

Etiopatogenia del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

Juan Pablo Guiscafré Gallardo; Marcela Lizano Soberón; Gabriela García Pérez; Ernesto Méndez Salinas; Irma Sánchez Vargas; Blanca Hayde Ruiz Ordaz; Gustavo Pedraza; Rafael Saavedra; Romilio Espejo; Celso Ramos,
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es una enfermedad viral, originalmente descrita en 1981. Desde esa fecha ha aumentado considerablemente el número de casos notificados y la preocupación general por esta nueva y letal enfermedad. Afortunadamente, el conocimiento sobre el agente causal, la patogénesis, el diagnóstico y su posible tratamiento y prevención también ha aumentado con igual rapidez. Por estas razones, el conocimiento actual sobre el SIDA fue revisado en un tópico selecto del programa de licenciatura, maestría y doctorado en Investigación Biomédica Básica de la UNAM. Aquí presentamos un resumen de dicha revisión.

1. Cuadro Clínico

El SIDA ha sido definido por la Organización Mundial de la Salud como una inmunodeficiencia que no puede ser asociada a un problema congénito o al tratamiento con drogas inmunosupresoras⁹. El cuadro clásico de la enfermedad se manifiesta por la ocurrencia de infecciones por microorganismos oportunistas, entre los que destacan: *Mycobacterium aviatum*, *Candida albicans*, *Pneumocystis carinii*, Citomegalovirus y otros. El paciente puede presentar además neoplasias pocos comunes como el sarcoma de Kaposi y otros del tejido linfoide⁹⁻¹³. El sistema inmunológico de estos pacientes presenta una marcada deficiencia de linfocitos T, específicamente de la población de linfocitos T cooperadores (OKT4); se puede observar además que la transformación blástica y la reacción de hipersensibilidad retardada están disminuidas y que ocurre una activación policlonal de linfocitos B.⁹⁻¹³.

Es importante destacar que estas manifestaciones son observadas en el estado avanzado del padecimiento, que se presenta después de un período variable, que puede ser de meses o años, posterior a la infección. Las manifestaciones inmediatas de la infección, que acompañan la seroconversión, tienen las características generales de una

infección viral: presencia de fiebre recurrente, sudación, artralgias, mialgias, malestar general, etcétera con un síndrome similar a la mononucleosis infecciosa. Posteriormente, se presentan linfoadenopatías múltiples que se han considerado como un estado de pre-SIDA.

2. Agente Etiológico

Las observaciones iniciales de la epidemiología del SIDA sugirieron la naturaleza infecciosa de tipo viral. Los intentos posteriores para identificar el posible virus se realizaron cultivando linfocitos de sangre periférica de pacientes con SIDA o con el síndrome que los precede (linfoadenopatía generalizada) o de individuos de grupos de alto riesgo (Cuadro I). Estos cultivos son difíciles de realizar y para lograr la proliferación de los linfocitos se deben hacer en presencia de interleucina 2 (factor de crecimiento de células T), antisuero anti-interferón y fitohemaglutinina¹⁸.

Tres grupos independientes de investigadores lograron aislar virus de estos cultivos a los que denominaron LAV (Linfoadenopathy virus)³, HTLV III (Human T lymphotropic virus¹¹) o ARV (AIDS related virus¹⁴). Los tres tipos de virus aislados son muy similares entre sí; producen efecto citopático en células T, morfológicamente parecen retrovirus tipo D, pero difieren de los otros dos tipos de retrovirus linfoatrópicos previamente descritos (HTLV I y II). Los sobrenadantes de los cultivos de células T infectadas presentan la actividad de transcriptasa reversa característica de los retrovirus.

El Cuadro I muestra la prevalencia de anticuerpos contra los virus en sangre, en muestras obtenidas de individuos con SIDA, grupos de alto riesgo y grupos normales¹⁰.

A partir de los datos señalados en el Cuadro I y de las propiedades del virus aislado y de otras observaciones, se ha aceptado que el agente causal del SIDA es un retrovirus, o un grupo de retrovirus con las características señaladas en los aislados encontrados. Estudios morfológicos

Cuadro I

Prevalencia de anticuerpos contra el agente causal del SIDA en grupos de alto riesgo

Sujetos	HTLV III	LAV	ARV
Pacientes con SIDA y sarcoma de Kaposi	13/43 ^a (30)	28/38 (53)	59/67 (88)
Pacientes con SIDA e infecciones oportunistas	10/21 (48)	2/2 (100)	19/19 (100)
Pacientes pre-SIDA	18/21 (86)	7/18 (39)	13/14 (93)
Homosexuales clínicamente sanos	1/22 (5)	1/4 (25)	24/47 (57)
Heterosexuals clínicamente sanos	0/115 (0)	0/9 (0)	0/56 (0)

^aNo. de casos positivos/totales

Porcentaje

y de comportamiento biológico y antigenético muestran algunas diferencias entre los aislados obtenidos, que sugieren la posible existencia de varios tipos de cepas de retrovirus capaces de causar SIDA.

Recientemente, un comité internacional de expertos asignó al virus causante del SIDA el nombre de HIV (human immunodeficiency virus)⁵.

2.1 Propiedades del HTLV III/LAV/ARV

Los retrovirus son partículas que tienen su genoma constituido por dos moléculas idénticas de RNA (diploides); tienen una cápside icosaédrica de aproximadamente 100 nm de diámetro y están envueltos por una membrana lipoproteica. La actividad de transcriptasa reversa es característica de este grupo de virus y es necesaria para su ciclo de replicación⁴.

Los virus tumorales de RNA (retrovirus) producen tumores y leucemias en muchas especies animales y han sido relacionados con procesos similares en el ser humano. Actualmente, la familia Retroviridae se encuentra dividida en tres sub-familias, con varios géneros en cada una de ellas¹⁶.

Cada molécula de RNA de estos virus está constituida por 5,000 a 10,000 nucleótidos²³ y contienen tres marcos abiertos de lectura denominados gag, pol y env. El gene gag codifica por las proteínas estructurales que se encuentran en el interior de la partícula viral; la región pol, por la transcriptasa reversa y la región env por las glicoproteínas presentes en la envoltura²⁷.

Algunos retrovirus contienen uno o más marcos de lectura adicionales conocidos como genes transformantes u oncogenes, los cuales están involucrados en la transformación de la célula hospedera; sin embargo, no son

necesarios para la replicación viral⁴. Otra característica del RNA viral es la presencia de secuencias repetidas en ambos extremos, a las que se les ha llamado "R" (Fig. 1).

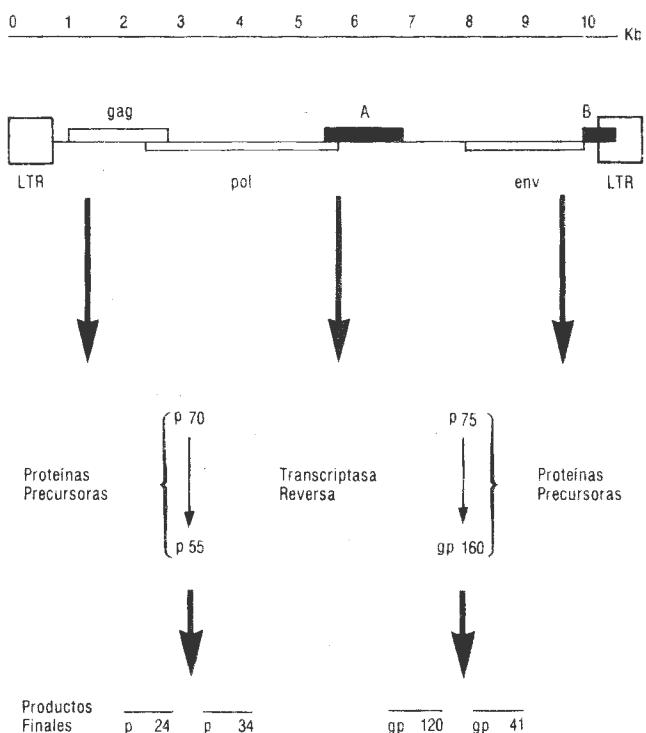


Fig. 1 Organización del genoma del Virus HTLV-III/LAV y algunos de sus productos preteinicos más importantes.

El genoma viral es genéticamente redundante ya que consiste en dos subunidades de RNA idénticas de 5 a 9kb. La fusión de las secuencias características del extremo 3' (U3) con las secuencias del extremo 5' (U5) del RNA viral, durante la transcripción a DNA, dan como resultado las unidades LTR (Long Terminal Repeat) (5'-U3-R-U5-3'), presentes en el provirus y que son importantes en la integración celular (Fig. 2)²².

En el proceso de multiplicación de los retrovirus, la penetración del virus a la célula se da de manera similar a la de otros virus envueltos³⁰. Posteriormente, una vez en el citoplasma, se inicia la síntesis de la primera cadena de DNA (cadena negativa) gracias a la acción de la transcriptasa reversa. Esta inicia la transcripción añadiendo deoxirribonucleótidos a un RNAt de transferencia unido por puentes de hidrógeno, a 18 pares de bases que se localizan en la región 5' de la subunidad de RNA viral. Despues de que se han transcritto de 100 a 180 bases (U5-R) hacia el extremo 5', la enzima se tráslada o "salta" al extremo 3' del genoma (ya sea de la misma subunidad o

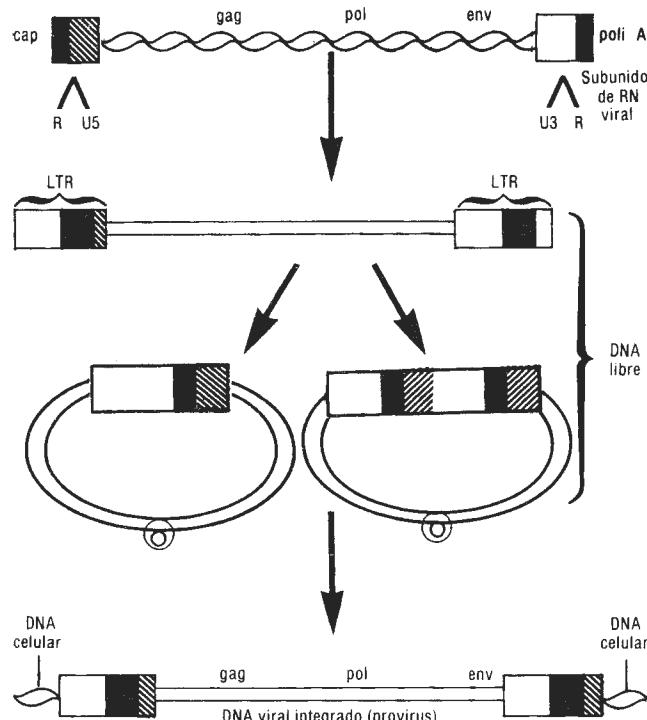


Fig. 2 Estructuras y posibles mecanismos de Integración del genoma del virus HTLV-III/LAV en el genoma celular

de otra). En esta dirección continúa la transcripción, generándose primero la región U3 del LTR, sin volverse a copiar la secuencia R debido a que el DNA recién sintetizado se aparea con la secuencia R del DNA molde (Fig. 2).

Por otro lado, la cadena negativa del DNA recién sintetizado se utiliza como molde para la síntesis de la cadena positiva. En este proceso se asegura que el DNA de doble cadena contenga en sus extremos terminales las unidades LTR.

Una vez sintetizado, el DNA se circulariza y se integra al genoma celular, recibiendo el nombre de provirus, el cual se comporta como un elemento genético estable (32). Los sitios de integración parecen ser inespecíficos ya que las secuencias a las que el retrovirus se integra pueden ser muy diversas.

A las regiones LTR se les ha atribuido funciones regulatorias, ya que presentan secuencias de nucleótidos homólogos a la secuencia consenso denominada "TATAA box" que determina los sitios de iniciación para la transcripción de genes eucariotes. Los LTR pudieran modular en esta forma la actividad transcripcional del DNA celular que delimita al provirus. Esta región contiene además, secuencias que actúan como señales para la poliadenilación (3' ATATAA) y para el proceso de modificación,

denominado "capping", del extremo 5' del RNA mensajero.

La relación genética existente entre los virus aislados de pacientes con SIDA (HTLV III, ARV y LAV) fue determinada por estudios de hibridización molecular y mediante el análisis de la secuencia de nucleótidos de los genomas clonados. Los resultados de tales estudios muestran que las secuencias de los genomas de dichos virus presentan un alto grado de homología entre sí. Así mismo, los genes de los virus relacionados con el SIDA y el procesamiento de sus productos es funcionalmente similar al encontrado en otros retrovirus²⁴. De este modo vemos que el HTLV III/LAV contiene un gene gag de 1,500 aminoácidos cuyo tamaño es consistente con un producto de 53 a 55 kd que se ha encontrado en las células infectadas. Esta es una proteína precursora, que posteriormente se procesa obteniendo así, tres diferentes proteínas.

El gene pol codifica por la DNA polimerasa RNA dependiente (transcriptasa reversa), que actúa en presencia de Mg²⁺. A este gene se le considera capaz de codificar por otras funciones, como son la endonucleasa y por proteasas, además de que presenta un mayor grado de homología con los retrovirus, que los otros genes. Cabe añadir que el extremo 5' del gene pol se encuentra sobrepuerto a 80 nucleótidos en el extremo 3' del gene gag.

La región env codifica por la glicoproteína de membrana que proviene de un polipéptido precursor (gp 160) de aproximadamente 850 aminoácidos. Esta glicoproteína sufre un procesamiento que genera varios subproductos.

Las regiones LTR del extremo 5' del genoma incluyen 18 pares de bases que, a diferencia de otros retrovirus que utilizan RNAt prolina, son complementarias al RNAt lisina, necesario en el inicio de la síntesis de la hebra negativa del DNA.

El provirus de los virus asociados al SIDA, además de los tres marcos de lectura abierta ya descritos, contienen, o posiblemente tres, marcos adicionales (Fig. 1). Estas secuencias de lectura abierta adicionales, pueden codificar por proteínas hidrofílicas, que pudieran ser necesarias para la replicación completa del virus.

Por estudios comparativos de microscopía electrónica y de hibridización del genoma, se han encontrado similitudes en todos los estadios de maduración entre el virus Visna y el HTLV III, pero no con el HTLV I y II.

3. Patogénesis

3.1 Efecto del virus sobre el sistema inmune y el sistema nervioso central.

En contraste a lo que sucede en personas sanas, los pacientes con SIDA tienen severas anomalías inmunológicas entre las que se incluyen linfopenia, inversión de la producción normal de linfocitos ayudadores y supresores (OKT4/OKT8), reducción del número de linfocitos T4, anergía cutánea y respuesta disminuida o abolida hacia mitógenos, así como en algunos casos, disminución de la actividad de las células asesinas naturales (NK); estas anomalías pueden ser explicadas debido a que el virus del SIDA presenta un tropismo muy marcado hacia las células T ayudadoras (T4), en las cuales se replica, produciendo una notable supresión tanto en el número como en la función de las mismas.

Al demostrarse que los linfocitos T4 son el principal blanco del HTLV III/LAV, se ha postulado la existencia de un receptor específico para el virus en dicha célula. Se han realizado experimentos con anticuerpos monoclonales dirigidos contra marcadores antigenicos de linfocitos T4, T8, NK y moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA); estos experimentos demostraron que la incubación previa a la infección, de linfocitos T4 con anticuerpos anti-T4, logra inhibir la replicación viral (medida por la actividad de transcriptasa reversa); lo que no sucede con los anticuerpos anti-T8, anti-NK, ni tampoco con los anti-HLA. Todos estos anticuerpos monoclonales, incluyendo anti-T4, no tienen la capacidad de neutralizar el virus, sugiriendo que el marcador antigenico de los linfocitos T4 actúa como receptor específico para el virus, o bien que el receptor se localiza cercanamente a dicho marcador, de tal manera que los anticuerpos anti-T4 provocan un impedimento estérico para la infección por el virus.

Por otro lado, se ha propuesto que tanto el virus como sus componentes pudieran tener efectos inhibitorios o dañinos, que llevan a la supresión progresiva de las funciones de las células linfoides. Laurence¹⁷ ha observado que los cultivos de linfocitos T4 de pacientes con SIDA son capaces de liberar una proteína denominada "factor soluble supresor" que inhibe tanto *in vivo* como *in vitro* la respuesta T dependiente, que incluye la producción de anticuerpos específicos y la proliferación de células T. Este factor soluble se ha asociado a la proteína p15 de la envoltura del virus HTLV-III y de otros retrovirus.

Paradójicamente, la infección con HTLV III/LAV parece producir una activación policlonal de células B que da como resultado la acumulación de células plasmáticas en los tejidos linfoides, y la elevación de los niveles séricos de inmunoglobulinas isotípicas y de los autoanticuerpos.

La incapacidad de los pacientes con SIDA para respon-

der normalmente tanto *in vitro* como *in vivo*, con la producción de anticuerpos ante un estímulo antigenico efectivo, podría deberse a un agotamiento clonal de linfocitos B, debido a la activación policlonal generalizada causada por el virus.

Finalmente, algunos pacientes con SIDA presentan demencia y encefalopatías inexplicables. cabe remarcar que se ha encontrado que aproximadamente un 10% de los pacientes con tal enfermedad o con linfadenopatía generalizada acuden a consulta médica por presentar sintomatología a nivel de sistema nervioso (meningitis aséptica, radiculitis herpetica, etcétera). Se conoce también que las células del cerebro y los linfocitos T comparten antígenos de superficie. Por lo anteriormente mencionado, se ha buscado el virus HTLV III en cerebro de pacientes con SIDA. En estos estudios, una tercera parte de los pacientes analizados (5 de 15) han resultado positivos a pruebas de hibridización del DNA de células de cerebro con el genoma del virus. Asimismo, se ha encontrado, mediante hibridización *in situ*, la presencia de RNA mensajero específico del virus en este tipo de células, determinándose así que el virus puede replicarse activamente en células de cerebro.

3.2 Características antigenicas.

Mediante el uso de técnicas inmunológicas utilizando anticuerpos presentes en suero de pacientes con SIDA, se han logrado detectar varias proteínas virales en células infectadas asociadas con HTLV III/LAV. Estas son al menos siete con pesos moleculares desde 17,000 hasta 160,000 (p160, p120, p75-85, p70, p55, p41, p34, p24 y p17²⁵). (Fig. 1).

Entre las proteínas que con más consistencia se han correlacionado con seropositividad hacia el virus del SIDA se encuentran las glicoproteínas de la envoltura gp160, gp120, gp41 y la proteína del core p24 (gene gag)²⁷. Entre éstas, la p24 presenta un menor grado de reactividad con los anticuerpos presentes en los sueros de pacientes con SIDA^{7,28}, ya que de acuerdo a las técnicas de inmunoprecipitación e inmunoelectrotransferencia sólo se detecta entre el 20 y 45% de los pacientes². Esto pudiera deberse a que la p24, al ser una proteína interna del virus (asociada al core), se encuentra menos expuesta al reconocimiento por el sistema inmune.

Por otro lado, las glicoproteínas gp160 y gp120, gp41 varían en su reactividad con este tipo de sueros, dependiendo de la técnica utilizada^{1,2}. Las diferencias observadas pudieran explicarse por la forma en como los antíge-

nos se encuentran expuestos hacia los anticuerpos en los diferentes ensayos.

4. Diagnóstico

El diagnóstico del SIDA en un principio se realizó con base en el cuadro clínico del paciente, sin embargo, éste sólo podía observarse claramente en el estado más avanzado de la enfermedad. A medida que se ha ido incrementando el número de casos, se ha hecho necesario establecer el diagnóstico en un estado temprano de la infección para un posible tratamiento, e incluso, para estudios epidemiológicos y, consecuentemente, para la prevención de la infección.

En el caso del virus del SIDA, el diagnóstico pudiera realizarse con base en 3 puntos:

- 1) Cultivo de linfocitos T de sangre periférica y detección de antígenos virales por pruebas serológicas con anticuerpos específicos²⁶.
- 2) Detección de genes virales en tejidos infectados por hibridización de DNA *in situ*²⁹.
- 3) Detección de anticuerpos específicos contra el virus en el suero de pacientes (por ELISA, RIA, IF, RIPA, entre otros)²⁶. Para ello, es necesario contar con un antígeno suficientemente específico, y lo suficientemente conservado para que se puedan detectar todas las variantes del virus que producen SIDA (puede obtenerse por ingeniería genética⁸ o bien una preparación enriquecida con antígenos virales).

Las pruebas basadas en la detección del agente causal no han sido tan eficientes debido a la baja proporción de linfocitos infectados con respecto a los no infectados. Por otro lado, se ha visto que las pruebas basadas en la detección de anticuerpos han resultado útiles y sensibles. Actualmente, diversos laboratorios distribuyen comercialmente pruebas de diagnóstico basadas en la detección de anticuerpos anti HTLV III/LAV.

5. Epidemiología

La incidencia de SIDA continúa en aumento en todo el mundo. Al 30 de agosto de 1985 se habían notificado 13,000 casos en los Estados Unidos de Norteamérica y las predicciones de acuerdo al aumento observado hasta la fecha, indican que esta cifra aumenta al doble en el lapso de un año o año y medio. El número de casos notificados en el resto del mundo es notablemente menor: 940 casos en Europa y 778 casos en otros países americanos hasta marzo de 1985. Esta menor incidencia podría deberse, en

parte, a una notificación menos rigurosa o al inicio más tardío en los programas de detección. A esta última razón se debe que el número de casos en África sea más difícil de estimar aunque se han reportado enfermos en veinte países de este continente²⁶.

La incidencia de infectados, enfermos y muertes por SIDA es muy variable dentro de los diversos grupos poblacionales. El SIDA ocurre en más de un 80% en individuos de grupos de alto riesgo (Cuadro II), mientras que el riesgo de padecer SIDA en personas que no pertenecen a alguno de los grupos de riesgo mencionados es de uno en un millón⁶. De 2 a 4 años después de diagnosticado el padecimiento, 80 a 100% de los pacientes han muerto. Aunque ha sido posible aislar el virus HTLV III/LAV de la sangre, semen, saliva y lágrimas de pacientes con SIDA o pre-SIDA, el contagio o su transmisión requiere de un contacto íntimo con la persona infectada. Sólo se ha demostrado que el virus puede transmitirse por contacto sexual, administración intravenosa de productos con material contaminado y los recién nacidos pueden infectarse al atravesar el canal del parto de madres infectadas. Diversos estudios epidemiológicos indican, afortunadamente, que no hay contagio por el contacto casual, el contacto diario entre estudiantes o aún el contacto normal entre niños internos.

Cuadro II

Porcentaje de los casos observados de SIDA en distintos grupos poblacionales

Grupos de riesgo	USA	EUROPA
Homosexuales ó bisexuales	73%	87.3%
Heterosexuales usadores de drogas intravenosas	17%	1.5%
Transtusiones sanguíneas	1.5%	0.8%
Hemofílicos	0.7%	3.5%
Heterosexuales compañeros de bisexuales ent. c SIDA	1%	
No específicos	6.4%	6.9%

Ref. 18.

6. Tratamiento

Se han realizado diversos estudios, tanto *in vitro* como *in vivo*, sobre el efecto terapéutico que ciertos agentes químicos pudieran tener en pacientes con SIDA.

En primera instancia, las infecciones oportunistas se han tratado de contrarrestar con medicamentos específicos, eliminándolas temporalmente; sin embargo, se ha observado que dichos pacientes sucumben a otros procesos infecciosos debido a que su estado inmunológico se

mantiene alterado.

De las substancias que interfieren con algunos de los pasos de la replicación viral se encuentran la Suramina, la 3'-azida-3' deoxitimidina (AZT), el Trisodio-fosfato, la azamicina, el antimonio-tungstato, el thiosemicarbazon, la 8-hidroxiquinona, el ribarium, la distamicina A y la diarildona, las cuales actúan inhibiendo la transcriptasa reversa. Entre las substancias que actuán a nivel transcripcional se encuentran la Virabina y la deoxiadenosina. Se han utilizado algunos derivados de Thiosemicarbazona que actúan a nivel de traducción^{20 21}.

Por otro lado, se han intentado también el uso de Inmunopotenciadores entre los que destacan: el isoprinosine, el ácido p-acetamido-benzoico, la Inosina, y el dimetil-amino-isopropanol, los que incrementan la relación OKT4/OKT8 y la activación de células NK *in vivo*. El Imuthiol (induce la diferenciación de células T) ha sido probado en pacientes con Pre-SIDA, obteniendo resultados favorables: recuperación de peso, incremento en la población de células T4 y en algunos casos ha mejorado la respuesta de hipersensibilidad retardada, además de no haber mostrado efectos colaterales después de 2 años de tratamiento¹⁵.

Asimismo se probó la utilidad potencial de las interleucinas 1 y 2 (IL-1 e IL-2), observando su efecto *in vitro* sobre la respuesta proliferativa de los linfocitos provenientes de pacientes con SIDA. Los resultados de dichos estudios han demostrado que únicamente la IL-2 incre-

menta la respuesta proliferativa en los pacientes del complejo relacionado con SIDA (ARC)¹⁴. Otra probable alternativa para mejorar la respuesta inmune de los pacientes es la administración de una fuente exógena de gamma interferón.

Se ha intentado, sin éxito, la reconstitución del sistema inmunológico con células inmunocompetentes, por transplante de células de médula ósea. Otra posibilidad, en cuanto al tratamiento, se basa en la observación de la influencia que tienen algunas hormonas glucocorticoides sobre la función regulatoria de los segmentos (LTR) en la transcripción del virus que produce tumores mamarios en ratón (MMTV)³⁰.

Una probable solución al problema sería la producción de una vacuna, sin embargo, debido a la variabilidad genómica de los virus relacionados con el SIDA hasta ahora aislados, pudiera no resultar eficaz contra todas las variantes de este virus¹⁹. Se ha encontrado que el genoma del virus HTLV III contiene una secuencia que codifica por una proteína reguladora capaz de estimular la transcripción de genes virales interactuando con el genoma; si la secuencia que codifica la proteína reguladora o aquélla que interactúa con dicha proteína, "se elimina" el virus así modificado podría resultar atenuado y ser utilizado como vacuna. Por otro lado también se podría buscar una substancia capaz de impedir la interacción RNA-proteína reguladora, de manera que evite la estimulación de la transcripción viral.¹⁷

Referencias

- 1) Allan J., Coligan, J., Barin, F. y Cols.: Major glycoprotein antigens that induce antibodies in AIDS patients are encoded by HTLV-III. Science 228: 1091-1093, 1985.
- 2) Barin, F., McLane, M., Allan, J., Lee, J., Groopman, J. y Essex, M.: Virus envelope protein of HTLV-III represents major target antigen for antibodies in AIDS patients. Science 228: 1094-1096, 1985.
- 3) Barré-Sinoussi, F., Cherman, J. y Rey, F.: Isolation of a T-Lymphotropic retrovirus from patients at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 220: 868-870, 1983.
- 4) Bishop, J.: The molecular biology of RNA tumor viruses: a physician's guide. N. Engl. J. Med. 303: 675-687, 1980.
- 5) Coffin, J., Haase, A., Levy, J. y Cols.: What to call the AIDS virus. Nature 321: 10, 1986.
- 6) Curran, J., Morgan, W., Hardy, A., Jaffe, H., Darrow, W. y Dowdle, W.: The epidemiology of AIDS: current status and future prospects. Science 229: 1352-1357, 1985.
- 7) DiMarzo, F., Devico, A., Copeland, T., Oroszlan, S., Gallo, R. y Sarngadharan, M.: Characterization of gp41 as the transmembrane protein coded by the HTLV-III/Lav envelope gene. Science 229: 1402-d1404, 1985.
- 8) Dowbenko, D., Bell, J., Benton, C. y cols.: Bacterial expression of the acquired immunodeficiency syndrome retrovirus p24 gag protein and its use as a diagnostic reagent. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 7748-7752, 1985.
- 9) Fauci, A., Macher, M., Longo, D. y Cols.: Acquired immunodeficiency syndrome: epidemiologic, clinical, immunologic and therapeutic consideration. Ann. Intern. Med. 100: 92-106, 1984. (NIH Conference).
- 10) Gallo, R., Salahuddin, S., Popovic, M. y Cols.: Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science 224: 500-502, 1984.
- 11) Gallo, R., Sarin, P., Gelmann, E. y Cols.: Isolation of human T-cell Leukemia virus in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Science 220: 865-867, 1984.
- 12) Gonda, M., Wong-Staal, F., Gallo, R., Clements, J., Narayan, O. y Gilden, R.: Sequence homology and morphologic similarity of HTLV-III and visna-virus, a pathogenic lentivirus. Science 227: 173-177, 1985.
- 13) Gottlieb, M., Schroff, R., Schanker, H. y Cols.: Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. N. Engl. J. Med. 305: 1425-1431, 1981.
- 14) Gupta, S., Gillis, S., Thornton, M. y Goldberg, M.: Autologous

- mixed lymphocyte reaction in man. XIV. Deficiency of autologous mixed lymphocyte reaction in acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and AIDS related complex (ARC). *In vitro* effect of purified interleukin-1 and interleukin-2. *Clin. Exp. Immunol.* 58: 395-401, 1984.
- 15) Gupta, S.: Therapy of AIDS related syndromes. *TIPS* 7 (10): 393-397, 1986.
- 16) Joklik, W.: Tumor viruses. Ed. Joklik W. Virology 2nd. Ed. Norwalk, Connecticut. Appleton-Century-Crofts 129-158, 1985.
- 17) Laurence, J.: The Immune System in AIDS. *Sci. Am.* 253(6): 70-79, 1985.
- 18) Levi, J., Hoffman, A., Kramer, S., Landis, J., Shimabukuro, J. y Oshiro, L.: Isolation of lymphocytrophic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science* 225: 840-842, 1984.
- 19) Marx, J.: More progress on the HTLV-III family. *Science* 227: 156-157, 1985.
- 20) McCormick, J., Mitchell, S., Getchell, J. y Hicks, D.: Ribavirin suppresses replication of lymphadenopathy-associated virus in cultures of human adult T lymphocytes. *The Lancet* 2: 1367-1369, 1984.
- 21) Mitsuya, H., Popovic, M., Yarchoan, R., Matsushita, S., Gallo, R. y Broder, S.: Suramin protection of T cells *in vitro* against infectivity and cytopathic effect of HTLV-III. *Science* 226: 172-174, 1984.
- 22) Murray, H., Hillman, J., Rubin, B. y Cols.: Patients at risk for AIDS-related opportunistic infections. *N. Engl. J. Med.* 313: 1504-1510, 1985.
- 23) Rabson, A. y Martin, M.: Molecular organization of the AIDS retrovirus. *Cell* 40: 477-480, 1985.
- 24) Ratner, L., Haseltine, W., Patarca, R. y Cols.: Complete nucleotide sequence of the AIDS virus, HTLV-III. *Nature* 313: 279-284, 1985.
- 25) Robey, W., Safai, B., Oroszlan, S. y Cols.: Characterization of envelope and core structural gene products of HTLV-III with sera from AIDS patients. *Science* 228: 593-595, 1985.
- 26) Salahuddin, S., Markham, P., Redfield, R. y Cols.: HTLV-III in symptom-free seronegative persons. *The Lancet* 2: 1418-1420, 1984.
- 27) Sánchez-Pescador, R., Power, M., Barr, P. y Cols.: Nucleotide sequence and expression of an AIDS-associated retrovirus (ARV-2). *Science* 277: 484-492, 1985.
- 28) Sarngadharan, M., Popovic, M., Bruch, L., Schupbach, J. y Gallo, R.: Antibodies reactive with human-T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science* 224: 506-508, 1984.
- 29) Shaw, G., Harper, M., Hahn, B. y Cols.: HTLV-III infection in brain of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science* 227: 177-182, 1985.
- 30) Varmus, H.: Form and function of retroviral proviruses. *Science*, 216: 812-820, 1982.
- 31) Vezinet, F., Sinoussi, F., Saimot, A. y Cols.: Detection of Ig-G antibodies to lymphadenopathy associated virus in patients with AIDS or lymphadenopathy syndrome. *The Lancet* 2: 1253-1256, 1984.
- 32) Wain-Hobson, S., Sonigo, P., Danos, O., Cole, S. y Alizon, M.: Nucleotide sequence of the AIDS virus, LAV. *Cell* 40: 9-17, 1985.



HEM-BIBLIOTECA
"VALENTIN GOMEZ FARAS"
Facultad de Medicina
U. N. A. M.