* (28) describieron otro retrovirus, al que denominaron Virus linfotrópico humano de células T, con el numeral III para distinguirlo de los dos anteriormente descritos por su grupo. De ambos se comprobó posteriormente que eran el mismo, al conocerse los resultados del análisis de sus secuencias y una serie de comprobaciones de distintos clones, admitiéndose internacionalmente una nueva denominación, la de Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) para el agente causal de él.

Un estudio detallado de las circunstancias de la polémica histórica con respecto a la prioridad en el descubrimiento y el análisis que ha llevado al reconocimiento de Montagnier como descubridor del VIH, puede encontrarlos el lector en nuestro libro *SIDA. De la Biomedicina a la Sociedad* (5) y en varios artículos publicados por nosotros en la Publicación Oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA (Seisida) (15 y 16).

En 1986, Clavel y cols. (29) describen un nuevo virus, similar al VIH, a partir de enfermos de SIDA seronegativos, clasificándose como VIH-2, al asignar al anterior la denominación de VIH-1. La infección por este virus se localiza fundamentalmente en África Occidental, en contraposición a la preponderante distribución del VIH-1 en África Oriental. Su patogenicidad es claramente inferior a la del VIH-1. En el mundo occidental se han descrito algunos casos, fundamentalmente en personas procedentes del área geográfica referida. En España se han detectado a través del Grupo Español para el estudio del VIH-2, Soriano y cols. (30), 37 casos de infección, 5 de ellos nativos, todos en Galicia y con contactos sexuales en África, no habiendo desarrollado SIDA, por el momento, ninguno de ellos. Por otra parte, Peña y cols. (31) han descrito el

aislamiento de VIH-2 en nuestro país, en un niño de 4 años procedente de Cabo Verde, con poliadenopatías y afectación inmunológica.

En 1987 se describe otro retrovirus humano, relacionado con la producción de tumores, el HTLV-V (ya que en la serie HTLV, el IV, fue descrito por Essex, demostrándose posteriormente que era una contaminación con un virus de la inmunodeficiencia de los simios), asociado con un subgrupo de linfomas cutáneos de células T (32).

Así como supuso una paradoja el que ciertos tumores humanos no estuvieran producidos por virus, de la misma forma sigue siéndolo el que no se haya demostrado la presencia de retrovirus en enfermedades inflamatorias autoinmunes. Desde hace casi una década se han venido buscando y se han descrito ciertas asociaciones, presencia de posibles anticuerpos, o material genético similar en enfermedades tales como la esclerosis múltiple (33, 34, 35), enfermedad de Graves (36), síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico (37). En el caso de la esclerosis múltiple, Perron y cols. (1989), describieron el aislamiento de un retrovirus, LM7, que no ha sido confirmado posteriormente (38).

A fines de 1990 se describe, en tejido procedente de enfermos de Síndrome de Sjögren, la presencia de partículas intracisternas tipo A (39) y en 1991 el aislamiento de un retrovirus tipo D (el primero conocido en el hombre) de un linfoma de células B tipo Burkitt procedente de un paciente VIH positivo (40).

Muy recientemente, Lagaye y cols. (41) encuentran en 10 de 29 pacientes estudiados de enfermedad de Graves, secuencias de espumaretrovirus.

Todos estos datos, aún no concluyentes en cuanto a relación etiológica, nos aproximan cada vez más a ella, no siendo extraño que, como ocurre en numerosas especies animales, algunas de estas enfermedades autoinmunes sean producidas por retrovirus.

Recientemente (42), se ha descrito un síndrome denominado "linfocitopenia T, CD4+, idiopática" (ICL en inglés), con semejanza con el SIDA, y que no presenta marcadores de estar producido por ninguno de los VIH ni de los HTLV. Denominado popularmente como "SIDA seronegativo", se ha asociado con la presencia de una partícula retroviral, tipo A intracisternal, de la que se pensó podría ser un tercer virus del SIDA. El análisis de los casos conocidos revela que son heterogéneos, clínica, inmunológica y virológicamente y que no existe demostración de la relación etiológica entre las partículas observadas y el síndrome clínico.

### *Origen del Virus de la Inmunodeficiencia Humana*

Este tema, muy debatido, nos lleva hoy a aceptar como hipótesis más plausible su derivación de virus simios, dada la íntima relación genética existente entre el VIH-1 y el virus de la inmunodeficiencia del chimpancé (homología

de secuencias del orden del 84%) y la del VIH-2 con la de los virus del Mangabey tiznado (82-89%) y la del macaco (82-86%) (43), como se esquematiza en la Figura 6. Una exposición detallada del tema la hemos realizado recientemente (5, 22), analizando las diversas teorías expuestas: estudios de paludismo de primates, ensayos de vacunación antipoliomielítica, etc.

En la Figura 7, tomada de Karpas (44), se esquematizan los datos más importantes sobre el origen y difusión del SIDA, desde el primer suero positivo conocido en África que data de 1959.

La teoría del origen en África se basa, además de en la existencia de virus simios muy similares a los humanos, y que se encuentran ampliamente difundidos infectando subclínicamente a diversas especies, en la de otros virus simios, menos relacionados genéticamente, que infectan otras especies. Además, debemos tener en cuenta la gran difusión de la enfermedad en África Central y las documentadas ceremonias (45) de inyección de sangre de mono al hombre, en ciertas tribus, buscando el rejuvenecimiento.

Una vez infectado un hombre en alguna región recóndita del bosque africano, su paso al mundo urbano y su difusión se explicarían a través de fenómenos demográficos y sociales que tuvieron lugar en ese continente, precisamente en aquellos años, tales como la descolonización, que llevó consigo movimientos de población, debido a persecuciones tribales y políticas como no se conoce hayan tenido lugar anteriormente.

Por otra parte, se comenzaron las campañas de vacunación masiva y la lucha contra las enfermedades de transmisión sexual, con el riesgo, en algunos casos documentado, de uso de la misma jeringa para inyección, con más que dudosas condiciones de esterilización.

Consideración especial requiere, como muy probable causa de pase al mundo occidental, la masiva extracción de sangre realizada esos años para la producción de factores de coagulación, especialmente teniendo en cuenta que para obtener un lote de Factor VIII se necesitan mezclar de 15.000 a 20.000 sangres distintas. Una única sangre que estuviese contaminada, contaminaría el lote, que luego se distribuiría a muy distintas personas, infectándolas.

Una vez pasado al mundo occidental, su difusión se vio favorecida por el extraordinariamente largo período de incubación, 8-10 años como media, que hizo que, como se ha visto en las cohortes de homosexuales que participaban en los estudios de la vacuna anti-hepatitis B, cuando aparecieron los primeros casos de enfermedad, la mayoría de ellos estaban infectados, habiéndolo sido antes de que se describiera la enfermedad, como se pudo demostrar por los sueros conservados anteriores a 1981. Por otra parte, la difusión amplia se realizó principalmente en poblaciones homosexuales muy promiscuas, usuarios de drogas y por vía parenteral que compartían ampliamente agujas y jeringas y en los hemofílicos y otras discrasias hemáticas que recibían con frecuencia factores de

coagulación, así como en aquellas poblaciones que recibían inyecciones sin garantías de esterilización.

### *Virus de la Inmunodeficiencia Humana*

El virus forma parte de una población heterogénea, dada la extremada variabilidad genética del mismo. Esta característica deberá tenerse en cuenta para entender muchas de las características de la patogenia de la enfermedad.

En esquema ideal, el virión constituye una partícula esférica de 80 a 110 nanómetros, constituida por tres capas concéntricas, una interna que contiene una nucleoide de forma de cono truncado, constituido por el RNA, la nucleoproteína y las enzimas, una intermedia formada por la nucleocápside icosaédrica y una tercera, exterior o envoltura, derivada de la célula huésped donde se insertan las glicoproteínas como 72 proyecciones externas constituidas por trímeros de gp120, lo que supondría la existencia de 216 moléculas de gp120 por virión.

En la envoltura existen, además, gran concentración de proteínas celulares, íntimamente asociadas: beta-2-microglobulina y cadenas alfa y beta de antígenos HLA DR, aproximadamente unas 375 a 600 moléculas, lo que supone un 20% de las 2.500 a 3.000 moléculas que existen de Gag y una concentración mucho mayor que de gp120. Esta gran riqueza de proteínas celulares va a condicionar aspectos de la patogenia, aún no bien conocidos, así como deberá ser de trascendencia en el desarrollo de vacunas.

### *RNA*

El ácido nucleico, RNA de cadena sencilla, es diploide, ya que existen dos cadenas idénticas y un peso molecular de 9.8 kb, poseyendo distintos genes que codifican por distintas proteínas. Los tres genes principales, comunes a todos los retrovirus, son los denominados: “gag”, “pol” y “env”, que codifican por las proteínas respectivas correspondientes a los antígenos internos, “de grupo”, las enzimas (polimerasas) y la envoltura, según se esquematiza en las Figuras 8 y 9.

Una diferencia fundamental de los lentivirus con respecto a otros retrovirus, es la existencia de varios genes reguladores, que, entre otras funciones, van a regular la latencia o expresión del material genético viral integrado en el material celular (provirus). En el caso del VIH, existen siete genes con la función mencionada. De ellos, dos van a ser imprescindibles para la replicación del virus: “tat” y “rev”, a través de las proteínas por ellos codificadas. La primera actúa como transactivador, esto es, aumentando la producción de

RNA mensajero, y “rev”, procesando estos mensajeros y facilitando su transporte al citoplasma, con lo que van a regular la expresión de las proteínas virales.

Existen otros cinco genes reguladores, no imprescindibles para la replicación: “vpr”, transactivador débil, que contribuiría a acelerar la replicación, “vif”, asociado a la infecciosidad, “vpu”, que facilitaría la salida de los viriones de la célula, “nef”, que aunque se discute su posible acción como regulador negativo, hoy se piensa podría jugar un papel en relación con la patogenicidad, ya que Desrosiers (46) ha demostrado que deleciones de este gen disminuirían la patogenicidad. Por último, existe otro gen “vpt”, cuya función es aún desconocida.

Como recoge Coffin (17), las proteínas de los retrovirus se designaban, hasta 1988, con un prefijo, seguido de la indicación del peso molecular, así, p para proteína, gp para glicoproteína, Pr para los precursores de las mismas. De esta forma se hablaba de p24, gp120, etc. A partir de 1988 se desarrolló un sistema de nomenclatura más racional (47), usando dos letras mayúsculas nemotécnicas de su función, así CA representaría la proteína de la cápside, en vez de p24; MA, proteína de la matriz, en vez de p17; SU, glicoproteína de la superficie de la envoltura, en vez de “gp120”.

La realidad hoy, es que se usan ambos tipos de designación más o menos indistintamente. En la Figura 10, se esquematizan las diferentes proteínas con las dos nomenclaturas y un breve resumen de su estructura y función.

## PROTEÍNAS ESTRUCTURALES

Son aquellos que codifican proteínas que van a constituir el esqueleto de la partícula. Como hemos visto, son “gag”, “pol” y “env”. Coffin (17), en su reciente revisión, analiza cada uno funcional y estructuralmente.

### *Proteínas “gag”*

Constituyen la mayor parte de la estructura de la cápside, con aproximadamente unas 2.500-3.000 moléculas por virión. Su función sería no sólo constituir gran parte de la estructura del virión, sino que participarían en la síntesis del DNA y en la integración del mismo en los primeros momentos de la infección, para en los momentos tardíos contribuir al ensamblaje de la partícula y en su salida de la célula (exvaginación, “budding”).

El gen “gag”, codifica por un precursor (p55) en el que se pueden localizar, en el siguiente orden las cuatro proteínas a las que va a dar origen y que, *funcionalmente*, van a contribuir a la formación del virión, mediante las siguientes interacciones moleculares. L *proteína matriz* (MA), (p17), mediante la asociación

proteína-membrana celular va a producir la exvaginación, mediante una modificación de la proteína que se consigue por la adición de un grupo de ácido mirístico en su grupo terminal  $\text{NH}_2$ , de ahí la denominación de proteína miristilada; *proteína de la cápside (CA)*, (p24), se asocia a otras proteínas para formar el nucleoide o core y *proteínas de la nucleocápside (NC)*, (p15, precursor de p9, proteína unida al ácido nucleico, y p6, proteína rica en prolina, que ayuda a la maduración).

Desde el punto de vista *estructural*, la *matriz*, tapiza la superficie interna de la envoltura, existiendo una gran relación estructura-función, ya que la primera va a condicionar el que la función de ensamblaje se verifique vía intracitoplásmica (partículas A) o vía membrana celular.

La proteína de la *cápside* forma la concha del nucleoide, elemento protector y antígeno mayoritario y por tanto en muchos casos base para los inmunoensayos.

Las proteínas de la *nucleocápside* son las que están en íntima relación con el RNA, por lo que son siempre proteínas básicas con una o más estructuras tipo “dedo de zinc”, como se encuentran en muchas proteínas de unión a ácidos nucleicos, aun cuando el que su función se exprese por la unión de zinc, está en discusión. Interviene en el empaquetamiento correcto del RNA, para lo cual debe interactuar de forma específica con él. Es capaz de formar duplex RNA-RNA, moléculas probablemente necesarias para conseguir la dimerización del genoma y la asociación genoma-cebador.

### *Proteínas “pol”*

Estas proteínas se expresan a través del precursor “gag-pro-pol”, denominado así, al considerarse la proteasa, como fuera de “pol”. La *proteasa (PR)*, (p15) tiene como función la rotura proteolítica necesaria para dar lugar a las proteínas maduras de “gag” y “pol”, durante la maduración del virus. La función de las *proteínas “pol”*, es la síntesis del DNA viral y su integración en el genoma celular. Comprende dos enzimas, la *transcriptasa inversa (RT)*, (p63, p55) y la *integrasa (IN)*, (p11). La RT es capaz de llevar a cabo la función de polimerasa tanto como la endonucleolítica de *ribonucleasa H (RN)*, (p13) que conduce a la degradación del molde y el cebador durante la síntesis. La *integrasa* aporta la actividad necesaria para la integración del genoma viral en el celular, tales como la preparación de los extremos terminales 3' del DNA viral, así como la rotura del DNA celular y su ligazón al viral.

### *Proteínas “env”*

Se originan a través de un precursor modificado posteriormente por glicosilación,

“gp160” en el caso del VIH-1 y “gp300” en el del VIH-2. Van a originar dos proteínas, *proteína de envoltura, de superficie (SU)*, (gp120) y *proteína de envoltura, de transmembrana (TM)*, (gp41), o (gp125) y (gp36) en el caso del virus 2. Las dos proteínas se mantienen asociadas mediante puentes disulfuro y asociaciones no covalentes, siendo procesadas mediante enzimas celulares a diferencia de las ya mencionadas de “gag” y “pol”. Su función es la asociación y penetración en la célula, por lo que se le puede considerar como el “antígeno de entrada”, no siendo necesario para el ensamblaje del virión ni para los mecanismos postpenetración que van a conducir a la replicación.

La *proteína de superficie* está siempre glicosilada, variando la cantidad de la misma, lo que lleva consigo diferencias significativas en peso molecular de esta proteína en distintos grupos de retrovirus. Contiene los sitios de interacción con los receptores celulares y los determinantes principales de neutralización por anticuerpos.

La *proteína de transmembrana*, está unida a la de superficie a la que une a la superficie del virión, siendo responsable de la fusión de la envoltura del virus con la superficie de la célula, a través de una región hidrofóbica, amino terminal.

## PROTEÍNAS REGULADORAS

Codificadas por los genes correspondientes, analizados al hablar del RNA, se esquematizan sus designaciones actuales y pasadas, pesos moleculares y funciones en la Figura 9.

## REPLICACIÓN DEL VIH

Como hemos citado, el antígeno de entrada va a ser la gp120, por la que el virus se va a poner en contacto con la célula y se va a poner en marcha el mecanismo de la penetración del ácido nucleico. La gp120, a través de su “zona de unión a CD4”, va a interaccionar con el receptor específico CD4, de los linfocitos T facilitadores y presente en otras células, tales como monocitos, macrófagos, etc. Recientemente se ha descrito el co-receptor CD26, interaccionaría con zonas conservadas del bucle V3 de la gp120, que facilitarían la ruptura de éste y, así, los cambios conformacionales necesarios para que la gp41 interaccione con la proteína F de la membrana celular, facilitando la fusión de las membranas viral y celular.

Se han identificado también otros receptores, presentes en diversas células, como el Gal-C, galactocerebrósido presente en ciertas células nerviosas CD4- de glioma (V373-MG) y de neuroblastoma (SK-N-NC), así como en células del tracto digestivo, en el epitelio del recto.



Por otra parte, existen otros receptores, como los Fc de las inmunoglobulinas y los receptores de complemento, que el virus usa de forma indirecta, a través de anticuerpos.

Así, el virus se distribuye por todo el organismo, pudiendo afectar a distintas células. No obstante, no alcanza concentración suficiente para poderse transmitir más que a partir de sangre, semen, exudados vaginales o leche materna y esto, de todas formas, con muy distinta eficacia. En la Figura 10 se recoge una lista actualizada, tomada de la reciente revisión de Levy sobre las células humanas susceptibles al VIH, tanto *in vivo* como *in vitro*.

Algunas células, como los linfocitos T8, no expresan receptor CD4, no siendo susceptibles a la infección, pero en determinadas circunstancias, como tras la infección por el virus Herpes 6 (HHV-6), lo expresan haciéndose susceptibles. Dada la frecuencia de la infección por Herpes 6 en la especie humana, esta posibilidad podría ser frecuente. Otro virus, el Citomegalovirus (CMV), es capaz de inducir la expresión de receptores de inmunoglobulinas, haciendo así, indirectamente, susceptibles al VIH, a fibroblastos humanos.

Al ponerse en contacto con la célula, el virus forma una especie de zona de adhesión con la beta-2-microglobulina y los antígenos HLA, estableciéndose la interacción entre la zona de la gp120 conocida como región de unión a CD4 con el receptor CD4 de la célula. La región de unión a CD4 es una zona de la gp120, constituida por cuatro fragmentos discontinuos, que se plegarían para establecer una zona de contacto, denominada "bolsillo" de unión.

Tras la unión, se producen cambios conformacionales en la gp120, que dejarán la zona V3 accesible a la rotura proteolítica necesaria para la infección, seguido de la fusión de parte de la gp41 con un factor "F" (de fusión) en la membrana celular, con lo que se facilita la penetración de la nucleocápside vírica.

A continuación, por medio de la transcriptasa inversa, el RNA se transcribe a DNA, quedando al principio, fundamentalmente como DNA episomal en el citoplasma, constituyendo lo que se conoce como latencia "pre-integración". Ésta va a mantenerse, hasta que a través de la activación celular, el genoma se integra como "provirus". A partir de ese momento, comienza la "latencia post-integración", estableciéndose un equilibrio dinámico en el que se puede encontrar la latencia virológica completa, la expresión de mensajeros, proteínas o viriones infecciosos o defectivos.

Entre la "pre" y la "post" integración se establece también un equilibrio, así, al principio de la infección, la mayor parte del DNA viral está en forma "pre", mientras que a medida que avanza la infección va siendo mayoritariamente "post".

En el proceso de la replicación, podemos distinguir dos fases, correspondientes a la expresión génica temprana y tardía. En la primera predomina la expresión de los genes reguladores "tat", "nef" y "rev" sobre los estructurales

“gag”, “pol” y “env”. En la segunda predomina la expresión de los estructurales, dando lugar a la producción de las partículas virales tras la unión de las proteínas al RNA, complejo que incorpora la envoltura en la membrana celular en la que se han insertado previamente las glicoproteínas, codificadas por el virus. Al madurar los viriones, ciertos precursores de la nucleocápside y las enzimas se van a degradar por acción de la proteasa viral, permitiendo la infecciosidad del virus.

Por ello, podemos considerar que la transcriptasa inversa sería la enzima “de entrada” y que la proteasa, sería la enzima “de salida”, fundamentales ambas para la replicación e infecciosidad del virión. Por ello constituyen las dianas fundamentales para la terapéutica antirretroviral.

## VARIABILIDAD DEL VIH

Los virus RNA son muy variables, ya que carecen de sistemas de “corrección de pruebas”, de los errores cometidos durante la replicación. En el caso del VIH es aún mayor por las peculiares características de su ciclo de replicación, con una transcripción inversa y otra directa, así como por el carácter diploide de su RNA. Temin (48) acaba de publicar una nueva teoría sobre la gran variabilidad genética de estos virus, proponiendo que los numerosos errores cometidos durante la transcripción inversa serían el resultado de la necesidad de realizar dos transferencias de cadena para formar el provirus.

Estos virus varían a razón de  $10^{-3}$  y hasta  $10^{-2}$  cambios de nucleótidos por sitio y año, lo que supone de cien mil a un millón de veces más que los genes celulares. En el caso de una persona infectada por el VIH-1 se estima que las secuencias en el gen “env” varían aproximadamente del orden del 1% por año.

Así, las poblaciones de virus, están constituidas por estirpes muy diferentes, formando lo que Eigen ha denominado cuasi-especies y donde predominaría una secuencia máster que no comprendería más allá de un 15%, aproximadamente, del total de partículas. Según Eigen (49) el genoma de un virus RNA, como el VIH, que contiene sólo 10.000 nucleótidos, es pequeño y sencillo si se compara con el de la mayor parte de las células. Sin embargo, desde un punto de vista molecular es inimaginablemente complejo. Cada uno de estos nucleótidos contiene una de cuatro posibles bases: adenina, uracilo, guanina o citosina. La única secuencia especificada por el genoma del VIH representa por tanto, sólo, una posibilidad de un total de  $4^{10\,000}$ , un número aproximadamente equivalente a un uno, seguido de 6.000 ceros. La mayoría de esas secuencias serían inviables, pero aunque no lo fuera más que una mínima fracción, el número sería tremendo. Si todo el universo se llenara con átomos de hidrógeno... no sería capaz de contener más que  $10^{108}$ . Por ello, un conjunto de  $10^{6\,000}$  secuencias distintas de RNA sobrepasa los límites de la comprensión.

La trascendencia de la variabilidad se va a poder apreciar en distintas vertientes, tales como el tropismo por la célula huésped, la patogenicidad de la enfermedad, la resistencia a drogas, la epidemiología y especialmente la posibilidad de desarrollar una vacuna frente al SIDA.

## TROPISMO

Desde los primeros momentos del cultivo del VIH en el laboratorio, se pudo apreciar cómo determinadas cepas crecían en las líneas establecidas, mientras otras no lo hacían. De esta manera podemos distinguir: 1) aquellos aislados que infectan células T, CD4+ de mononucleares de sangre periférica primarias y macrófagos, pero que son incapaces de infectar líneas celulares transformadas monocíticas y de linfocitos T, y 2) aquellos otros, capaces de infectar células de línea transformadas pero no macrófagos.

Como recoge Levy (50), otros aislados pueden infectar líneas de células B, especialmente si están infectadas por el virus de Epstein-Barr. Otros pueden crecer en líneas celulares derivadas de intestino o de cerebro, habiendo sido estas características, base para su clasificación y para apuntar su grado de virulencia.

En general, la mayoría de las cepas pueden infectar, tanto células T como macrófagos, pero con grandes diferencias en eficiencia. Los aislados recientes procedentes de plasma, infectan mal, en general los mononucleares de sangre periférica. Esta dificultad para el aislamiento de algunas cepas, ha conducido al estudio de las características del virus a través de PCR, con el riesgo de poder estar trabajando sobre virus defectivo, que sería 1.000 a 100.000 veces más numeroso que el infeccioso en preparaciones de virus o en el plasma de individuos seropositivos respectivamente (51, 52).

Por otra parte, se ha descrito cómo el pase de cepas de VIH en distintos tipos celulares, modifica su rango de hospedadores (53, 54). De ahí, la famosa frase de Wain-Hobson: “cultivar es alterar”, pero que a la vista de la gran mayoría de virus defectivos, podríamos completar con que, por otra parte, “sin cultivar podemos ver fantasmas”. Sólo el estudio cuantitativo de las poblaciones de virus en los distintos compartimientos del organismo, a través de los diferentes estadios evolutivos de la enfermedad, nos permitirá una respuesta coherente, estadística, puesto que consideramos poblaciones, sobre la predominancia relativa de ciertas variantes en distintos momentos de la patogenia. Estudios de los grupos de Fauci y Haase (55, 56) empiezan a aportar cierta luz sobre este tema.

Recientemente, hemos descrito (57) la diversificación genética y fenotípica del VIH-1 después de pases *in vitro*, reproduciendo modificaciones previamente descritas durante la evolución del virus *in vivo*, especialmente el cambio de un fenotipo de cepas no productoras de sincicios a productoras de los mismos, así

como la fijación de sustituciones de aminoácidos en el bucle V3 de la gp120, durante la replicación del virus en ausencia de selección inmune.

Distintas observaciones que hemos recogido en una reciente revisión (58), indican que el tropismo del VIH para distintas líneas celulares T y macrófagos, viene determinado por el gen "env" en gran manera, pero también por otras zonas. Así, una cepa con tropismo por células T se ha transformado por inserción de una zona de 20 aa. de V3, en macrófago trópica (59); el cambio de dos aa. en "tat" y diez-doce aa. en dos regiones de gp120, controlan la replicación en líneas celulares T y la capacidad de infección en estas células y monocíticas (60). El bucle V3 ha sido implicado también como un determinante primario en la capacidad de la cepa para inducir sincicios y en su tasa de replicación (61, 62, 63).

Wolfs *et al.* (64), recogen recientemente los distintos modelos propuestos de la participación del bucle V3 en el fenotipo biológico del virus. Así, contribuiría a mantener el contacto entre las dos membranas después de la unión inicial de la gp120 y el CD4. Por otra parte, se ha sugerido que la fusión de la envoltura requiere un paso de activación proteolítica y que el V3 contendría estos sitios proteolíticos específicos. De acuerdo con esta idea, el tropismo estaría determinado por la existencia de proteasas celulares específicas de secuencia en la célula diana.

### *Patogenicidad*

En períodos avanzados de la enfermedad se encuentran con más frecuencia virus capaces de inducir la formación de sincicios en mononucleares de sangre periférica *in vitro*, habiéndose asociado la progresión de la enfermedad con el cambio experimentado en el virus, de cepas no sinciciales, NSI a cepas sinciciales, SI. No obstante, éste es un marcador incierto, ya que no se encuentra *in vivo*, al menos en sangre periférica, y varía con el substrato celular usado. Recientemente Groenink y cols. (65) han descrito que cepas sinciciales aparecen en el 50% de los pacientes infectados y que preceden a la pérdida acelerada de células T, CD4+ y la progresión rápida hacia SIDA. Las regiones C1, V2 y V3 de la gp120 contendrían los principales determinantes de la capacidad sincicial, delimitando un locus hipervariable en la región V2 que sería predictivo del cambio de fenotipo, de no sincicial (NSI) a sincicial (SI), lo que podría ser útil para el seguimiento clínico y el tratamiento en el caso de infecciones asintomáticas.

Otro marcador que se ha relacionado con la capacidad patógena de la célula ha sido la cinética y nivel de la replicación viral. Así, las cepas se han podido clasificar en cepas "rapid/high" (rápidas y altas) y "slow/low" (lentas y bajas). Las primeras, se asocian al desarrollo de la enfermedad, aun cuando en algunos casos se han observado cepas "slow/high" y "rapid/low".

Estas características biológicas reflejan, según Levy (48), factores tales como la afinidad del virus al receptor, la fusión virus-célula, la tasa de entrada de la nucleocápside viral en la célula y la influencia del medio intracelular. Cómo una determinada nucleocápside viral interacciona con la célula y cómo la LTR viral responde a los factores virales (p. ej., la proteína Tat) depende de las características moleculares de la cepa de VIH en particular.

Ciertos estímulos externos, tales como la acción de citoquinas, pueden ocasionar diferencias en la replicación viral al actuar sobre factores intracelulares que influyen en la expresión de ciertas cepas.

### *Resistencia a drogas antirretrovirales*

Este aspecto de la variabilidad adquiere una especial importancia al afectar directamente al tratamiento de los pacientes, disminuyendo o eliminando el efecto de los antirretrovirales.

Aun cuando el tema se desarrollará con amplio detalle en el capítulo dedicado a Terapéutica, sí queremos hacer alguna precisión con respecto a la hipótesis base de la denominada "terapéutica combinada convergente". Esta idea, emitida por Chow y cols. (66), indicaba que virus que presentaran tres mutaciones en su transcriptasa inversa serían inviables por incapacidad para replicarse. Esto fue descrito en el trabajo referido, siendo rápidamente contestado (67, 68) por otros autores que no habían podido reproducirlo, sino que fueron capaces de obtener cepas con varias mutaciones y adecuada capacidad de replicación. Recientemente Chow y cols. (69) admiten haber cometido un error en su trabajo original, desmintiendo sus primeros hallazgos y, por tanto, eliminando la base científica de ensayos clínicos que se habían diseñado de acuerdo con ello.

### *Epidemiología molecular*

Como se ha visto en otros virus, tales como el de la gripe (70), diferencias genéticas van a condicionar importantes características epidemiológicas.

En el VIH, hemos descrito recientemente (71), en cepas circulantes en Madrid, la existencia de dos genotipos distintos circulantes en áreas geográficas circunscritas, sugiriendo la posibilidad de que la transmisión del VIH-1 dentro de un grupo restringido de pacientes con determinadas prácticas de riesgo, pueda originar un linaje evolutivo independiente.

Una segregación similar de aislados de VIH-1 ha sido descrita en Tailandia (72) y en Edimburgo (73), asociados con individuos con diferentes prácticas de riesgo.

Estos resultados ponen de manifiesto la importancia del análisis biológico y genético de aislados procedentes de personas con distintas prácticas de riesgo, lo que nos permitirá obtener una información más precisa de los aislados circulantes en un área determinada, información que puede revestir una enorme trascendencia en relación con la planificación de campañas de vacunación en un futuro.

### *Muerte celular*

Finalmente, podemos considerar la muerte celular como el mecanismo que va a conducir al desarrollo de la enfermedad, revisados recientemente por nosotros (74).

La muerte celular del linfocito T4 es el punto clave en la instauración de la enfermedad. Los mecanismos que la producen son varios, desde la producción de sincicios, por fusión de varias células, hasta 500 y que trataría de explicar la gran inmunosupresión a pesar, de como se creía, existir pocas células infectadas. Hoy se acepta que la proporción de células infectadas es mucho mayor (hasta un 30%), por lo que se piensa que el mecanismo sincicial no necesariamente debe ser el más importante, *in vivo*, donde se encuentran sincicios nada más que ocasionalmente.

Otros mecanismos de muerte celular estarían ligados a la producción de superantígenos o a la inducción de mecanismos de apoptosis o muerte celular programada. La interacción gp120-CD4 daría lugar a un fenómeno de anergia si el linfocito no estuviese activado, y a la apoptosis si lo está.

La existencia de cofactores ha sido muy debatida, pensándose hoy que no existirían como tales, pero que existen factores de interacción y sinergismo que estimularían la célula con "provirus", acelerando el desarrollo hacia la enfermedad y, por tanto, de gran importancia en relación con la patogenia de la misma.

## AVANCES EN PATOGENIA

Las recientes observaciones sobre la posible existencia de una resistencia natural a la infección por el VIH y la aparente protección observada en algunas personas con prácticas de riesgo, han hecho que debamos reconsiderar algunas de las posiciones básicas sobre la patogenia de esta enfermedad y las posibilidades terapéuticas y de profilaxis específica. Recientemente hemos revisado el tema (75), de donde tomamos algunos datos, pero la recientísima publicación de Kanagawa y cols. (76) hace que debamos reactualizarlo.

En la Conferencia Internacional sobre el SIDA en Amsterdam, Clerici y

Shearer, describieron y ampliaron en la de Berlín (77), la existencia de algunas personas que habiendo estado expuestas al virus, con gran riesgo de infectarse, aparentemente no se habían infectado, ya que no presentaban anticuerpos ni se pudo demostrar la presencia de virus o ácidos nucleicos en su sangre. Sin embargo, en un análisis más detallado se comprobó (en el 49% de 97 individuos de esas características, frente a un 2% en los controles), que habían estado en contacto con el virus y habían desarrollado una fuerte respuesta en inmunidad celular, como se demostraba por la producción *in vitro* de IL-2 por sus linfocitos al ser estimulados por péptidos de gp-120.

Algunas de estas personas, seis homosexuales, han sido seguidos en el tiempo con respecto a sus marcadores virológicos, observándose que dos hicieron seroconversión que fue acompañada de viremia y de bajada de la inmunidad celular, lo que sugiere que la inmunidad celular pudiera controlar la progresión de la infección por VIH, independientemente de la ruta de entrada y que esta protección se perdiera si la misma disminuía (78).

Recientemente se han presentado nuevos resultados en usuarios de drogas (79) y han desarrollado un modelo animal en monos, inoculando cuatro animales por vía rectal con dosis bajas de virus obteniendo una buena respuesta celular, detectable hasta 64 semanas después de la inoculación, sin producción de anticuerpos, ni evidencia de infección. Por el contrario, todos los animales menos uno, que habían recibido dosis más altas de virus, se infectaron, hicieron seroconversión y no desarrollaron respuesta de inmunidad celular a los péptidos de SIV, 64 semanas post-infección (80).

En esta misma línea, Plummer (81), ha estudiado 263 prostitutas en Kenia, observando que 24 de ellas no se infectaron a pesar de haber tenido varios contactos sexuales diarios durante más de dos años. La respuesta podría estar relacionada con el hecho de poseer antígenos de histocompatibilidad (MHC I) de un grupo relativamente raro.

La importancia relativa de los mecanismos de protección depende del tipo de infección que el patógeno establezca. Cuando el agente es extracelular el componente principal de la defensa va a ser la producción de anticuerpos con capacidad neutralizante (caso de la gripe, polio, rabia, neumococo o toxinas diftérica y tetánica). Sin embargo, en el caso de patógenos intracelulares, es la inmunidad celular (hipersensibilidad retardada, linfocitos citotóxicos CD8+, macrófagos, etc.), la que va a constituir la protección (tuberculosis, lepra, sífilis, leishmaniasis) (78).

La descripción por Mosmann y Coffman en 1989 de diferentes subpoblaciones de linfocitos CD4+ facilitadores, ha contribuido en gran manera al conocimiento de los mecanismos reguladores de los diferentes tipos de respuesta inmune en cada variedad de infección. Este hallazgo realizado primero en el ratón, fue posteriormente descrito en el hombre por Del Prete y cols., Romagnani e Yssel y cols. en 1991.

Las distintas subpoblaciones referidas se denominan  $T_H1$  y  $T_H2$  respectivamente. Las primeras secretan interferón gamma e interleuquina-2 y 12 y contribuyen a la respuesta celular mientras que las segundas producen interleuquinas-4, 5, 6 y 10, ayudando a las células B a generar la respuesta en anticuerpos. Figura 11 (78).

En marzo pasado, Shearer y Clerici han publicado que las personas infectadas por VIH al progresar hacia un desarrollo de la enfermedad pasan de un estadio de  $T_H1$  a uno de  $T_H2$ , disminuyendo la producción de IL-2 y aumentando la de IL-4. Sugieren también, como recoge Cohen en *Science* (vol. 262: 175-6. 8 octubre, 1993) que posiblemente la IL-10, una citoquina de  $T_H2$  que regula negativamente  $T_H1$ , fuera la responsable del cambio. Además de las personas con una buena respuesta en IL-2, sólo un 8% desarrollarían el SIDA en 3 años en comparación con un 50% de los que hacen una respuesta débil.

Este cambio de  $T_H1$  a  $T_H2$  en relación con el progreso de la enfermedad ha sido visto por Miedema y su grupo de la Universidad de Amsterdam en un grupo de pacientes en seguimiento, pero no ha podido ser confirmado por el grupo de Fauci ni por el de Romagnani. Estos grupos tampoco han detectado el aumento de IL-4.

Los resultados ya mencionados, de Kanagawa y cols. (1993) con un modelo murino, muestran que aquellos ratones infectados por virus defectivos de la leucemia murina, que habitualmente desarrollan una forma de enfermedad similar al SIDA, el "SIDA murino" (SIDAM), no la desarrollan si no han hecho respuesta a  $T_H2$ , mientras que el cambio de "respuesta tipo 1" a "respuesta tipo 2" se acompaña del desarrollo del SIDAM con aumento de IL-4.

Como recoge el comentario de Clohen (82), la extrapolación de MAIDS al SIDA puede no ser aplicable, ya que hay una serie de diferencias entre los dos modelos, no obstante es un hallazgo que reviste un extraordinario interés y que vendría a reforzar los resultados de Shearer y Clerici.

Todos estos hallazgos son los que hicieron a Salk y cols. (1993) abogar por la utilización de una vacuna que trate de inducir una buena respuesta celular (respuesta tipo 1), lo cual piensan se puede conseguir con una dosis baja de antígeno, ya que existen datos en este sentido en relación con la infección por leishmania.

Una respuesta similar podría ser posible en el caso del VIH, especialmente si se complementara con las citoquinas capaces de redirigir la respuesta tipo 2 a respuesta tipo 1. El objetivo sería conseguir desarrollar una memoria estable de respuesta tipo 1, la cual favorecería la acción de CTL's cuando la persona se pusiera en contacto con el virus. Figura 12 (78).

Con respecto a la terapéutica, las posibilidades se abren con respecto al uso de las citoquinas de respuesta tipo 1, aun cuando su gran toxicidad haría más recomendable el uso de anticuerpos frente a aquellas citoquinas no deseadas, con objeto de eliminarlas. Sin embargo, Fauci ha tratado varios enfermos con



IL-2 con gran éxito en algunos casos (*Science*, 18 de junio), lo que abre la posibilidad de ensayos futuros con otras, especialmente IL-12.

Como es obvio, lo que no hay duda es que vamos conociendo mejor las características de la respuesta inmune y de los mecanismos de protección en distinto tipo de infecciones que conllevan diferente relación virus-célula y que todo ello nos va a permitir el desarrollo de mejores posibilidades terapéuticas y el desarrollo de una vacuna.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) NÁJERA, R.: Etiología del Sida. En Manual del Sida. (V. Soriano y J. González Lahoz, eds.) Labor. Barcelona. 1994.
- (2) GOTTLIEB, M., SCHROFF, R., SCHAUBER, H. *et al.*: Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. *N. Engl. J. Med.*, 1981; 305:1425-1431.
- (3) CENTERS FOR DISEASE CONTROL: Update: acquired immune deficiency syndrome (AIDS). United States, *MMWR*, 1982; 31:507-508 y 513-514.
- (4) LEVY, J.: Human immunodeficiency viruses and the pathogenesis of AIDS. *JAMA*, 1989; 261:2998-3006.
- (5) NÁJERA, R.: Etiopatogenia, en "Sida, de la Biomedicina a la Sociedad (R. Nájera, etc.) Eudema, Madrid, 1990, pp. 25-85.
- (6) BARRÉ-SINOUSI, F., CHERMANN, J. C., REY, R. *et al.*: Isolation of a T Lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS), *Science*, 1983; 220:868-871.
- (7) GALLO, R. C.: HIV The Cause of AIDS. An overview of its biology. Mechanism of disease induction and our attempts to control it. *J. Acq. Imm. Def. Synd.*; 1:521-535.
- (8) GELLMAN, E. P., POPOVIC, M., BLAYNEY, D. *et al.*: Proviral DNA of a retrovirus, human T cell leukemia virus in two patients with AIDS, *Science*, 1983; 220:862-865.
- (9) FEORINO, P. M., KALYANARAMAN, V. S., HAVERKOS, H. W. *et al.*: "Lymphadenopathy associated virus infection of a blood donor-recipient pair with Acquired Immunodeficiency Syndrome". En AIDS. Papers from *Science*, 1982-1985 (R. Kulstad, ed.) The American Association for the Advancement of Science. Report 6 julio, 1984, 212-218.
- (10) RATNER, L., HASELTINE, W., PATARCA, R. *et al.*: Complete nucleotide sequence of the AIDS virus HTLV-III, *Nature*, 1985; 313:277-284.
- (11) ALIZON, M., SONIGO, P., BARRÉ-SINOUSI, F. *et al.*: Molecular cloning of lymphadenopathy associated virus. *Nature*, 1984; 312:757-760.
- (12) COTTON, P.: Cofactor question divides codiscoverers of HIV. *JAMA*, 1990; 264:3111-3112.
- (13) TEMIN, H. M.: Origin and general nature of retroviruses. En "The Retroviridae" (Jay A. Levy, ed.) Tomo I. Plenum Press. N. York and London, 1992, pp. 1-18.
- (14) HARDY, W. D.: Feline oncoretroviruses. En "The Retroviridae" (Jay A. Levy, ed.) Tomo II. Plenum Press. N. York and London, 1993, pp. 109-180.
- (15) NÁJERA, R. y DE ANDRÉS, R.: El disputado origen de un virus: variabilidad o contaminación (I). *Pub. Of. Seisida*, 1991; 2:331-333.
- (16) NÁJERA, R. y DE ANDRÉS, R.: El disputado origen de un virus: variabilidad o contaminación (II). *Pub. Of. Seisida*, 1991; 2:379-381.

- (17) COFFIN, J. M.: Structure and classification of retroviruses. En *The Retroviridae* (Jay A. Lavy, ed.) tomo I. Plenum Press. N. York and London, 1992, pp. 19-49.
- (18) COFFIN, J. M.: En *Retroviridae and their replication*. Virology (B. N. Fields and D. M. Knipe, eds.). Raven Press 1990; Vol. 2 (Chapter 51):1.437-1.500.
- (19) BERNHARD, W.: The detection and study of tumor viruses with the electron microscopy, *Cancer Res.*, 1960; 20:712.
- (20) SCHUPBACH, J.: Human retrovirology. Facts and concepts. *Cur. Top. Microbiol. Immunol.*, 1989; 142:1-108.
- (21) ICTV: Cuarto Informe del Comité Internacional de Taxonomía de Virus (R. E. F. Matthews, ed.) Grupo de Virología de la SEM. Madrid, 1984.
- (22) NÁJERA, R.: Etiopatogenia. Situación actual. En *Curso de Formación médica continuada sobre la Infección por VIH* (R. Nájera y J. Gonzalez-Lahoz, eds.). SEISIDA. Madrid, 2.ª ed., 1993.
- (23) GALLO, R.: Virus Hunting. AIDS, Cancer and the Human Retrovirus. A New Republic Book, 1991.
- (24) TAKATSUKI, K., UCHIYAMA, J., SGWA, K. *et al.*: Adult T-cell leukemia in Japan. Topics in Hematology (S. Seno, F. Takaku and S. Irino, eds.). *Excerpta Medica*. Amsterdam, 1977:73-77.
- (25) LEE, H., SWANSON, P., SHORTY, V. S. *et al.*: High rate of HTLV-II infection in seropositive IV drug abusers in New Orleans. *Science*, 1989; 244:471-475.
- (26) VARNIER, O. E., CAO, Y., LAZZARIN, A. *et al.*: HTLV-I seropositivity in Italian intravenous drug addicts (IVDA) is primarily due to HTLV-II infection. *Frontiers in Human Retrovirology and related topics*. Laboratory of tumor Cell Biology Meeting. NCI, NIH. Bethesda; August, 11-17. 1990.
- (27) BARRÉ-SINOUSI, F., CHERMAN, J. C., REY, F. *et al.*: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science*, 1983; 225:63-66.
- (28) POPOVIC, M., SARNGADHARAN, M. G., READ, E. *et al.*: Detection, isolation and continous production of cytopathic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*, 1984; 225:497-500.
- (29) CLAVEL, F., GUETARD, D., BRUN-BEZINET, F. *et al.*: Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*, 1986; 223:343-346.
- (30) SORIANO, V., GUTIÉRREZ, M., AGUILERA, A. y cols.: Infección por VIH-2 en España. Situación a Noviembre 1992. Abstracte B-26. Comunicaciones al II Congreso Nacional sobre el Sida. Bilbao, 2-5 de marzo, 1993.
- (31) PEÑA, O., CASADO, C., ORTIZ, M. y cols.: Infección por VIH-2 en la infancia. Presentación de un caso. Abstract D-5. Comunicaciones al II Congreso Nacional sobre el Sida. Bilbao, 2 de marzo, 1993.
- (32) MANZARI, V., COLLALTI, E., SILVESTRI, I. *et al.*: Human T-lymphotropic virus V: HTLV-V. En *Human Retrovirology HTLV* (W. A. Blattner, ed.). Raven Press. New York, 1990, pp. 143-146.
- (33) KOPROWSKI, H., DE FREITAS, E., HARPER, M. E. *et al.*: Multiple sclerosis and human T-cell lymphotropic retroviruses. *Nature*, 1985; 318:154.
- (34) PREMKUMAR REDDY, E., SANDBERG-WOLLHEIM, M., METTUS, R. V. *et al.*: Amplification and molecular cloning of HTLV-I squence from DNA of multiple sclerosis patients. *Science* 1989; 243:529.
- (35) FERRANTE, P., CAPUTO, D., MANCUSO, R. *et al.*: Detection of HTLV-I specific sequence by PCR in multiple sclerosis patients with other laboratory evidence of retroviral

- infection. *Frontiers in Human Retrovirology and Related Topics*. Laboratory of Tumor Cell Biology Meeting. NCI-NIH. Bethesda, Md. August, 11-17, 1990.
- (36) CIAMPOLILLO, A., MARINI, V., MIRAKIAN, R. *et al.*: Retrovirus-like sequences in Graves disease: Implications for human autoimmunity. *Lancet*, 1989; I:1.096.
- (37) ZELL, R.: Retrovirus turn up in more autoimmune diseases. *New Scientist*, 1989 (12 de agosto).
- (38) PERRON, H., GENY, C., LAURENT, A. *et al.*: Leptomeningeal cell line from multiple sclerosis with reverse transcriptase activity and viral particles. *Res. Virol.*, 1989; 140:551-561.
- (39) GARRY, R. F., FERMIN, C. D., HART, D. J. *et al.*: Detection of a human intracisternal A-Type retroviral particle antigenically related to HIV. *Science*, 1990; 250:1127-1129.
- (40) BOHANON, R. C., DONOHOWER, L. A. and FORD, R. I.: Isolation and characterization of a type D retrovirus from an AIDS patient. The Laboratory of Tumor Cell Biology Meeting. NCI-NIH. Bethesda, Md. September, 1-8, 1991.
- (41) LAGAYE, S., VEXIAN, P., MOROZOV, V. *et al.*: Human spumaretrovirus sequences in the DNA of leukocytes from patients with Graves disease. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1992; 89:10070-74.
- (42) DESROSIERS, R. C.: A finger on the missing link. *Nature*, 1990; 345:288-289.
- (43) KARPAS, A.: Origin and spread of Aids. *Nature*, 1990; 348:578.
- (44) ????????
- (45) NORIEAU, F.: HIV transmission from monkey to man. *Lancet*, 1987; I:1498-1499.
- (46) DESROSIERS, R. C.: HIV with multiple gene deletions as a live attenuated vaccine for Aids. *Aids Res. Hum. Retr.*, 1992; 8:411-421.
- (47) LEIS, J., BALTIMORE, D. BISHOP, J. M. *et al.*: Standardized and simplified nomenclature for proteins common to all retrovirus. *J. Virol.* 1988; 62:1808.
- (48) TEMIN, H. O.: Retrovirus variation and reverse transcription: abnormal strand transfers result in retrovirus genetic variation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993; 90:6900-6903.
- (49) EIGEN, M.: Viral Quasispecies. *Scientific American*, 1993; 269:32-39.
- (50) LEVY, J.: Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Microbiol. REv.*, 1993; 57:183-289.
- (51) KIMPTON, J. and EMERMAN, M.: Detection of replication-competent and pseudotyped human immunodeficiency virus with a sensitive cell line on the basis of activation of an integrated beta-galactosidase gene. *J. Virol.* 1992; 66:2232-2239.
- (52) LAYNE, S. P., MERGES, M. G., DEMBO, M. *et al.*: Factors underlying spontaneous inactivation and susceptibility to neutralization of human immunodeficiency virus. *Virology*, 1992; 189:695-714.
- (53) CHENG-MAYER, C., SETO, D. and LEVY, J. A.: Altered host range of HIV-1 after passage through various human cell types. *Virology*, 1991; 181:288-294.
- (54) PEDEN, K., EMERMAN, M. and MONTAGNIER, L.: Changes in growth properties on passage in tissue culture of viruses derived from infectious molecular clones of HIV-1<sub>LAI</sub>, HIV-1<sub>MAL</sub> and HIV-1<sub>ELI</sub>. *Virology*, 1991; 185:661-672.
- (55) PANTALEO, G., GRAZIOSI, C., DEMAREST, J. F. *et al.*: HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature*, 1993; 362:355-358.
- (56) EMBRESTON, J., ZUPANCIC, M., RIBAS, J. L. *et al.*: Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature*, 1993; 362:359-362.

- (57) SÁNCHEZ-PALOMINO, S., ROJAS, J. M., MARTÍNEZ, M. A. *et al.*: Diolite passage promotes expression of genetic and phenotypic variants of human immunodeficiency virus type 1 in cell culture. *J. Virology*, 1993; 67:2938-2943.
- (58) NÁJERA, R.: Aislamiento y caracterización del VIH. *Pub. Of. Seisida*, 1992; 3:55-63.
- (59) HWANG, S. S., BOYLE, T. J., LYERLY, H. K. *et al.*: Identification of the envelope V3 loop as the primary determinant of cell tropism in HIV-1. *Science*, 1991; 253:71-74.
- (60) CHENG-MAYER, C., SHIODA, T. and LEVY, J. A.: Host range, replicative and cytopathic properties of human immunodeficiency virus type 1 are determined by very few aminoacid changes in tat and gp120. *J. Virol*, 1991; 65:6931-6941.
- (61) JONG DE J. J., GOUDSMIT, J., KEULEN, W.: Human Immunodeficiency virus type 1 clones chimeric for the envelope V3 domain differ in syncytium formation and replication capacity. *J. Virol*. 1992; 66:757-765.
- (62) FOUCHIER, R. A. M., GROENIK, M., KOOSTRA, N. A.: Phenotype associated sequence variation in the third variable domain of the HIV-1 gp120 molecule. *J. Virol*. 1992; 66:3183-3187.
- (63) CHENG-MAYER, C., STAMATATOS, L. and WERNER, A.: Structure/function relationship of the HIV-1 envelope gp120 in determining host cell tropism, cytopathicity and sensitivity to SCD4 neutralization. En *Retroviruses of Human Aids and related animal diseases* (Marc Girard and Louis Valette, eds.) 7.<sup>o</sup> Colloque des "Cents Gardes". Foundation Merieux, 1993, pp 5-10.
- (64) WOLFS, T. F. W., NARA, P. and GOUDSMIT, J.: Genotypic and phenotypic variation of HIV-1: impact on AIDS pathogenesis and vaccination. En *Immunochemistry of AIDS* (E. Norrby, ed.) Chem. Immunol., Basel. Karger, 1993; 56:1-33.
- (65) GROENINK, M., FOUCHIER, R. A. M., BROERSEN, S. *et al.*: Relation of phenotype evolution of HIV-1 to envelope V2 configuration. *Science*, 1993; 260:1513-1516.
- (66) CHOW, Y. K., HIRSCH, M. S., MERRILL, D. P. *et al.*: Use of evolutionary limitations of HIV-1 multidrug resistance to optimize therapy. *Nature*, 1993; 361:650-654.
- (67) EMINI, E. A., GRAHAM, D. J., GOTLIB, L. *et al.*: HIV and multidrug resistance. *Nature*, 1993; 364:679.
- (68) LARDER, B. A., KELLAM, P. and KEMP, S. D.: *Nature* (in the press).
- (69) CHOW, Y. K., HIRSCH, M. S., KAPLAN, J. C. *et al.*: HIV-1 error revealed. *Nature*, 1993; 364:679.
- (70) NÁJERA, R., PÉREZ BREÑA, P., LLÁCER, A. y cols. *Epidemiología. pathos. La Gripe*. Tomo I, n.º 22. 1982.
- (71) ROJAS, J. M., DOPAZO, J., NÁJERA, I. *et al.* Molecular epidemiology of HIV-1 in Madrid. (Submitted for publication).
- (72) OU, C. Y., TAKEBE, Y., LUO, C. C. *et al.*: Wide distribution of two subtypes of HIV-1 in thailand. *IADS Res. Hum. Retroviruses*, 1992; 8:1471-1472.
- (73) HOLMES, E., ZHANG, L. Q., MACKENZIE, P. *et al.*: Molecular epidemiology of HIV-1 in Edimburg. VII International Conference on AIDS/III STD World Congress. 1992.
- (74) NÁJERA, R.: Etiopatogenia. Situación Actual. En *Curso de Formación Médica Continuada sobre la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana*. (R. Nájera y J. González-Lahoz, eds.) *Seisida*, Madrid, 2.<sup>a</sup> ed., 1993.
- (75) NÁJERA, R.: Vacunas frente al Sida (en preparación).
- (76) KANAGAWA, O., VAUPEL, B. A., GAYAMA, S.: Resistance of mice deficient in IL-4 to retrovirus-induced immunodeficiency syndrome (MAIDS). *Science*, 1993; 262:240-242.
- (77) SHEARER, G. M., CLERICI, M., BERZOFSKY, J. A. *et al.*: HIV exposure in long term

- non-seroconverting homosexual men at risk for HIV infection. IXth International Conference on AIDS. Berlin. June 6-11, 1993.
- (78) SALK, J., BRETSCHER, P. A., SALK, P.: A strategy for prophylactic vaccination against HIV. *Science*, 1993; 260:1270-1272.
- (79) WEISS, S. H., CLERICI, M., HEWLETT, I. *et al.*: Evidence of immunologic and virologic responses to HIV exposure among a high risk but long term HIV antibody seronegative (HIV-) cohort of injection drug users (IDU). IX International Conference on AIDS. Berlin. June, 6-11, 1993.
- (80) CLERICI, M., AXBERG, A., POLACINO-FIRPO, P. *et al.*: SIV-specific cellular immunity in seronegative macaques exposed to SIV-Mne. IX International Conference on AIDS. Berlin. June, 6-11, 1993. WS-A15-3.
- (81) PLUMMER, F. A., FOWKE, K., NAGELKERKE, N. J. D. *et al.*: Evidence of resistance to HIV among continously exposed prostitutes in Nairobi, Kenya. IXth International Conference on AIDS. Berlin. June, 6-11, 1993.
- (82) COHEN, J. T.: Cell Shift: Key to AIDS therapy? *Science*, 1993; 262:175-176.

## FIGURA 1

### CLASIFICACION DE RETROVIRUS (19)

<b>Tipo de Transmisión</b>	<p><b>EXOGENOS</b> - Transmisión Horizontal.</p> <p><b>ENDOGENOS</b> - Transmisión Vertical.</p>	<p>De un individuo a otro</p> <p>De padres a hijos. Vía provirus integrados en cromosomas de espermatozoide u oocito.</p> <p>Pueden infectar células de otras especies.</p> <p>No son infecciosos en la especie de origen.</p>	
<b>Tipo de Huésped</b>	<p><b>Xenotrópicos</b></p> <p><b>Ecotrópicos</b></p> <p><b>Anfotrópicos</b></p>	<p>Infectan células de especies heterólogas (Generalmente endógenos).</p> <p>Infectan células de especies huésped o cercanas.</p> <p>Infectan células de especies homólogas y heterólogas</p>	Exógenos
<b>Estructura y Tipo de Maduración</b>	<p><b>Partículas Tipo A.</b></p> <p><b>Partículas Tipo B.</b></p> <p><b>Partículas Tipo C.</b></p> <p><b>Partículas Tipo D.</b></p>	<p>Intracelulares sólo. No infecciosas. 125 nm. Nucleoide excéntrico, se forma en citoplasma.</p> <p>Adquiere la envuelta al madurar en la membrana plasmática. Virus de tumor mamario del ratón.</p> <p>80-120nm. Nucleoide central. Constituyen la mayoría de estos virus. Maduran en la membrana plasmática. Virus de leucemias y sarcomas.</p> <p>Estructura similar a partículas C. Maduración similar a B. Virus del mono de Mason-Pfizer.</p>	

## FIGURA 2 (20)

**CLASIFICACION Y NOMENCLATURA DE LOS RETROVIRIDAE  
(IV Informe del Comité Internacional de Taxonomía de Virus)**

Familia	Subfamilia	Género	Subgénero
<b>RETROVIRIDAE</b>	<b>ONCOVIRINAE</b>	Oncovirus tipo B	O. de mamíferos tipo C
		Oncovirus tipo C	O. aviar tipo C
		Grupo de retrovirus tipo D (propuesto)	O. de reptiles tipo C
	<b>SPUMAVINAE</b>		
	<b>LENTIVIRINAE</b>		

**Especies:**

**Oncovirus tipo C, de mamíferos:** V. de la leucemia del gibón; V. de la leucosis bovina; V. de la leucemia del cobaya; V. de la leucemia de la rata; Oncovirus tipo C del babuino; Oncovirus tipo C porcino; V. del sarcoma del mono lanudo; V. de la leucemia y sarcoma murino; V. del sarcoma y leucemia felino.

**Oncovirus aviar tipo C:** Oncovirus tipo C del faisán; V. de la reticuloendoteliosis aviar; V. del sarcoma y leucemia aviar. **Oncovirus de reptiles, tipo C:** Oncovirus tipo C de la víbora. **Retrovirus tipo D** (propuesto): Virus del mono, de Mason-Pfizer.

**Fig.3 (16)**  
**CARACTERISTICAS DE LOS GRUPOS DE RETROVIRUS**  
**(V Informe del Comité Internacional de Taxonomía de Virus)**

Género Subgénero	Ejemplos	Tipo	Tamaño del genoma (kb) <sup>a</sup>	Genes "extra"	Iniciador RNA <sup>b</sup>	Tamaño de LTR- (pb)	Miembros Endógenos?	Miembros con oncogenes?	Patogenia
Oncovirus tipo B de mamíferos	Virus del tumor mamario del ratón	B	10	1 (orf)	Lys-3	1300	SI	NO	Carcinoma mamario Linfoma de células T
Virus relacionados con el virus de la leucemia murina Retrovirus tipo C de mamíferos  Reticuloendoteliosis Virus tipo C de reptiles	Virus de la leucemia murina Virus de la reticuloendoteliosis aviar Retrovirus de la víbora	C	8.3	No	Pro (Glu)	600	SI	SI	Varios Tumores Inmuno-deficiencia y enfermedad neurológica
Retrovirus tipo D Tipo D de primates Tipo D ovinos <sup>b</sup>	Virus simio de Mason-Pfizer; retrovirus simio (SRV) Retrovirus de Jaagsiek e	D	8.0	No	Lys-1,2	350	SI	NO	Inmuno-deficiencias  (Tumores)
Virus relacionados con el virus de la leucosis aviar	Virus de la leucemia y sarcoma aviara	C	7.2	No	Trp	350	SI	SI	Tumores: Osteoporosis Enfermedad inmunológica
Spumavirus	Virus espumosos humanos, simios y felinos	S	11.0	Varios	Lys-1,2	1150	NO	NO	Ninguna conocida
HTLV-BLV	Virus linfotrópico T humano, virus de la leucemia bovina	C	8.3	2 (tax, rex)	Pro	550-750	NO	NO	Linfoma de células T & B; enfermedad neurológica
Lentivirus Primates Virus de la inmunodeficiencia humana y simia Ovinos-caprinos  Equinos  Felinos  Bovinos	HIV, SIV  Virus Visna/Maedi  Virus de la anemia infecciosa equina (EIAV)  Virus de la inmunodeficiencia felina (FIV)  Virus de la inmunodeficiencia bovina (BIV)	L	9.2	6 (tat, rev, vif, vpr, nef)	Lys-1,2 ó Lys-3	600	NO	NO	Inmuno-deficiencias enfermedad autoinmune degenerativa y neurológica

a. Aproximado  
b. Tentativa



Fig.4 (16)

## COMPARACION DE LAS TAXONOMIAS ANTIGUA (IV INFORME) Y NUEVA (V INFORME) DE LOS RETROVIRUS

TAXON	TAXONOMIA "ANTIGUA"	TAXONOMIA "NUEVA"
<b>Familia</b>	<b>Retroviridae</b>	<b>Retroviridae</b>
<b>Subfamilia</b>	<b>Oncovirinae</b>	<b>b</b>
<b>Género</b>	<b>Oncovirus tipo C</b>	<b>Virus relacionados con MLV</b>
<b>Subgénero</b>	<b>Oncovirus Tipo C de mamíferos</b>	<b>Virus tipo C de mamíferos</b>
<b>Especies</b>	<b>MLV, FeLV, GALV, etc.</b>	<b>MLV, FeLV, GALV, etc.</b>
<b>Especies</b>	<b>HTLV, BLV</b>	<b>c</b>
<b>Subgénero</b>	<b>Oncovirus Tipo C reptiles</b>	<b>Virus tipo C de reptiles</b>
<b>Especies</b>	<b>CSRV, VRV</b>	<b>CSRV, VRV</b>
<b>Subgénero</b>	<b>Oncovirus Tipo C aves</b>	<b>Virus de la Reticuloendoteliosis</b>
<b>Especies</b>	<b>SNV, REV</b>	<b>SNV, REV</b>
<b>Especies</b>	<b>ALV, RSV</b>	<b>c</b>
<b>Género</b>	<b>Oncovirus Tipo B</b>	<b>Virus Tipo B de mamíferos</b>
<b>Especies</b>	<b>MMTV</b>	<b>MMTV</b>
<b>Género</b>	<b>Oncovirus Tipo D</b>	<b>Virus Tipo D</b>
<b>Especies</b>	<b>MPMV, SMRV</b>	<b>MPMV, SMRV</b>
<b>Género</b>	<b>c</b>	<b>Virus relacionados con ALV</b>
<b>Especies</b>	<b>c</b>	<b>ALV, RSV</b>
<b>Género</b>	<b>c</b>	<b>HTLV-BLV</b>
<b>Especies</b>	<b>c</b>	<b>HTLV-I,II, BLV</b>
<b>Subfamilia</b>	<b>Lentivirinae</b>	<b>b</b>
<b>Género</b>	<b>Lentivirus</b>	<b>Lentivirus</b>
<b>Subgénero</b>	<b>----</b>	<b>Lentivirus ovinos/caprinos</b>
<b>Especies</b>	<b>VISNA, CAEV</b>	<b>VISNA, CAEV</b>
<b>Subgénero</b>	<b>----</b>	<b>Lentivirus equinos</b>
<b>Especies</b>	<b>EIAV</b>	<b>EIAV</b>
<b>Subgénero</b>	<b>----</b>	<b>Lentivirus de primates</b>
<b>Especies</b>	<b>HIV, SIV</b>	<b>HIV, SIV</b>
<b>Subgénero</b>	<b>----</b>	<b>Lentivirus felinos</b>
<b>Especies</b>	<b>FIV</b>	<b>FIV</b>
<b>Subgénero</b>	<b>----</b>	<b>Lentivirus bovinos</b>
<b>Especies</b>	<b>BIV</b>	<b>BIV</b>
<b>Subfamilia</b>	<b>Spumavirinae</b>	<b>b</b>
<b>Género</b>	<b>Spumavirus</b>	<b>Spumavirus</b>
<b>Especies</b>	<b>HSRV, SFV</b>	<b>HSRV, SFV</b>

a.- Abreviaturas como en la Tabla I (Figura 3).

b.- El nivel de subfamilia no se usa en la "nueva".

c.- Estos grupos no se consideran suficientemente similares a los virus tipo C de mamíferos para ser clasificados con ellos.

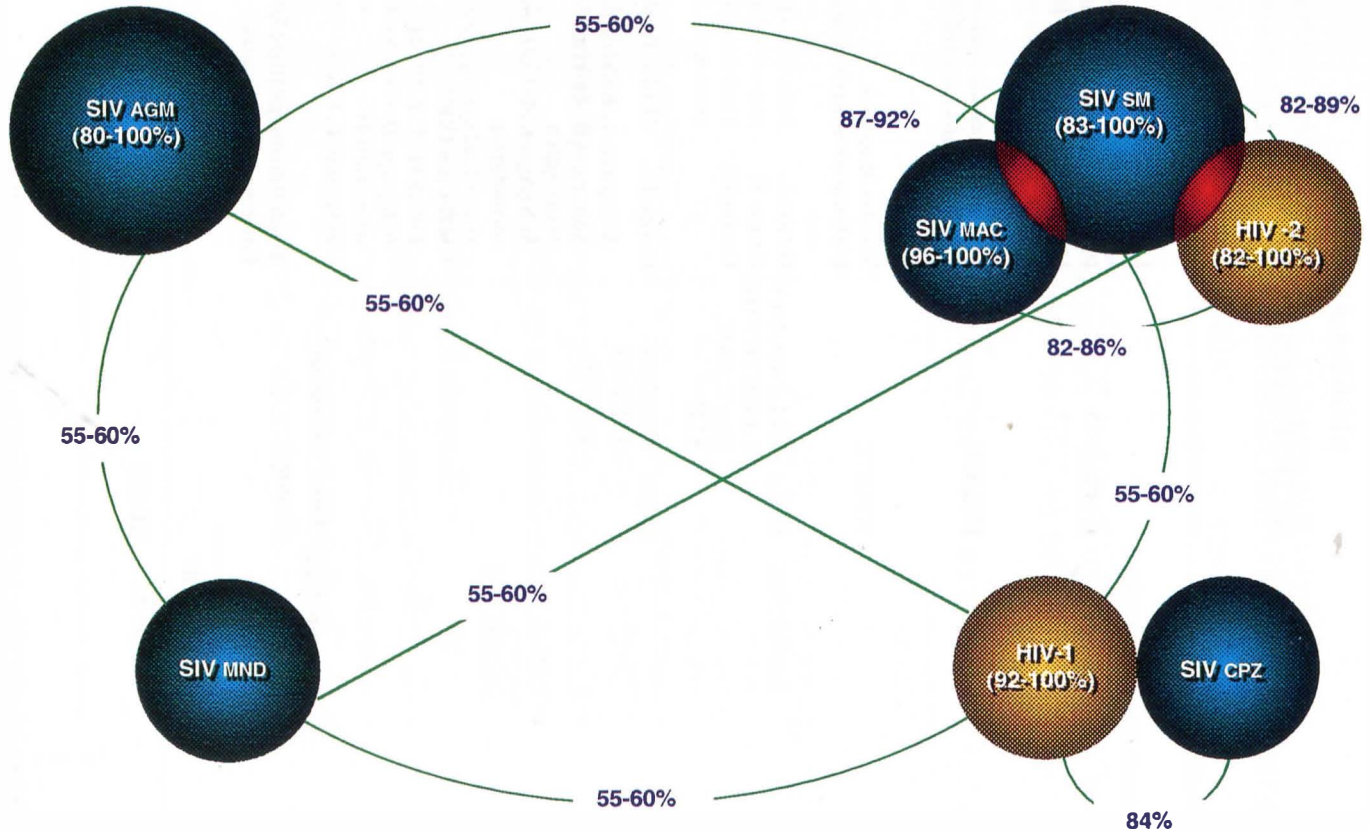
**FIGURA 5 (21)**  
**RETROVIRUS HUMANOS**

<b>Familia</b>	<b>Subfamilia</b>	<b>Denominaciones anteriores</b>	<b>Patología asociada</b>
<u>Retroviridae</u>	<u>Oncovirinae</u>		Linfocitosis crónica Leucemia de células - T del adulto Paraparesis espástica tropical Mielopatía asociada a HTLV Inmunodeficiencia (menor)
	<u>Tipo E:</u>	<u>HTLV-I</u>	
		<u>HTLV-II</u>	Leucemia de células peludas Leucemia linfocítica crónica de células - T
		<u>HTLV-V</u>	Micosis fungoides Linfoma cutáneo de células - T
	<u>Lentivirinae</u>	<u>HIV-1</u> HTLV-III, LAV LAV/HTLV-III IDAV, ARV, TLR	Grupo I. Infección aguda Grupo II. Infección asintomática Grupo III. Linfodenopatía persistente generalizada
		<u>HIV-2</u> HTLV-IV- STLV-III (= VIST)	Grupo IV. Otra enfermedad Subgrupo A. Enfermedad general Subgrupo B. Enfermedad neurológica Subgrupo C. Infecciones secundarias especificadas en la definición de SIDA del CDC Categoría C-2. Otras Subgrupo D. Cánceres secundarios Subgrupo E. Otros
	<u>Spumavirinae</u>	<u>Virus "espumoso" humano</u>	Tiroiditis subaguda de Quervain Enfermedad de Graves
	Sin clasificar		
	<u>Tipo A:</u>	<u>HIARP</u>	Síndrome de Sjögren

\* Subrayadas las siglas correspondientes a los nombres actualmente en uso

Fig.6 (41)

# HOMOLOGIA DE SECUENCIAS ENTRE VIRUS SIMIOS Y HUMANOS



## **FIGURA 7 (42)**

### **ORIGEN Y DIFUSION DEL SIDA**

**1959** 1er Suero Positivo. Kinshasa.  
Secuencias de VIH en tejidos. Marinero. Manchester.

**1960's** 1er Suero Positivo fuera de Africa. Noruega.

### **DATOS ORIGEN AFRICA**

- **Gran difusión en Africa Central**
- **Monos naturalmente infectados subclínicamente con Lentivirus a VIH.**
- **Ceremonias infectantes con sangre de mono (43)**
- **Infección asintomática en el huésped simio natural, similar a**
  - **Herpesvirus simiae (Virus B).**
- **Descolonización. Migraciones.**
- **Introducción de jeringas y antibióticos.**
- **Campañas de vacunación y lucha contra ETS.**
- **Extracción masiva de sangre para hemoderivados.**



FIGURA 9 \*

ESTRUCTURA GENÉTICA

<i>Genes</i>	<i>Proteínas</i>	<i>Características y/o funciones</i>
<i>PROTEÍNAS ESTRUCTURALES</i>		
gag	p55, Proteína precursora de p17 p24	Antígenos de grupo. Internos. Proteína miristilada de la matriz (MA) Proteína de la cápside (CA)
	p15, Proteína precursora de p9	Proteínas de la nucleocápside (NC) Proteína unida al ácido nucléico
	p6	Proteína rica en prolina ayuda a la maduración del virus
pol	p90, Proteína precursora de p15	Enzimas Proteasa (PR). Procesado postraslación de proteínas
	p13	RNasa H (RN)
	p63, p55	Transcriptasa inversa (RT)
	p11 Integrasa (IN)	Integración del cDNA viral
env	p160, Proteína precursora de gp120	Proteínas de la envoltura Proteína de envoltura, superficie
	gp41	Proteína de envoltura, transmembrana
	p300, Proteína precursora de gp125	Proteínas de la envoltura Proteína de envoltura, superficie
	gp36	Proteína de envoltura, transmembrana
<i>PROTEÍNAS REGULADORAS</i>		
Tat(tat III)	p14	Transactivador de todas las proteínas
Rev(art, trs)	p19	Regulador de la expresión de las proteínas virales (rotura y transporte de ARNm precusores). Transporte selectivo de ARNm en el citoplasma
Nef(F,3'orf,B)	p27	Pleiotrópica, incluyendo supresión viral, parece jugar un papel en patogenicidad
Vif (Q,sor,A)	p23	Proteína asociada a la infecciosidad del virión, se necesita para la infecciosidad de los viriones extracelulares
Vpr(rap,R)	p18	Situada entre vif y tat. Acelerador del ciclo de replicación. Actúa en trans aumentando la tasa de producción de proteínas
Tev(Vpt o Tnv)	p26	Activador de tat y rev. La proteína se codifica por fragmentos de tres genes diferentes: tat, env y rev
Vpu(out)	p15	Sólo en VIH-1. Aumenta la liberación de viriones de la célula infectada, reduciendo la acumulación de proteínas virales. Reduce la formación de sincicios y la muerte celular en células T humanas CD4+. Podría aumentar el título de virus presente en la persona infectada
Vpx(X)	p15	Proteína de 113 aa.; sólo en VIH-2 y VIS. Ayuda en la infectividad

Proteínas de la nucleocápside (NC)

VIH-1

VIH-2

\* Revisado y actualizado siguiendo a Levy (1993).

**FIGURA 10 (48)**  
**CELULAS HUMANAS SUSCEPTIBLES AL VIH (\*)**  
**(Levy, 1993)**

**Sistema hematopoyético**

<b>Linfocitos T</b>	<b>Células dentríticas</b>
<b>Linfocitos B</b>	<b>Promielocitos</b>
<b>Macrófagos</b>	<b>Célula madre</b>
<b>Células NK</b>	<b>Epiteliales tímicas</b>
<b>Megacariocitos</b>	<b>Dendríticas foliculares</b>

**Cerebro**

<b>Endotelio capilar</b>	<b>Ganglios Neuroblastoma</b>
<b>Astroцитos</b>	<b>Líneas de glioma</b>
<b>Microglía</b>	<b>Neuronas (?)</b>
<b>Oligodendrocitos</b>	
<b>Plexos coroideos</b>	

**Piel**

<b>Células de Langerhans?</b>	<b>Fibroblastos</b>
-------------------------------	---------------------

**Intestino**

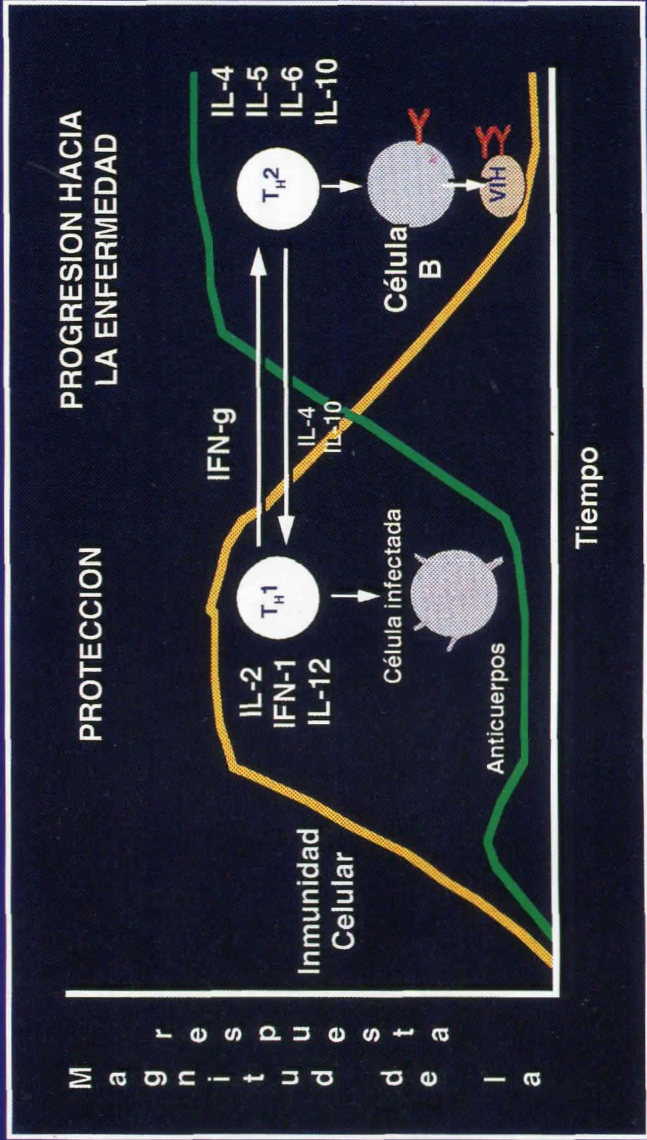
<b>Células columnares y epiteliales</b>	<b>Enterocromafínicas</b>
	<b>Carcinoma de colon</b>

**Otras**

<b>Miocardio</b>	<b>Células tubulo renal</b>
<b>Membrana sinovial</b>	<b>Epitelio sinusoide</b>
<b>Carcinoma hepático</b>	<b>hepático</b>
<b>Células de Kupffer</b>	<b>Fibroblastos de pulmón</b>
<b>Adrenales fetales</b>	<b>Carcinoma adrenal</b>
<b>Retina</b>	<b>Cervix (epitelio ?)</b>
<b>Próstata</b>	<b>Testículo</b>
<b>Osteosarcoma</b>	<b>Rabdomiosarcoma</b>
<b>Villi corionicos fetales</b>	<b>Trofoblásticas placentarias</b>

(\*) La susceptibilidad al VIH se determinó por estudios "in vitro" o "in vivo".

**PATOGENIA DEL VIH/SIDA  
SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS E INTERLEUQUINAS**





# PROPUESTA DE ESTRATEGIA DE VACUNACION

