

**E**l SIDA constituye, sin duda, la primera pandemia de la segunda mitad del siglo XX. Detectado en 1981, sus orígenes hay que buscarlos en África Central, donde probablemente se produjo la primera infección de un ser humano, quizás en la década de los 50. Se cree que desde esa zona se propagó al Caribe y posteriormente a Estados Unidos y Europa, hasta que, actualmente, se encuentra en todos los países del orbe.

A los tres años de haberse descrito la enfermedad, ya se había identificado el agente causal, el tercer retrovirus humano descrito y actualmente conocido como virus de inmunodeficiencia humana (HIV o VIH).

Los VIH tienen algunas características que les confieren ventajas sobre otros patógenos en cuanto a capacidad para producir infección y daño en su huésped; entre éstas podemos mencionar:

1. La propiedad de persistir como infección crónica en el huésped. Estos virus introducen su material genético en las células a las que infectan y lo integran al ADN del genoma, permaneciendo ahí hasta la muerte de la célula. Esta característica provee al virus con un medio de escape a la vigilancia inmune, así como de una vía para la mutación viral.

2. Los VIH tienen el efecto de minar las funciones de defensa del organismo, ya que infectan directamente a las células encargadas de producir una respuesta inmune ante las infecciones (linfocitos y macrófagos). Ya introducidos en las células del sistema inmune los VIH hacen uso, de por lo menos, dos mecanismos para destruir a estas células: el efecto citopático directo, que significa que el virus al reproducirse en la célula infectada la destruya, y un sistema indirecto, el cual permite que la vigilancia inmune del organismo infectado sea dirigida hacia células que estén expresando algún componente viral y éstas sean destruidas.

3. Finalmente debemos mencionar el hecho de que en un huésped infectado existen millones de subtipos genéticos de VIH (cuasiespecies); esta gran plásti-

# Una primera mirada a los VIH "mexicanos"

CARMEN SOLER, AMALIA BARQUET  
MA. DEL CARMEN BASUALDO  
JOSÉ CARMEN GUDIÑO, NINA VALADEZ

dad genética le permite su permanencia y diseminación en el organismo huésped. Ante esta situación surge una pregunta acerca de si la variabilidad contribuye a la patogénesis, y aunque aún no hay una respuesta contundente, debemos considerar que permite la selección

*in vivo* de clonas virales no reconocidas por el sistema inmune o variantes con mayor velocidad de replicación, o que tengan un rango de células más amplio a las cuales pueden infectar y que además estas células sean más sensibles a su efecto citopático.

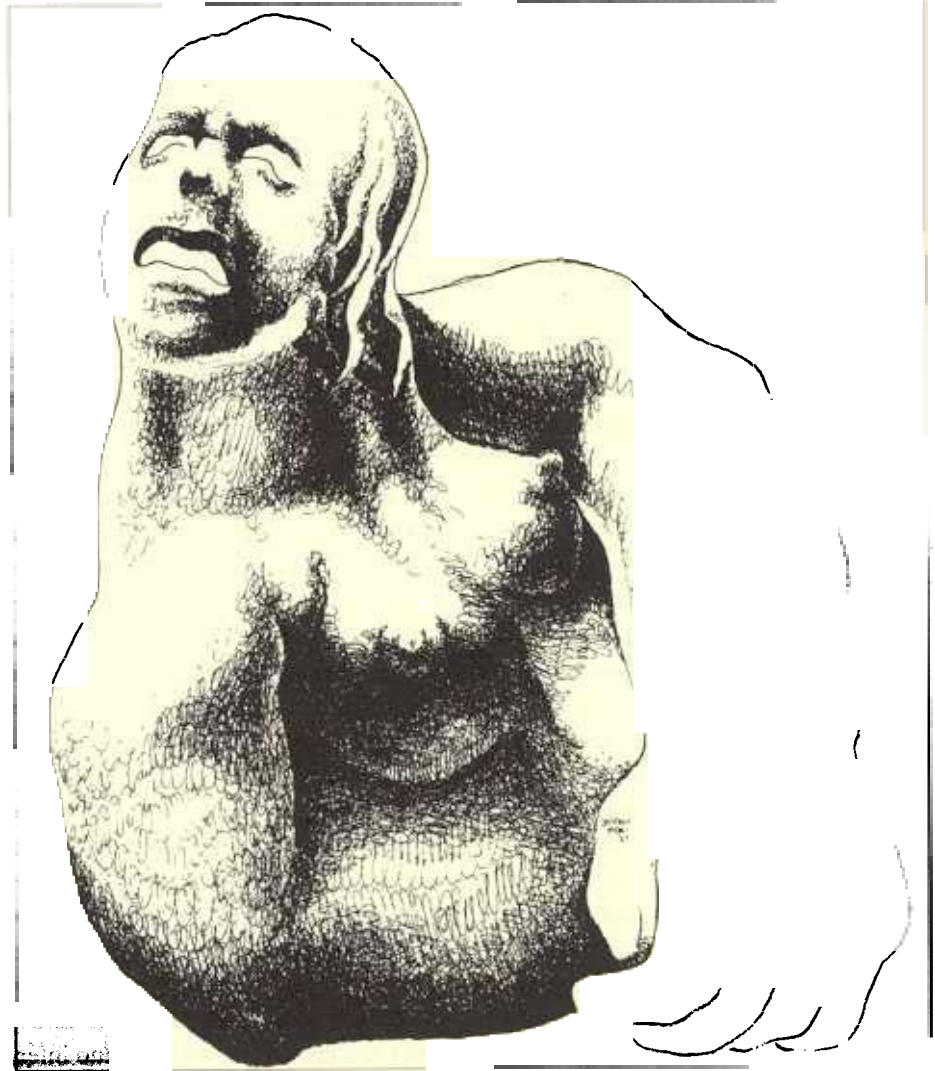


Figura yacente. Guillermo Meza

Se sabe que consistentemente, ante la infección primaria por VIH (primera vez que un individuo se expone al virus), se producen anticuerpos, que en la mayoría de los casos, aparecen en un lapso de 3 meses. Se cree que estos anticuerpos están dirigidos contra la (las) cepa (s) virales prevalentes en esta primera infección. Enseguida, se presenta una reducción considerable de la carga viral, que aunque no se ha podido comprobar que sea debido a estos anticuerpos, sí sabemos que es concurrente a su presencia. Sin embargo, el aparente control que parece darse en el inicio de la infección se pierde, ya que en la mayoría de los individuos, la infección progresa hasta que finalmente se presenta la enfermedad.

Se ha visto que en poblaciones infectadas por distintas vías (homosexuales/hemofílicos) la progresión a SIDA es similar. En todos los grupos existen los llamados sobrevivientes a largo plazo (en inglés *long term survivors*), cuya presencia es un fenómeno estocástico, azaroso, que hasta ahora no ha logrado entenderse. Los factores predisponentes o retardantes del desarrollo de la infección deben buscarse tanto en el agente viral infeccioso, como en las características individuales del huésped.

#### Algunas características biológicas del virus pueden tener relación con su capacidad de hacer daño

Los VIH aislados de diferentes tejidos y de diferentes células, en etapas distintas de desarrollo de la infección, tienen propiedades fenotípicas diferentes cuando son estudiados *in vitro*. Estas propiedades incluyen: su capacidad de multiplicarse en diferentes tipos de células (*tropismo*), la velocidad con que lo hacen, y su propiedad de provocan *sincicios* (formación de masas celulares, multinucleadas, rodeadas de una sola membrana, producto de fusión de un número variable de células). Estas propiedades definen en gran medida la virulencia o patogenicidad de las distintas cepas virales y

entenderla significa conocer el curso que seguirá la infección y cómo se darán las relaciones del virus con el organismo huésped.

Un aspecto que sería interesante saber es cuáles de las múltiples cepas virales que se encuentran al mismo tiempo en un individuo se transmiten más fácilmente, y si existe o no relación entre transmisibilidad y patogenicidad de los VIH. Hasta ahora sabemos que si un individuo en etapa avanzada de la infección, ya con sintomatología clínica, infecta a otro individuo, éste será asintomático por un largo periodo, lo cual significa que los virus que aparecen en el paciente clínicamente enfermo son patogénicos en ese paciente, pero son latentes, o se convierten en latentes, en el nuevo organismo infectado. También se ha demostrado que cuando un individuo infecta a otro, los virus de ambos no son totalmente iguales, lo cual podría explicarse si se demostrara que en el individuo de más reciente infección se provoca un fenómeno de selección del inóculo, y que entonces las cepas con mayor capacidad replicativa son las que se controlan muy rápidamente debido a su respuesta inmune, lo que provocaría que, tanto su crecimiento se viera reprimido, como que permanezcan en estado latente, permitiendo, simultáneamente, el crecimiento aunque sea lento de otras cepas también presentes en el inóculo original y para las cuales aun no se ha montado ninguna respuesta inmune. Otra posible explicación a este fenómeno sería el que las cepas virales más virulentas que están presentes en el individuo ya con sintomatología, no sean las más transmisibles en el caso de una nueva infección.

Como ya dijimos, en una muestra de sangre de un individuo infectado, sea cual sea la etapa de la infección, tendremos millones de subtipos genéticos (polimorfismo poblacional), entre los cuales encontraremos un alto número de genomas virales defectuosos. Cuando se obtiene una muestra de un individuo infec-

tado, se cultiva con células mononucleares periféricas humanas (CMP) (entre las cuales se encuentran los linfocitos), estaremos provocando la selección de algunos subtipos de virus, que, se cree, son los más competentes para la replicación, de acuerdo con las condiciones de cultivo que se establecen *in vitro*.

Evans y sus colaboradores demostraron que, no obstante la alta sensibilidad de las CMP para permitir la replicación de diversas cepas de VIH, hay grandes variaciones en cuanto a la capacidad de crecimiento viral en las células de diferentes individuos. De aquí podemos inferir que un mismo virus que infectara a dos individuos, podría generar manifestaciones muy diferentes.

El crecimiento *in vitro* puede aumentar la representación de los virus de alta capacidad replicativa que en ese momento se encuentran en el individuo en estado casi total de latencia, debido a que se eliminan las restricciones impuestas por el sistema inmune.

El campo de estudio de la variabilidad biológica y genética de los VIH se complica por el hecho de que al realizar estudios *in vitro* modificamos las condiciones naturales en que se encuentran los virus, y estas modificaciones pueden llevarnos a observar fenómenos que tengan poca o ninguna relevancia en lo que realmente está sucediendo en un individuo infectado. Se sabe que en el gen *env*, hay cinco veces más diversidad en el momento de obtener la muestra, que después de cuatro semanas de mantener el aislado de un paciente en co-cultivo en CMP. Por lo tanto, los virus estudiados en co-cultivo no representan cuantitativamente la población viral que encontraríamos *in vivo*.

Nuestro grupo de trabajo ha optado por el camino de estudiar algunas características del agente viral que sean de importancia para su diseminación y patogenicidad, así como algunas expresiones de la respuesta inmune inducida en el huésped a causa de la infección por VIH. (ver recuadro 1)

RECUADRO C Ó M O C A R A C T E R I Z A M O S B I O L Ó G I C A M E N T E L O S V I H

Cuando aislamos un VIH de un individuo podemos distinguirlo de los VIH encontrados en otros individuos por diversas propiedades biológicas que presentan los virus. Algunos aislados crecen (se replican) a los pocos días, mientras que otros tardan bastantes días en empezarse a producir en cantidades suficientes para que los podamos detectar y si además medimos cuanto virus se produce (título del virus) obtenemos datos para clasificar los virus en dos grandes grupos: lentos/bajos (tardan en replicarse y lo hacen a bajos títulos) y rápidos/altos (se replican en pocos días y tenemos virus en grandes cantidades). Otra característica importante en la caracterización biológica es el tropismo celular, que nos permite conocer la capacidad de cada virus de multiplicarse en diferentes tipos de células, así tendremos virus que crecen en linfocitos, monocitos y líneas celulares estables y otros de tropismo más restringido que pueden crecer solamente en un tipo de células p.ej. monocitos. Hay otras tres propiedades biológicas que se determinan para conocer mejor a los HIV, y son: su capacidad de establecer infecciones latentes y permanecer indefinidamente en las células que han infectado; su habilidad para formar sincicios, que como ya dijimos anteriormente es la capacidad de inducir la formación de masas celulares multinucleadas, rodeadas de una sola membrana y que son producto de la fusión de un número variable de células, y finalmente, su citopaticidad, que es la capacidad de dañar a la célula hospedera.

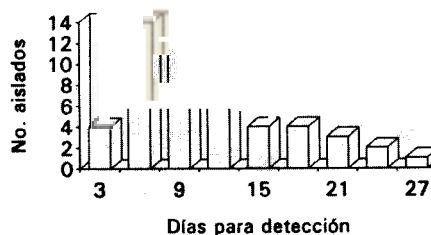
Estas propiedades son dinámicas, es decir los virus cambian continuamente de características y de hecho se cree que esos cambios son los que producen a su vez cambios en el individuo.

Velocidad de replicación	Producción de virus	Tropismo celular	Latencia	Formación de sincicios	Efecto citopático o citotóxico
Rápidos	Altos	Cél. Linfocíticas	Inf. permanente	Formadores	Inductores de cpe
Lentos	Bajos	Cél. Monocíticas Otras células Líneas Celulares	Inf. aguda	No formadores	No-induct. de cpe Líticos

Para evitar confusiones proporcionamos la definición de los tipos de cultivos que estamos empleando:

1. Aislado primario: o co-cultivo, es aquel que se obtiene al propagar, virus de un paciente, en CMP obtenidas de donadores sanos. Esta es en general una población viral altamente heterogénea que va sufriendo selección hacia las cepas de más alta capacidad replicativa.
  2. Aislado en líneas celulares: es aquel que se obtiene al infectar líneas celulares establecidas con los virus de un aislado primario. Aquí se introduce un segundo proceso de selección determinado por tropismo hacia la línea celular que estemos empleando.
  3. Infección aguda: es aquella que se produce al poner en contacto un aislado primario o un aislado en líneas celulares con células frescas, no infectadas, que pueden ser CMP o líneas celulares. Comúnmente el resultado es la destrucción de un alto número de células y la pérdida del cultivo a los pocos días o la supervivencia de las células que se salvan de ser infectadas, o que integran el genoma viral.
  4. Infección permanente: es aquella que se presenta cuando, al infectar líneas celulares, y después de la infección aguda, sobreviven células que tengan genoma viral integrado. Estas células infectadas se mantienen por tiempo indefinido, ya sea en periodo de latencia (genoma en estado de integración) o produciendo virus que es liberado al sobrenadante. En general se encuentra genoma integrado en más del 80% de las células presentes.
- Hasta ahora, en el laboratorio de la Unidad, se han aislado y estudiado biológicamente 48 cepas de VIH-1. Catorce de los aislamientos son de individuos infectados por transmisión vertical (perinatal), obtenidos de niños menores de 2 años; otros 19 son de pacientes de entre 2 y 15 años, algunos infectados perinatalmente al nacimiento y otros infectados por el empleo de hemoderivados (transfusiones y pacientes hemofílicos). Finalmente, los 15 restantes son aislados obtenidos de adultos infectados por transmisión sexual, por transfusión o por empleo de drogas intravenosas.

Velocidad de crecimiento



Aunque en la literatura hay indicadores de que podría existir una relación entre la presencia de virus rápidos/altos y la presencia de síntomas clínicos, en nuestro caso el número de muestras procesadas hasta ahora no nos permite correlacionar el tipo de aislado con el estadio clínico del paciente. Aunque en adultos todos los virus lentos/bajos si provienen de individuos asintomáticos, en los pacientes pediátricos menores de 2 años no encontramos esta relación y los pacientes con virus lentos/bajos presentan sintomatología clínica importante e incluso uno de ellos falleció unos días después de realizado el aislamiento.

¿Por qué hay tanta variabilidad genómica en los VIH?

Poco después del inicio de la epidemia, se descubrió que los VIH, aislados en diferentes lugares, presentaban, al cortar el ADN del provirus con enzimas de restricción, patrones de corte diferentes, lo cual es un indicio del grado de variabilidad genética que existe entre ellos. Más adelante, con las técnicas de clonación y secuenciación del genoma viral, se demostró que puede distinguirse claramente cada virus aislado, llegándose a encontrar hasta un 10% de diferencia en las secuencias completas de nucleótidos entre dos aislados. Para hacer más complejo el panorama, pronto pudo establecerse que un individuo no está infectado con un solo tipo viral, sino con una población heterogénea de variantes virales, muy relacionadas genéticamente entre sí.

La alta variabilidad genética de los VIH es el reflejo de una gran plasticidad del genoma de este virus, ya que la enzima viral transcriptasa reversa tiene una frecuencia de error en la síntesis de ADN de 1 en 1 700 a 1 en 4 000 nucleótidos polimerizados. El VIH tiene un genoma de aproximadamente 9 000 bases por lo tanto en el mejor de los casos se cometen dos a tres errores cada vez que el genoma es replicado empleando esta enzima. Es más, se sabe que hay regiones del genoma, llamadas *hot spots* donde el nivel de error de la TR alcanza a 1 de cada 70 nucleótidos incorporados. Así, resulta que cada virus existente, es gé-

ticamente distinto de todos los demás. Pero, ¿dónde acaba esta variabilidad? Podríamos decir que con la aparición de los llamados virus defectuosos, es decir, aquellas partículas virales que sufren algunos cambios que ya no les permiten seguir el ciclo de infección. Pero insistamos, la plasticidad del genoma del VIH es tal, que muchas de las mutaciones no afectan de manera negativa la capacidad de replicación y supervivencia del virus. Por el contrario, gracias a esta elevada frecuencia de mutaciones emergen cepas de virus resistentes a las drogas antivirales, o variantes virales capaces de escapar de la vigilancia de un sistema inmune aún competente.

Como mencionamos anteriormente, en un solo paciente encontramos millones de subtipos genéticos. Existen reportes que indican que la variabilidad entre ellos es de 1.5 a 5.8%, mientras que si comparamos virus aislados de distintos pacientes las diferencias entre ellos siempre son mayores al 6.4%.

En la figura 1 se muestra el genoma completo del VIH que se encuentra integrado como ADN. Se indican los genes estructurales: *gag*, *pol* y *env*; las regiones LTR que se encuentran en ambos extremos y los genes regulatorios que controlan la replicación y la infectividad del virus. En la parte inferior se amplifica el gen *env* y se muestran las distintas regiones que lo forman.

De todo el genoma de VIH, la región que codifica para la glicoproteína externa gp120, es la que presenta mayor varia-

bilidad entre distintos aislados. La comparación de la secuencia de aminoácidos de esta proteína, de cepas de virus diferentes, ha revelado que hay cuatro regiones conservadas (denominadas C1 a C4), con cinco regiones variables intercaladas (V1 a V5). La región variable 3 ha resultado una de las más interesantes, ya que se ha demostrado que es la principal inductora de anticuerpos neutralizantes, la determinante de varias de las propiedades biológicas del virus tales como la capacidad de formar sincicios y el tropismo por distintas células, además, en esta región también se encuentra la información para inducir respuesta inmune de tipo celular (respuesta citotóxica celular dependiente de anticuerpos, linfocitos T citotóxicos y linfocitos T ayudadores).

Por estas razones, la Unidad tiene como otro proyecto la caracterización, a nivel molecular, de la región variable 3 de los VIH aislados de pacientes mexicanos. Decidimos que en un inicio lo más urgente era conocer directamente la secuencia de aminoácidos de esta región V3 de los virus que se han aislado y caracterizado de otras maneras (ver recuadro 2).

¿Qué anticuerpos producimos ante la infección provocada por VIH?

Comúnmente, ante la infección por VIH se producen anticuerpos contra la mayoría de las proteínas virales. Cuando un individuo entra en contacto por primera vez con el virus (infección primaria) a los tres meses, por regla general, aparecen dichos anticuerpos. Estos anticuerpos forman parte de lo que se denomina respuesta inmune humoral, también se presenta la llamada respuesta inmune celular, que incluye la activación de linfocitos T, fagocitos y células efectoras.

Se ha probado que muchos de los anticuerpos que se desarrollan contra el virus tienen la capacidad de neutralizar su infectividad. Se sabe que al inicio de la infección, los anticuerpos que produce un individuo son de *tipo específico*, esto quiere decir, que neutralizan solo a la

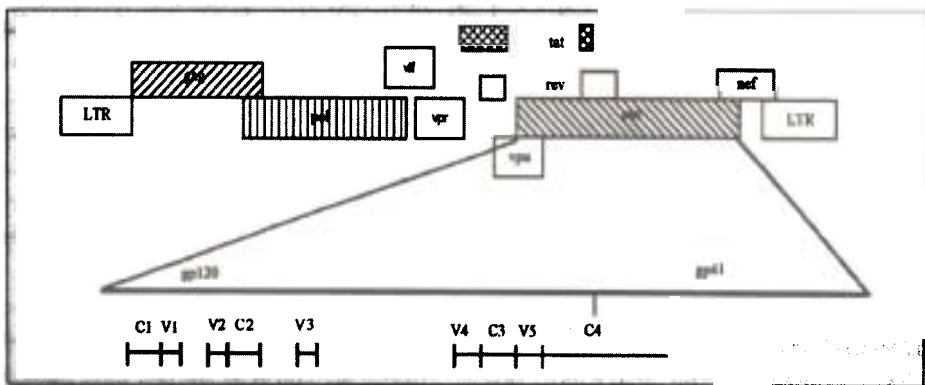


Figura 1

**RECUADRO 2 CARACTERIZACIÓN GENÓMICA**

Para caracterizar genómicamente los virus aislados en México, lo que hemos hecho es amplificar la región del genoma correspondiente a V3, empleando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y usando como iniciadores un par de oligonucleótidos que flanquean esta región y producen un producto de amplificación de 320 pb. Este ADN, producto de la amplificación de cada aislado, se purifica y se obtiene la secuencia de nucleótidos empleando la técnica de terminadores de cadena. Esta es entonces procesada con un programa de computación y se traduce a la posible secuencia de aminoácido.

Hasta ahora tenemos 8 secuencias virales distintas de un grupo de 6 pacientes infectados por distintas vías. Dos son pacientes pediátricos hemofílicos, infectados por el uso de factor VIII contaminado, las otras 4 muestras son de adultos, 3 son infectados por contacto sexual y uno por transfusión sanguínea

Paciente	Vía transmisión	Tipo de aislado secuenciado
P1	Hemofílico	Ais.línea cel. SupT1
P2	Hemofílico	Ais.línea cel. Molt
A1	Sexual*	Ais. Primario
A2	Sexual*	Ais. Primario
A3	Sexual	Ais.línea cel. SupT1 y Molt
	Transfusión	Ais.línea cel. Molt

\* A1 y A2 son una pareja que se transmitieron el virus.

Para comparar las secuencias obtenidas por nosotros con las reportadas de otros países, se emplea una secuencia que está reportada en la literatura y que se denomina "secuencia consenso para EUA/Europa" y que fue obtenida estadísticamente analizando 249 secuencias de distintos aislados de estas regiones y asignando a cada posición el aminoácido que se encontraba más representado en todos ellos.

En la siguiente figura se muestran los porcentajes de homología de aminoácidos entre los diferentes aislados mexicanos que tenemos secuenciados.

Si analizamos los datos de la primera columna, que nos muestra la homología de cada aislado mexicano con respecto al consenso, observamos que el aislado que más se parece es el A3, y que los aislados obtenidos de los pacientes P1 y P2 son los más diferentes. Al comparar nuestros aislados entre sí, A4 y A3 son los más parecidos, los demás no llegan al 60% de homología.

	Consenso	P1/SupT1	P2/Molt	A1/Coc	A2/Coc	A3-1/SupT1	A3/Molt
P1/SupT1	42.8						
P2/Molt	<b>42.8</b>	55,5 <sup>†</sup>					
A1/Cocultivo	57.1	36,1	33,3				
A2/Cocultivo	54	31,6	29,7	<b>59,4 **</b>			
A3-1/SupT1	88.6	44,4	38,9	57,1	48,6		
A3/Molt	88.6	44,4	41,7	57,1	48,6	<b>97,1</b>	
A4/Molt	72.2	39,3	39,5	57,1	45,9	70,3	67,7

†rigen similar  
Transmisión sexu

Al alinear las secuencias obtenidas por nosotros con la secuencia consenso podemos analizar como se localizan las similitudes y las diferencias. Además, encontramos que algunos aminoácidos (que mostramos encuadrados en la Tabla siguiente) no se encontraron en ninguna de las 249 secuencias de V3 empleadas para obtener el consenso y si se presentan en algunos virus mexicanos. Esta misma tabla nos permite ver que la longitud de la región V3 varía dependiendo del aislado y encontramos que 4 de nuestros aislados tienen una longitud de 33 aa, otro tiene igual que el consenso 35 aa y el último es más largo presentando 36 aa.

Otro análisis que realizamos con nuestros datos se muestra en la siguiente figura y fue el determinar cual era la frecuencia de aparición de cada aa en su respectiva posición, y así detectamos que la mayor variabilidad se concentra en la segunda mitad de la región V3.

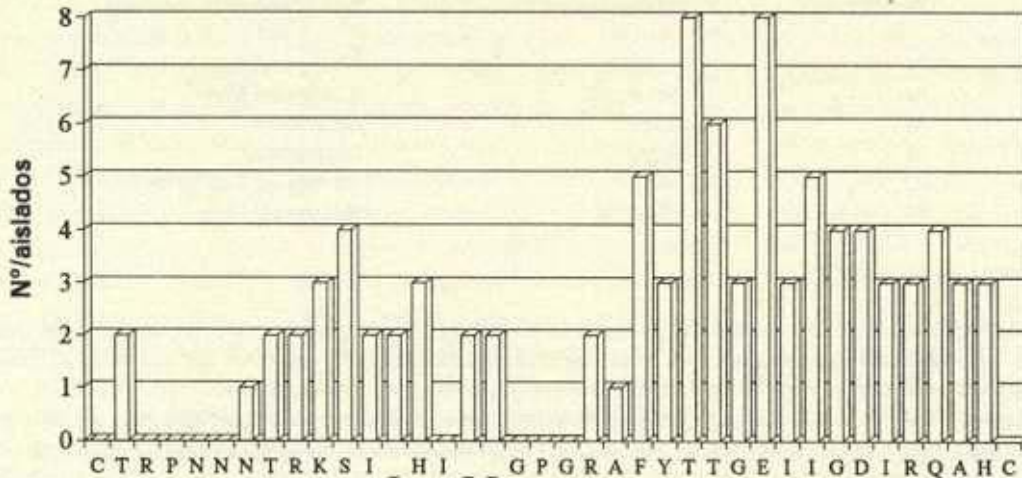
**ALINEACIÓN DE LAS SECUENCIAS PRINCIPALES CON LA SECUENCIA CONSENSO**

	10	20	30	35	36
CONSENSO	N N T R K S I Ø H I Ø Ø G P Ø R A F Y T T G E I I G D I R Q A H C				
P1/SupT1	. D I K <b>T</b> R H I . . . . . A . R V Ø Q * Y * Ø P S C				
P2/Molt	. . . I Q <b>T</b> R H I . . . . . P Ø R Ø L L D Y H L F V * C				
A1/Cocult.	. . . . . G Ø Y . . . . . G V S A A * G * N M V * Ø Ø S L C				
A2/Cocult.	. . . . . G Ø Y * <b>G P</b> . . . . . G L Ø L L V * N R Ø V * E Ø * Ø C				
A3-1/SupT1	. . . . . . . . . . . . . . . . W V I * Q * . . . . . C				
A3/Molt	. . . . . . . . . . . . . . . . W V K * Q * . . . . . C				
A4/Molt	. . . . . <b>E</b> . . . . . Ø R * Q R . . . . . V * I * K * Ø * N M * . . . C				

Tal y como está reportado en la literatura, los tres aa centrales (GPG) se encontraron en todos nuestros aislados. También observamos otros siete aminoácidos que están presentes en todos ellos y que son comunes con la secuencia consenso: las cisteínas de los extremos que marcan la región, los aa 3 a 6 que son R-P-N-N, y el aa I en posición 15.

Hasta ahora nuestros datos muestran que la secuencia de la región V3 en los virus aislados en México presenta cambios de: mutaciones puntuales, duplicación de aminoácidos, eliminaciones e inserciones de aminoácidos; y que la mayor parte de estos cambios están localizados en la segunda mitad de la región.

Frecuencia de variación de cada aa.



cepa que los indujo. Estudios más específicos, han demostrado que esta respuesta de tipo específico está de hecho está dirigida contra un fragmento de la región variable V3. Con el curso de la infección, al paso del tiempo, conforme el virus va variando para evadir la respuesta inmune que se produce contra él, se desarrollan anticuerpos contra esas nuevas variantes, a los cuales se les ha llamado *grupo específico*, y que tienen una reactividad más amplia y reaccionan con un número mayor de cepas virales. Sin embargo, parecería que el VIH falla en su capacidad para inducir anticuerpos neutralizantes, en títulos suficientemente altos como para impedir el crecimiento del virus; o bien, que este cambia con la suficiente rapidez como para producir cepas que escapan a la neutralización.

Para complicar aún más el panorama, se sabe que muchos de estos anticuerpos, que no alcanzan a neutralizar a las

nuevas variantes virales, funcionan como facilitadores de la infección; es decir, no solo no son capaces de controlar la infección, sino que ayudan a que esta se extienda a más células. Hay dos tipos de anticuerpos facilitadores de infección, unos que utilizan una molécula llamada Fc que se encuentra en monocitos y macrófagos, y otros que requieren de algunos componentes de la cascada del complemento. Este tipo de anticuerpos, que se cree que pueden contribuir en gran medida a la patogénesis del virus, se han encontrado en el suero de la mayoría de los individuos seropositivos.

Aun con todas estas complicaciones, se ha pensado, que si logramos que un individuo, antes de contagiarse con el virus, produzca anticuerpos neutralizantes contra las diversas cepas existentes, y a buen título, podría estar protegido de la infección natural y se podría prevenir dicha infección, o por lo menos, se in-

temará modificar su curso normal y hacerla menos dañina para el organismo. Estos anticuerpos podrían inducirse por medio de una vacuna que sea administrada antes de que un individuo se infecte.

Se sabe que los principales sitios inductores de anticuerpos neutralizantes están en las proteínas codificadas por el gen env. Se ha localizado un sitio en gp41 y por lo menos otros tres sitios en gp120. Uno de ellos se encuentra en la región variable 3, que es la que hemos estado secuenciando en nuestros aislados, a la que se conoció como dominio principal de neutralización (DPN). De hecho, la parte central (GPG) de esta región es la que induce anticuerpos neutralizantes de grupo específico y las regiones laterales entre las cisteínas y ese motivo central, son las que inducen anticuerpos neutralizantes tipo específico, de ahí la importancia de conocer su secuencia.

Nosotros hemos considerado que es importante poder relacionar estos datos de secuencia que estamos obteniendo con las propiedades de neutralización de los sueros de los individuos infectados, así, estamos trabajando en determinar los posibles subtipos de neutralización encontrados en México empleando distintas cepas virales, tanto prototipos como aisladas por nosotros, y midiendo la capacidad de los sueros de pacientes mexicanos de neutralizarlas (ver recuadro 3).

**El VIH 2 es otro retrovirus que podría dispersarse**

La posibilidad de que el VIH-2, virus aislado en 1986 en África occidental, se introduzca a nuestro país existe, aunque hasta ahora (ver recuadro 4) no parece ser el caso. Explicemos un poco cómo es este virus, que en realidad se parece más al virus de inmunodeficiencia de simios (SIV) que al propio VIH-1. El análisis de las secuencias nucleotídicas entre ellos, muestra que SIV y VIH-1 tienen una

similitud de 50%, que es muy parecida a la encontrada entre VIH-1 y VIH-2, mientras que SIV y VIH-2 son iguales en aproximadamente un 75%; o sea, un retrovirus humano (VIH-2) es más parecido a un retrovirus de simio (SIV) que a otro humano (VIH-1).

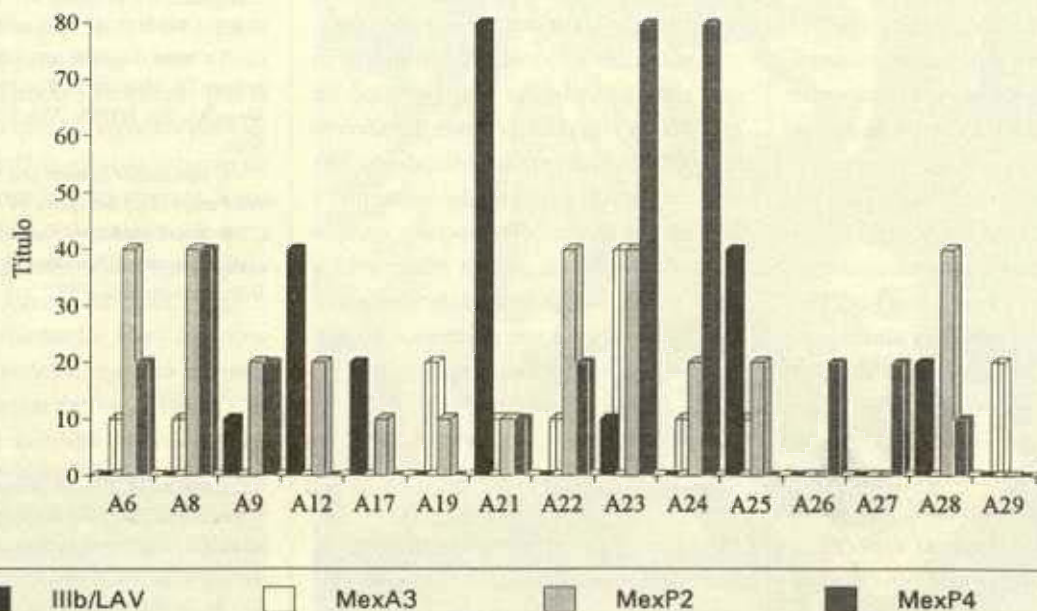
En estudios realizados para la caracterización inicial del VIH-2, se observó que la reactividad cruzada entre los dos tipos de VIH se presentaba principalmente con las proteínas codificadas por los genes *gag* y *pol*, que tienen una simi-

**RECUADRO 3. ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES**

Los métodos utilizados para medir la neutralización se basan en la reducción de la infectividad de una cepa viral al entrar en contacto con el anticuerpo neutralizante. Así, hemos estudiado la capacidad neutralizante de 15 sueros de distintos pacientes contra cuatro cepas diferentes de virus. Hemos encontrado que de las cepas estudiadas, la cepa que es neutralizada por un mayor número de pacientes es una aislada de un bebe (P42), el cual fue infectado perinatalmente por su madre. El siguiente virus, mejor neutralizado es uno de origen hemofílico y finalmente, el tercer virus mexicano (MexA3) probado, y el virus prototipo HTLV IIIb/LAV son neutralizados más o menos por el mismo número de sueros.

En la gráfica siguiente se muestran los datos obtenidos, cada barra representa la neutralización del suero indicado por una clave con cada uno de los cuatro virus, y podemos observar diferencias interesantes, desde aquellos sueros que solo neutralizan a uno de los virus estudiados (A26, A27 y A29) hasta aquellos que neutralizan a los cuatro virus (A21 y A23). También se observa una gran diferencia en los títulos de anticuerpos presentes contra cada una de las cepas virales.

Aunque todavía no hemos logrado establecer los subtipos de neutralización prevalentes en México, este tipo de estudios nos está permitiendo conocer que virus están infectando a nuestra población, ya que si se neutraliza una de las cepas virales que estamos empleando, quiere decir, que el virus que indujo esos anticuerpos, o sea el virus que tiene ese individuo es bastante parecido al virus que estamos neutralizando en nuestro ensayo. Finalmente lo que queremos saber es cuantos tipos de neutralización presentan los virus en nuestro país, con objeto de poder inducir protección contra esos tipos de virus específicamente.



RECUADRO 4. ¿HAY VIH-2 EN MÉXICO?

En México, continuamente estamos vigilando la posible aparición del segundo tipo de VIH, para ello, regularmente se realizan ensayos de *western blot* empleando antígenos virales provenientes de virus VIH-2 y hasta ahora no hemos encontrado ningún individuo de nuestro país que este infectado con este tipo de virus. Sin embargo, hemos encontrado que los sueros de los individuos mexicanos, infectados con VIH-1, presentan reactividad cruzada muy marcada con algunas proteínas del virus VIH-2. Globalmente, 70% de los sueros de individuos infectados con VIH-1 de nuestro país, reaccionan con por lo menos una proteína del virus VIH-2. Como era esperable, de estos, 95% reconocen a p24 del VIH-2, pero un resultado no esperado es que 30% reaccionan con la glicoproteína transmembranal de este virus.

Al analizar el origen de los sueros, observamos que el grupo de individuos infectados por vía sexual son los que presentan una mayor reactividad (81%), mientras que los individuos infectados por vía sanguínea (transfusión) reaccionan solo el 39%. Estamos trabajando ahora para probar la hipótesis de que las cepas que se han encontrado en las dos vías de transmisión primordiales (sexual y sanguínea) tienen orígenes diferentes, así como también en encontrar que parte de la glicoproteína transmembranal es común a los dos virus y por lo tanto es la responsable de esta reactividad cruzada.

Vía de transmisión	Reactividad cruzada con VIH-2	Total de sueros estudiados	% Reactividad cruzada
SANGUÍNEA	16	41	39
SEXUAL	324	401	81

litud de 60% entre ellos. Sin embargo, en estos estudios iniciales, no se obtuvo la misma reactividad con los productos del gen *env*, que solo presentan entre 30-40 % de parecido. Debido a que se tenían esos datos, fue que hasta hace muy poco tiempo, si se encontraba reactividad de un suero con las glicoproteínas (codificadas por *env*) de ambos tipos de VIH, se consideraba que el individuo tenía una infección mixta, es decir estaba infectado con ambos virus. Después de 1987, en algunos países se empezaron a reportar reacciones cruzadas entre la gp110 del VIH-2 y los sueros de individuos infectados con VIH-1. Sin embargo, solo en el oeste de África se ha reportado una pequeña reactividad cruzada con la glicoproteína transmembranal del VIH-2. Curiosamente en México hemos encontrado una alta reactividad cruzada con proteínas de este otro retrovirus en los sueros de individuos infectados con el virus tipo 1 (ver recuadro 4). Actualmente, se considera que existe infección mixta o por VIH-2, sólo si logramos demostrar específicamente la presencia de este otro retrovirus, ya sea aislándolo o demostrando su genoma.

**Un comentario final**

Somos conscientes, de que la epidemia de SIDA no puede resolverse más que con la participación y colaboración de toda la sociedad. Consideramos que los estudios básicos de la epidemia son una contribución importante para un mejor entendimiento de la situación en nuestro medio y el grupo de la Unidad puede aportar datos interesantes en este campo, poco trabajado en nuestro país.

Quisiéramos concluir diciendo que lo que esperamos lograr con este tipo de estudios es entender, a través de diferentes caminos, qué está sucediendo en México. Saber si nuestro medio ambiente, y las condiciones médico sociales en que vivimos, afectan de alguna manera a los tipos de virus de inmunodeficiencia que nos infectan y tal vez podremos contribuir al diseño de una mejor estrategia biomédica para su control.

**Referencias**

El volumen de información publicada sobre todos estos temas es inmenso, por esta razón pensamos que sería mejor proporcionar solamente los datos de

unas cuantas referencias, que permitirán a cualquier persona interesada en estos temas, encontrar la información. Incluimos varias revisiones con la mayoría de las referencias específicas que nosotros podríamos proporcionar. ●

1. Levy J.A. 1993. Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus infection. *Microbiol. Rev.* 57: 183-289.
2. *AIDS Research Reviews*. Editores: Koff WC, Wong-Staal F y Kennedy RC. Vol 1 (1991), Vol 2 (1992) y Vol 3. (1993). Marcel Dekker. Inc.
3. *Current Topics in AIDS*. Editores: Gottlieb MS, Jeffries DJ, Mildvan D, Pinching AJ, Quinn TC y Weiss RA. Vol. 1(1988), Vol. 2(1989). John Wiley & Sons.
4. *AIDS Vaccine Research and Clinical Trials*. Editores: Putney SD, y Bolognesi DP. Marcel Dekker Inc.
5. *AIDS*. Editado por Kulstad R. American Association for the Advancement of Science. Papers from Science, 1982-1985.

Carmen Soler, Amalia Barquet, Ma. del Carmen Basualdo, José Carmen Gudiño y Nina Valadez: Unidad de Investigación en Retrovirus Humanos. Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM e Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, SSA.