

Comentario sobre las hipótesis del origen del VIH/SIDA

SILVIO ARANGO-JARAMILLO, DVM, MSC., PHD.
Departamento de Microbiología Molecular e Inmunología
Universidad de Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, USA.

Varias teorías se han lanzado sobre el origen del VIH/SIDA, desde un virus fabricado en el laboratorio, pasando por uno introducido por una vacuna, como la de Poliomiélitis, hasta la que sostiene que una especie aún no identificada constituye el huésped u hospedador principal o su reservorio.

Varios grupos de investigadores se han dedicado a la tarea de probar hipótesis y/o proponer nuevas, utilizando el rigor del método científico experimental.

El presente comentario se refiere casi en su totalidad a los desarrollos más recientes de uno de esos grupos, el de la Universidad de Alabama en Birminham, en colaboración con otras instituciones norteamericanas y europeas y más precisamente, a los trabajos de la doctora Beatrice Hahn y el doctor Feng Gao. La doctora Hahn, fue conferencista central de la reciente sexta conferencia sobre retrovirus e infecciones oportunistas, que se efectuó en Chicago de enero 31 a febrero 4 del presente. Parte de sus más recientes resultados aparecieron publicados en la revista Nature de febrero 4 de 1999.

Desde hace varios años se ha lanzado la hipótesis según la cual el VIH tuvo su origen en el Virus de la Inmunodeficiencia de los Simios (SIV) en algunos sectores de Africa, principalmente de la región centro oeste del continente. Según esta teoría, el SIDA sería una zoonosis, o sea una enfermedad transmitida naturalmente desde el animal al humano. Varios expertos en zoonosis, particularmente médicos veterinarios, han venido acumulando argumentos científicos para sustentar tal relación, entre Lentivirus de primates y el VIH.

Cinco líneas de evidencia han sido consideradas para soportar la teoría de la transmisión zoonótica.

1. Similaridades en la organización genómica.
2. Relación filogenética entre los virus.
3. Prevalencia en los huéspedes u hospedadores naturales.
4. Coincidencia geográfica.
5. Rutas de transmisión compatible.

Ya en 1989, 1992 y 1997, se habían publicado evidencias experimentales en favor de la hipótesis del origen del VIH-2 a partir del SIV y particularmente de la cepa SIVsm.

sm= sooty mangabey, o mono tiznado. (*Cercocebus atys*).

En este caso, y como es bien conocido, el VIH-2 es genómicamente indistinguible del SIVsm y muy relacionado filogenéticamente. Ambos comparten el gen *vpx*, el cual no se encuentra en el VIH-1 (siendo reemplazado, por decirlo así, por el gen *vpu*). El SIVsm se encuentra ampliamente distribuido en estos simios, en su hábitat natural y su localización geográfica coincide con el epicentro de la epidemia de VIH-2 en humanos. El contacto estrecho entre estos simios y las personas que habitan en esas áreas, ha sido extensamente documentado y se han propuesto no menos de seis rutas de posible transmisión desde los simios a los humanos.

En contraste, el origen del VIH-1 ha sido más incierto. Desde 1990 se conoce que el VIH-1 es muy similar, en secuencia y organización genómica, a los SIVcpz encontrados en chimpancé (cpz=chimpancé), *Pan troglodytes*. Pero ha habido grandes diferencias en varios aspectos que no habían permitido sustentar esta hipótesis con bases firmes. Entre ellas aparece la gran diversidad genómica, especialmente en el gen *vpu*, la baja prevalencia de SIVcpz en el hábitat natural de los chimpancés y la presencia de estos animales en regiones geográficas de Africa donde el SIDA no fue reconocido inicialmente. De ahí, aparece otra hipótesis del origen del VIH-1, según la cual otra especie animal, particularmente primate, no identificada aún, pudiera ser el hospedador natural de ambos virus, el SIVcpz y el VIH-1.

Uno de los problemas con el SIVcpz es que sólo tres de tales virus o infecciones habían sido documentadas hasta ahora, una por el SIVcpzGAB1 de Gabon, otra por el SIVcpzGAB2 y otra más por el SIVcpzANT originado del antiguo Zaire, hoy república del Congo, en un mono detenido por la aduana belga y el cual vive actualmente en cautiverio. Este último es muy diferente del linaje genético de los otros dos.

Este nuevo grupo de estudios y resultados comenzó con la identificación de un cuarto virus en chimpancés, el llamado SIVcpzUS, recientemente identificado en un chimpancé hembra llamado Marilyn, capturado muy joven en Africa y exportado a Estados Unidos, en donde fue utilizado en una unidad de primates. Este animal murió a la edad de 26 años por complicaciones de tipo séptico en un parto. Dicho chimpancé fue el único de 98 examinados que reaccionara positivamente en ELISA y Western Blot para VIH-1. El doctor Larry Arthur del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, envió muestras congeladas de bazo y nódulos linfáticos obtenidos en la autopsia, a la doctora Hahn en la Universidad de Alabama, en donde fue posible la amplificación del genoma del virus SIVcpzUS por medio de PCR. Los experimentos revelaron la presencia de un genoma viral relacionado con SIVcpz y el VIH-1, pero diferente; se lo denominó entonces SIVcpzUS.

Luego se confeccionaron árboles filogenéticos, utilizando análisis de secuencias y comparación con la base de datos de secuencias de VIH.

El virus SIVcpzUS está más estrechamente relacionado con el SIVcpzGAB1 y GAB2 que con el SIVcpzANT, y consecuentemente con el VIH-1.

Otros linajes divergentes de SIV se han encontrado en el mono verde africano, (african green monkey=agm) el cual tiene una amplia distribución en el territorio subsahariano y ha sido clasificado, basado en diferencias fenotípicas, en cuatro especies:

Vervet (*Chlorocebus pygerythrus*).

Griet (*Chlorocebus aethiops*).

Sabaeus (*Chlorocebus sabaeus*).

Tantalus (*Chlorocebus tantalus*).

Cabe anotar que la designación del mono verde africano como Cercopithecus, ha sido cambiada recientemente a Chlorocebus.

Muchas cepas de este SIVagm que infectan al mono verde africano, se agrupan en cuatro linajes filogenéticos diferentes de acuerdo con el origen de la especie, indicando una muy antigua infección seguida por coevolución del virus y del huésped u hospedador.

En el SIVcpz se está explorando una evolución con dependencia de huésped u hospedador similar a la de SIVagm, la cual explique la divergencia entre cepas de este SIVcpz. Se han propuesto cuatro subespecies de chimpancés con base en diferencias genéticas en secuencias de DNA mitocondrial y geográficamente delimitadas por barreras naturales tales como algunos de los grandes ríos africanos.

Ellas son:

Pan troglodytes verus (occidental).

Pan troglodytes vellerosus (nigeriano).

Pan troglodytes troglodytes (central).

Pan troglodytes schweinfurthii (oriental).

Los tres chimpancés infectados con las cepas SIVcpzGAB1 - GAB2 y US, las cuales son cercanas genéticamente, pertenecen a la subespecie *Pan troglodytes troglodytes*. En contraste, el animal infectado con el SIVcpzANT es miembro de la subespecie *Pan troglodytes schweinfurthii*. De lo anterior se concluye que como para SIVagm, ha habido evolución dependiente de huésped u hospedador en SIVcpz en los chimpancés.

Las cepas circulantes de VIH-1 han sido clasificadas en tres grandes grupos filogenéticos: M, N y O, siendo todos ellos agentes etiológicos del SIDA en humanos. El grupo M

“main”, es responsable por la epidemia global de SIDA y contiene la mayoría de las cepas de VIH aisladas hasta la fecha. Este grupo ha sido subdividido en 10 Subtipos o Clades, que van de la A hasta la J, basado en las diferencias filogenéticas.

El grupo O “outlier”, está representado por unas pocas cepas aisladas principalmente de Camerún, Gabón y Guinea Ecuatorial.

El grupo N “noM/noO”, encontrado sólo recientemente, ha sido documentado en unas pocas personas procedentes de Camerún.

Comparando las posiciones filogenéticas de representantes de cada uno de estos linajes de VIH-1, con las cuatro cepas de chimpancé SIVcpz, se encontró que los tres grupos M, N y O se agrupan cercanamente sólo con cepas SIVcpz que infectan la subespecie *Pan troglodytes troglodytes*. Estos datos sugieren de manera muy fuerte que la infección por VIH-1 en humanos ocurrió como resultado de transmisión cruzada entre especies de SIVcpz procedentes de *Pan troglodytes troglodytes*.

Otra evidencia del origen del VIH-1 a partir de esta subespecie de chimpancé, es el hallazgo que el único virus del grupo N totalmente secuenciado en el laboratorio (YBF30), es un recombinante entre VIH-1 y SIVcpz. Esta llamada estructura genómica de mosaico en este recombinante implica coinfección previa y recombinación de cepas divergentes de SIVcpz, en el huésped u hospedador, o sea el chimpancé *Pan troglodytes troglodytes*.

Hasta el momento, la más antigua marca de la pandemia de SIDA sigue siendo la muestra de sangre humana obtenida en 1959 en Africa occidental, documentada por publicación del grupo de David Ho y colaboradores en la Fundación Aaron Diamond de la Universidad Rockefeller de Nueva York y el grupo del Laboratorio Nacional de los Alamos en Nuevo Méjico, en cooperación con el Instituto Santa Fe de dicha ciudad y colaboradores de la Universidad de Emory en Atlanta y el Departamento de Genética de la Universidad de Nottingham en el Reino Unido. Surge siempre la pregunta de por qué la pandemia del SIDA ahora a finales de este siglo y no antes. Algunos grupos de científicos anotan que lo que es realmente nuevo es la epidemia y no la transmisión del virus. Algunos epidemiólogos hacen énfasis en la situación presentada por modelos matemáticos de probabilidades, según los cuales, para demostrar cuántas transmisiones cruzadas entre especies se requieren para que finalmente el virus se establezca en la otra especie de huésped u hospedador, dando como respuesta que se requieren miles de eventos de transmisión para que ello ocurra. Conociendo que la población humana en esas regiones africanas no ha sido suficientemente numerosa para que esto ocurriera con anterioridad, esa sería una explicación lógica de por qué sólo ahora podemos observar esta epidemia.

El grupo de la Universidad de Alabama ha demostrado en conclusión, que las cepas de VIH-1 son filogenéticamente relacionadas con las cepas de SIVcpz que infectan al chimpancé de la subespecie *Pan troglodytes troglodytes*, un primate que tiene un hábitat

natural que coincide con las áreas africanas de endemicidad del VIH-1 de los grupos M, N y O. Al demostrar evolución dependiente de subespecie del SIVcpz, se provee también evidencia que los chimpancés han sido los reservorios naturales del virus por largo tiempo, posiblemente cientos de miles de años, lo cual quiere decir, desde antes de la divergencia filogenética entre la subespecies de chimpancé *Pan troglodytes troglodytes* y *Pan troglodytes schweinfurthii*.

El hallazgo de recombinación entre linajes divergentes del SIVcpz, provee evidencia adicional que la tasa de infección del SIVcpz en el medio selvático natural debe haber sido substancial y quizás aún lo sea. En contraste, es posible que la baja frecuencia de infección del SIVcpz en chimpancés en cautiverio, podría deberse a que estos animales nacieron en el cautiverio o fueron capturados en su infancia, antes de que tuvieran alto riesgo de infección.

El contacto entre humanos y chimpancés en el Africa ecuatorial ha sido y es marcado y como consecuencia es explicable la problemática de la transmisión zoonótica del SIVcpz al humano. Los investigadores mencionados hacen notar que sus resultados prueban que el chimpancé de la subespecie *Pan troglodytes troglodytes* es el huésped u hospedador y reservorio del VIH-1, aunque es posible que otras subespecies de chimpancés estén también infectadas con SIVcpz, como el caso del *Pan troglodytes schweinfurthii* y que éstos hayan transmitido virus a los humanos.

Para lograr entender la infección natural del SIVcpz y la frecuencia de transmisión zoonótica a los humanos, sería necesario analizar muestras provenientes de chimpancés adultos de las cuatro subespecies en su hábitat natural, así como también de las poblaciones humanas de las correspondientes regiones geográficas. Grupos del Instituto Pasteur de París y otros de Africa, están comenzando a estudiar esto en Camerún y otras regiones africanas. Sea cual fuere el verdadero origen del VIH, es muy importante encontrar y definir este origen, ya que por ejemplo, si esta subespecie de chimpancé es el huésped u hospedador y reservorio del virus, el estudio del comportamiento del agente infeccioso en estos animales y la manera como ellos interactúan con el germen sin presentar signos ni síntomas clínicos, nos permitiría encontrar la clave para luchar contra esta pandemia. Cabe anotar que la homología genómica entre el chimpancé y el humano es verdaderamente sorprendente, llegando a un 98.5%. También sorprende el hecho que la transmisión vertical y perinatal del virus en estos chimpancés en su hábitat natural parece ser bastante baja. Adicionalmente, causa enorme conmoción el fenómeno observado en estos primates de poder controlar perfectamente la infección natural, a pesar de presentar altas viremias. Ello contrasta absolutamente con lo que ocurre en humanos, en los cuales las altas viremias correlacionan con enfermedad clínicamente manifiesta y gran deterioro que precipita el SIDA y la muerte. Se da esta situación en estos momentos, precisamente cuando nos encontramos en la época de la terapia antirretroviral altamente activa o potente, con las cuales se logran disminuir espectacularmente las cargas virales en humanos, con objeto de abrir la puerta para una reconstitución inmunológica y por ende la recuperación clínica final. Se conoce además que estos chimpancés en cautiverio son difíciles de infectar con el VIH-1 de manera artificial,

pareciera por tanto que estos animales poseen la clave del control de la infección y por consiguiente el conocimiento a fondo de la historia natural del SIV en los chimpancés, podría resolver el capítulo de la inmunopatogénesis y el control del VIH/SIDA en los seres humanos.

Referencias

Zhu T., **et al.** *An african HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic.* Nature, 391. 594-597, 1998.

Sharp P.M. **et al.** *Origins and diversity of human immunodeficiency viruses.* AIDS. 8 suppl 1: S27-S42, 1994.

Feng Gao. et al. *Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*.* Nature, 397. 436-441, 1999.