

DIVERSIDAD GENÉTICA DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA: UNA PERSPECTIVA GENERAL

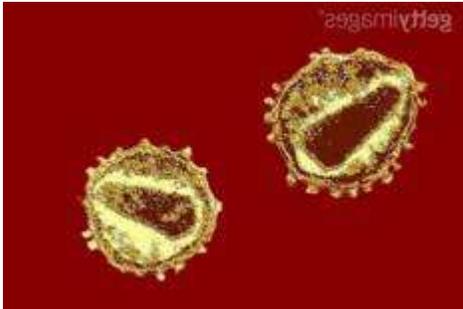
Lydia G. Rivera-Morales¹, Itza E. Luna-Cruz¹, Gerardo Ramos-Alfano¹, Marco Iván Ordaz Sánchez¹, Javier Ramos-Jimenez², Paulo López Guillén³, Reyes Tamez-Guerra¹ y Cristina Rodríguez-Padilla¹

¹Departamento de Inmunología y Virología, Facultad de Ciencias Biológicas, UANL

²Servicio de Infectología, Hospital Dr José Eleuterio González, UANL

³Unidad de Infectología "Dr. Juan I. Menchaca" Guadalajara, Jalisco

E-mail: lrivera@ccr.dsi.uanl.mx



Introducción

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) fue reconocido por primera vez como una entidad clínica nueva y distinta en 1981(1) y desde entonces ha alcanzado proporciones enormes, en el 2003 la epidemia cobró la vida de más de 3 millones de personas y se estima que 5 millones se infectaron por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con lo que la cifra de personas ha alcanzado en todo el mundo un total

acumulado de 46 millones de personas (2).

En México, al igual que en el resto de los países del mundo, el VIH/SIDA se ha convertido en un serio problema de salud pública, con múltiples repercusiones psicológicas, sociales, éticas, morales, religiosas, económicas y políticas, convirtiéndose en la tercer causa de muerte en los hombres con edades que oscilan entre 25-35 años de y la sexta entre mujeres de la misma edad. Al 1° de Noviembre del 2003, se han registrado de manera acumulada 71, 526 casos de SIDA sin tomar en cuenta el 35% el retraso en la notificación, se calcula que existen entre 116 y 177 mil personas infectadas por el VIH en el grupo de 15-44 años (individuos sexualmente activos) con una estimación media de 150 mil, de la que se obtiene una prevalencia estimada de personas viviendo con VIH/SIDA de 0.3% (3).

Los patrones de diseminación en México son similares al que presentan los países industrializados, la transmisión sexual ha sido la causante del 89.7% de los casos acumulados de SIDA en nuestro país, el 8.0% corresponde a los casos adquiridos por vía sanguínea, el 1.8% representa la transmisión perinatal y el 0.5% corresponde a la categoría combinada de hombres que tienen sexo con otros hombres y usuarios de drogas intravenosas (HSH/UDI). La proporción entre hombres y mujeres de la población infectada con VIH-1 en nuestro país es de 6:1, Sin embargo, al interior del país se observan entidades federativas con proporciones que van de 3:1 (Puebla, Tlaxcala y Morelos), hasta otras con una relación de 9:1 (Nuevo León y Distrito Federal), lo anterior muestra la heterogeneidad en la forma de transmisión del SIDA a lo largo del territorio nacional, que en algunas entidades es predominantemente homo-bisexual y en otras heterosexual (4).

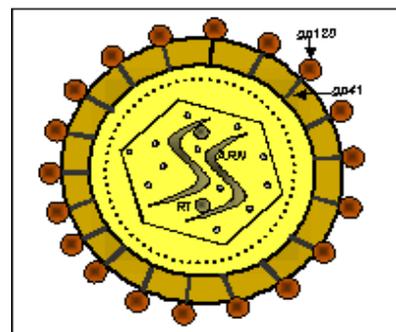


Figura 1. Virus de Inmunodeficiencia Humana-1

Agente causal

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) pertenece a la familia *Retroviridae*, subfamilia *Lentiviridae*, estructuralmente, la partícula vírica mide entre 80-110 nanómetros, la partícula infecciosa está formada por dos cadenas idénticas de ARN (ácido ribonucleico), cada

El VIH-1 exhibe una gran variación genética a través de tres diferentes grupos: *M* (mayor), *O* (*outlier*), y *N* (nuevo) (ver Figura 3)(11). Las relaciones genéticas equidistantes de los genes *env* del VIH-1 se han definido dentro del grupo M, y comprenden los subtipos que se han denominado por las letras mayúsculas de la A-K. La predominancia de uno o varios de los subtipos del VIH-1 se ha visto que esta asociada con ciertas regiones geográficas. Dentro del grupo O se han identificado al menos 5 subtipos (12), este grupo es considerado como muy heterogéneo y presenta una homología menor al 50% con el grupo M del VIH-1. También se conocen al menos cinco subtipos del VIH-2 (13).

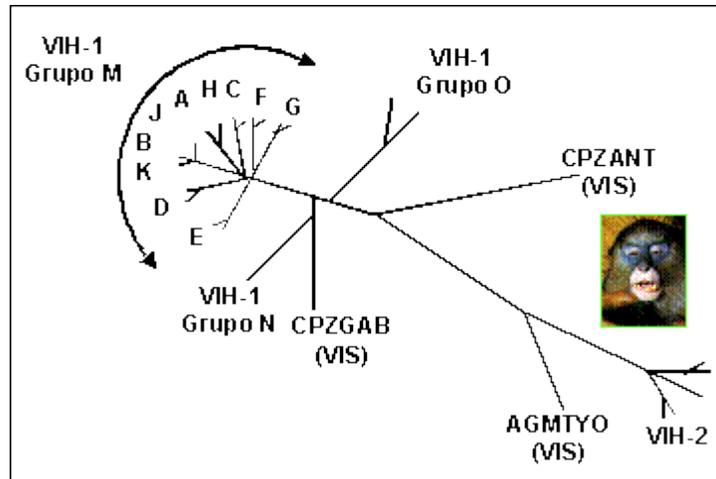


Figura 3. Grupos y Subtipos Genéticos del VIH-1 y su relación con VIH-2 y VIS

La diferencia principal de los subtipos es su composición genética, con divergencias del orden del 30-40% en el gene de envoltura y de un 12-15% en el gene gag (core) (14, 15).

Distribución de subtipos de VIH-1 y su impacto en la variabilidad

Los subtipos de VIH-1 del grupo M son grupos filogenéticamente asociados y son llamados subtipos A-K. Estos subtipos representan diferentes linajes de VIH, y tienen algunas asociaciones geográficas. Los subtipos están distribuidos por todo el mundo, en África donde se piensa que la infección es más antigua, coexisten prácticamente todos los subtipos, los que predominan son el C, el A, el D, las formas recombinantes circulantes (FRC) como el subtipo E, además de la presencia del grupo O y del N del virus de inmunodeficiencia tipo 1 y además en la región occidental la presencia del VIH-2. Por otro lado en América Latina al igual que en Estados Unidos, México, el Caribe, América del Centro y Sur y en Europa los virus circulantes son principalmente subtipo B, aunque en varios informes se ha encontrado la presencia del subtipo F en Brasil. El predominio regional de los subtipos del VIH-1, no se ha podido explicar de un modo satisfactorio, se cree que es el resultado inevitable de la movilidad de la población. La distribución mundial de los subtipos es representada en la Figura 4.

La diversidad genética de los subtipos de VIH está dada por dos acontecimientos muy importantes que son mutación y recombinación, ambas se manifiestan a lo largo de un genoma viral de 10,000 pares de bases, la enorme diversidad genética del VIH-1 puede ser atribuida a una extensión sin precedentes en la replicación viral, y a la natural tendencia al error que existe en el proceso de la transcripción en reversa (error-prone) (16).

La epidemia en la región del Sub-Sahara en África es debida principalmente a subtipos que no pertenecen al subtipo B (llamados también como subtipos non-B) el principal subtipo circulante en esta región, es el C, el cual ha crecido explosivamente desde 1990, otros subtipos que también se han encontrado aquí, son los subtipos A, D, E y el subtipo menos prevalente es el B.

Tabla 1. Formas Recombinantes Circulantes

Nombre	Cepa de referencia	Subtipos
CRF01_AE	CM240	A, E
CRF02_AG	IbNG	A, G
CRF03_AB	Kal 153	A, B
CRF04_cpx	94CY032	A, G, H, K, U
CRF05_DF	VI 1310	D, F
CRF06_cpx	BFP90	A, G, J, K
CRF07_BC	CN54	B', C
CRF08_BC	GX-6F	B', C
CRF09_cpx	96GH 2911	No publicado aún
CRF10_CD	TZBF061	C, D
CRF11_cpx	GR17	A, CRF01_AE, G, J
CRF12_BF	ARMA159	B, F
CRF13_cpx	96CM-1849	A, CRF01_AE, G, J, U
CRF14_BG	X397	B, G
CRF15_01B	99 THMU2079	CRF01_AE, B
CRF16_A2D	KISII5009	A2, D

Subtipos presentes en México

Por la predominancia del subtipo B en Estados Unidos, Centro y Sudamérica, se pensaba que el subtipo B del VIH-1 es el que circulaba en México, la predominancia de este subtipo se ha visto en varias regiones de México mediante la serotipificación con péptidos sintéticos, (25, 26) ensayo de movilidad por heteroduplex (27), o con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) empleando oligonucleótidos específicos para este estudio (28). Vázquez-Walls y colaboradores han reportado que el 11% de las muestras no fueron del subtipo B mediante el uso de serotipificación con ensayo de péptidos sintéticos o por PCR específica del subtipo para la región C2-V5 (29) Es notorio que de las secuencias del VIH-1 de México reportadas en estos estudios ninguna fué registrada en la base de datos del Banco de Genes.

La presencia de subtipo B en México fue confirmada por el estudio que se efectuó sobre la Epidemiología Molecular del VIH-1 en México (30). Rivera y colaboradores se enfocaron en el estudio de la secuenciación y el análisis filogenético de la región C2-V5 del gene *env* del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1, ya que esta región es estudiada como blanco principal para identificar los subtipos y puede además proveer información conocida o potencialmente nueva de los subtipos que se encuentran circulando en una área geográfica determinada (31), los virus estudiados en esta publicación fueron obtenidos de 65 individuos infectados con VIH-1, se seleccionaron de manera aleatoria de cinco regiones geográficas de México: al Norte (Nuevo León), Sur (Jalisco), Este (Yucatán), Oeste (Puebla) y Centro (Ciudad de México).

Este estudio reportó que el subtipo predominante en México fue el B, sin embargo los resultados de este estudio son limitados debido al pequeño tamaño de la muestras estudiadas en cada sitio y obviamente no excluye la presencia de otros subtipos en nuestro país, es importante mencionar que de este estudio las 65 secuencias del los virus estudiados fueron depositados en la base de datos del Banco de Genes con los siguientes números de acceso: AF200855-AF200869, AF200871-AF200892, y AF200894-AF200921.

Es importante mencionar que en el año 2003 fué identificada la presencia del subtipo C en un paciente sudafricano que estuvo viviendo en nuestro país durante 8 años (32), este paciente falleció en la semana en que tomamos la muestra para su estudio, este subtipo que encontramos

es el que predomina en África y no se ha encontrado en México, por lo que se dedujo que este individuo ya venía con la enfermedad y la preocupación nuestra y el impacto de este conocimiento es en el número de infectados con este subtipo que viven actualmente en México y que aún se desconoce, por lo que es importante seguir monitoreando molecularmente la epidemia del SIDA en México, para encontrar la presencia de otros subtipos no pertenecientes al B (non B) incluyendo al subtipo C en la población mexicana.

A la variabilidad genética que presenta el VIH se le ha implicado en la existencia de diferencias biológicas entre los diferentes aislados, principalmente en lo referente a la virulencia de algunas cepas y a la resistencia de los antivirales, especialmente la planteada por la rápida variación mutacional del VIH en el empleo de los tratamientos prolongados. Sin lugar a dudas, otro de los campos donde mas poderosamente puede influir la variabilidad de este virus es en el desarrollo de vacunas, en este campo, es importante mencionar que ante las diferencias genéticas y biológicas de los diferentes subtipos, se acepta que las vacunas deben de ser subtipo dirigidas, lo cual acentúa más la necesidad de establecer los subtipos virales predominantes en las diferentes regiones geográfica.(33)

Conclusión

El VIH-1, es un virus que experimenta una alta variación genética, su diversidad genética está dada por dos acontecimientos principales: la mutación y la recombinación, esto a dado lugar a que se presenten nuevas variantes conocidas como subtipos (subtipos A-K) y las llamadas formas recombinantes circulantes (FRC) que se encuentran circulando con un amplio rango de propiedades de virulencia y transmisión. Al igual que en Estados Unidos y en muchos países de Latinoamérica el VIH-1 que predomina en México es el subtipo B y más recientemente se detectó la presencia del subtipo C en un paciente sudafricano que estuvo viviendo en nuestro país por ocho años. Dado que el subtipo C presenta una mayor patogenicidad que el subtipo B, se justifica la necesidad de seguir monitoreando molecularmente la epidemia del SIDA en nuestro país.

Resumen

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), es considerado como una pandemia que al igual que otras enfermedades requiere del diagnóstico, vigilancia y tratamiento efectivos. En México como en el resto de los países del mundo, el SIDA es considerado como un serio problema de salud pública, ya que a pesar de todos los esfuerzos que se han hecho para difundir los conocimientos de los aspectos epidemiológicos, de diagnóstico, tratamiento y prevención, el número de casos reales es mayor que el informado por las autoridades; por lo tanto, las consecuencias socioeconómicas son mucho más graves. El VIH-1, es un virus que experimenta una alta variación genética, ésta, causa cambios en el tropismo, virulencia y transmisión de la infección. Nuevas variantes y/o subtipos del VIH-1 se encuentran circulando con un amplio rango de propiedades de virulencia y transmisión que están surgiendo y dispersándose alrededor del mundo en una forma alarmante. El VIH-1 predominante en México es el subtipo B, pero esto no excluye la presencia de otros subtipos en el país, como es la presencia del Subtipo C detectado en un individuo sudafricano. Una adecuada vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA incluyendo la identificación, caracterización y análisis de los subtipos predominantes en nuestro país deben ser llevadas a cabo en un esfuerzo para evaluar su diversidad genética y comprender mejor la problemática sobre su diseminación, definir los patrones de distribución geográfica, su epidemiología, sobre el desarrollo de antivirales y sobre todo el diseño de vacunas.

Palabras clave: SIDA, VIH, subtipos y formas recombinantes circulantes (FRC).

Abstract

Acquired Immunodeficiency Syndrome is considered to be a pandemic now spreading widely throughout every country, effective diagnostic, surveillance and treatment measures are needed to curtail this epidemic. In Mexico, as in the rest of the world, AIDS has become a serious public health threat, in spite of every effort made to divulge epidemiologic, diagnostic, treatment and prevention knowledge aimed to curtail this disease, the actual number of cases is higher than the number reckoned by health authorities, hence the socioeconomical consequences are dire. HIV-1 is a virus exhibiting a high degree of genetic variation, which brings about changes in virus tropism, virulence and transmissibility. New variants and/or HIV-1 subtypes are currently circulating with a wide range of properties regarding virulence and transmission, spreading throughout the world in an ever increasing manner. The HIV-1 subtype B is the predominant virus in the AIDS epidemic in Mexico, but not exclude the presence of other subtypes in the country, as the presence of subtype C in a sudafrican individual. An adequate epidemiologic surveillance for HIV-1/ AIDS including identification, characterization and analysis of predominant strains to evaluate its genetic diversity must be carried out in our country, in an effort leading to ascertain geographic distribution patterns to better understand the dissemination, epidemiology antiviral drug development and vaccine design.

Key words: AIDS, HIV, subtypes and Circulating Recombinant Forms(CRF).

Referencias

1. Gottlieb MS, R. Schorf, H.M.Schanker, et al. 1981. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. N. Engl. J. Med. 305: 1425 - 1431.
2. Resumen Mundial de la Epidemia del VIH / SIDA . 2003. Organización Mundial de la Salud, ONUSIDA.
3. Secretaría de Salud (SSA) y Centro Nacional para la prevención y control del VIH/SIDA (CENSIDA). Epidemiología del VIH/SIDA en México en el año 2003.
4. *Idem.*
5. Strebel K. and S. Bour. 1999. Molecular interactions of HIV with host factors. AIDS. 13 (suppl A):S13 – S24
6. *Idem.*
7. HIV SÉQUENCE DATABASE <http://www.hiv.lanl.gov/content/hiv-db/mainpage.html>
8. Kanki P. 1996. Epidemiology and Natural History of HIV-2. AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. V. DeVita, S. Hellman, and S. Rosenberg, Ed. J. B. Lippincott Co. Philadelphia. 97-108.
9. Markovitz, D.M. 1993. Infection with the Human Immunodeficiency Virus Type 2. Annals of Internal Medicine.118(3): 211-218
10. Shanmugam V., W.M. Switzer, J.N. Nkengasong, G. Garcia-Lerma, T.A. Green, E. Ekpini, M. Sassan-Morokro, F. Antunes, K. Manshino, V. Soriano, S.Z. Wiktor, W. Heneine. 2000. Lower HIV-2 plasma viral loads may explain differences between the natural histories of HIV-1 and HIV-2 infections. J. Acquir Immune Defic Syndr. 24 (3). 257 - 263
11. Leitner, T., B. Foley, B. Hahn, F. McCutchan, P. Marx, S. Wolinsky, J. Mellors, J. Moore, B. Korber. 2004. Human Retroviruses and AIDS. Los Alamos National Laboratory.

12. Yamaguchi J., A. Vallari, P. Swanson, P. Bodelle, L. Kaptue, C. Ngansop, L. Zekeng, L.G. Gurtler, S.G. Devare, C.A. Brennan. 2002. Evaluation of HIV type 1 group O isolates: identification of five phylogenetic clusters. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 18 (4):269 - 82
13. Kanki PJ, D.J. Hamel, J.L. Sankale, C. Hsieh, I. Thior, F. Barin, S.A. Woodcock, A. Gueye-Ndiaye, E. Zhang, M. Montano, T. Siby, R. Marlink, I. N'Doye, M. Essex, S. MBoup. 1999. Human immunodeficiency virus type 1 subtypes differ in disease progression. *J Infect Dis* 179: 68 - 73.
14. Burke, D. S. and F. E. McCutchan. 1997. Global distribution of human immunodeficiency virus type 1 clades. *AIDS: Biology, Diagnostics, Treatment and Prevention*. Ed. Lippincott-Raven Publishers, New York. 119 – 126.
15. Crandall K.A., D.A. Vasco, D. Posada and H. Imamichi. 1999. Advances in understanding the evolution of HIV. *AIDS*. 13 (suppl): S39 – S47.
16. Roberts, J. D., K. Bedenek, and T. A. Kunkel. 1988. The accuracy of reverse transcription from HIV-1. *Science*. 242:1171 - 1173.
17. Kanki PJ. *Op cit*.
18. Montano, M.A., C.P. Nixon, T. Ndungu, H. Bussmann, S. Gaolekwe, D. Dickman, V. Novitsky, and M. Essex. 2000. Elevated TNF-alpha activation of HIV-1 subtype C in southern Africa associated with an NF-kappaB enhancer gain-of-function. *J Infect Dis*. 181: 76 – 81.
19. Yamaguchi J. *Op cit*
20. Burke, D.S. 1997. Recombination in HIV: An Important Viral Evolutionary Strategy. *Emerging Infectious Disease*. 3(3): 253 – 259.
21. HIV SÉQUENCE DATABASE . *Op cit*
22. Howard, T.M., D.O. Olayele, S. Rasheed. 1994. Sequence analysis of the glycoprotein 120 coding region of a new HIV type 1 subtype A strain (HIV-1bNg) from Nigeria. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 10(12): 1755 – 1757.
23. Dowling, W.E., B. Kim, C.J. Mason, K.M. Wasunna, M. onique, Alam, U., Elson, L., Bix, D.L., Robb, M.L., McCutchan, F.E., Carr, J.K. 2002. Forty-one near full-length HIV-1 sequences from Kenya reveal an epidemic of subtype A and A-containing recombinants. *AIDS* 16(13): 1809 -1820.
24. HIV SÉQUENCE DATABASE . *Op cit*
25. Vazquez-Walls E, R. Cheingsong-Popov, J.J. Sierra-Quevedo, S. Lister, F. Lopez-Marquez, J. Weber, L. Zuniga-Gonzalez, P. Campos-Lopez and J. Esparza. 1996. Monotypic HIV-1 subtype B in Guadalajara, México. XI International AIDS Conference, Vancouver, Canada. (Abstract 2070).
26. Vasquez-Walls E, J.J. Sierra-G, F.C. Lopez-Marquez, M. Escoto-Delgadillo, M.C. Lopez-Lomeli and P.I. Campos-Lopez. 1998. No differences in Mexico between HIV-1 subtype B, sexual preferences and routes of transmission. 12th World AIDS Conference, Geneva, Switzerland. (Abstract 11180).
27. Gudino JC, F. Martinez, P. Alcantara and C. Soler. 1996. Genotyping of Mexican HIV-1 isolates. XI International AIDS Conference, Vancouver, Canada. (Abstract 2071).

28. Soler Claudin C and J.C. Gudino Rosales. 1998. Subtyping of HIV-1 in Mexico by envHMA and gagPCR-FLP. 12th International AIDS Conference, Geneva, Switzerland. (Abstract 11198).
29. Vazquez-Walls E, R. *Op cit.*
30. Rivera-Morales, L.G., V.A. Novitsky, J.R. Trujillo, C. Lavallo-Montalvo, C. Cano-Dominguez, J. Ramos-Jimenez, E. Jimenez-Rios, L. Flores-Flores, P. Lopez-Guillen, P. Gilbert, F. Vannberg, R.S. Tamez-Guerra, C. Rodriguez-Padilla, and M. Essex. 2001. The Molecular Epidemiology of HIV Type 1 of Men in México. *AIDS Res Human Retroviruses*. 17(1); 87 - 91.
31. Pieniazek D, C. Yang and R.B. Lal. 1998. *Phylogenetic analysis of gp41 envelope of HIV-1 groups M, N, and O*. Human Retroviruses and AIDS. Theoretical Biology and Biophysics, Group T-10. Los Alamos National Laboratory. Part III-112 - 117.
32. Rivera-Morales L,G., V.A. Novitsky, I.E. Luna-Cruz, G. Ramos-Alfano, J. Ramos-Jimenez, P. Lopez-Guillen, M. Essex, R.S. Tamez-Guerra y C. Rodriguez-Padilla. 2003. Molecular epidemiology of HIV-1 in Mexico; new subtype found in Mexico. The 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, Francia. (Abstract LB 34).
33. Scott J. and B.H. Hahn. 1999. Vaccines and immunology. *AIDS*. 13(suppl): S103 – S104