

Caracterización biológica de cepas de VIH-2 cubanas

Dubed-Echevarría M, Noa-Romero E, Enríquez-Puertas JM, Machado-Zaldívar LY, Duran-Rivero A, Navea-Leyva LM, Díaz-Torres HM

Laboratorio de Investigaciones del SIDA, Mayabeque, Cuba

Email: enrnoa@infomed.sld.cu

RESUMEN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2 (VIH-2) se caracteriza por una lenta progresión de la enfermedad y bajos niveles de transmisibilidad; pero las características biológicas que pueden estar involucradas en este comportamiento *in vivo* permanecen esencialmente desconocidas. Determinar las características biológicas de cepas cubanas de VIH-2. Sobrenadante de 15 aislamientos de pacientes cubanos VIH-2 fueron inoculados en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) y en las líneas celulares MT2 y THP-1. Los cultivos fueron observados al microscopio para determinar la formación de sincicios y el sobrenadante fue pesquisado para actividad RT (CavidiTech AB, Suecia). Las citopatogenicidad de las cepas se relacionaron con la evolución clínica de los pacientes. Todas las cepas se replicaron en las CMSP, diez con actividad de RT inferior a los 100 pg/mL; dos con 100-250 pg/mL y tres con ≥ 250 pg/mL. Estas tres cepas se aislaron de pacientes sida y fueron hábiles de inducir sincicios en las MT2. Los aislamientos con valores de 100-250 pgRT/mL se replicaron en las THP-1 y fueron obtenidos de pacientes con más de cuatro años de diagnóstico sin tratamiento antirretroviral. Las cepas con < 100 pgRT/mL no indujeron sincicios; pero siete fueron capaces de replicarse en las MT2. Cinco de estas cepas se recobraron de pacientes con más de ocho años de diagnóstico y cuatro habían desarrollado sida y estaban bajo tratamiento antirretroviral.

Las características biológicas de las cepas cubanas de VIH-2 está relacionada con la evolución clínica de los pacientes y el tiempo de infectados.

Palabras clave: VIH-2, cepas cubanas, citopatogenicidad, progresión clínica, tratamiento antirretroviral.

INTRODUCCIÓN

Uno a dos millones de personas están infectados en el mundo con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2 (VIH-2) y está principalmente restringido a África occidental. Presenta idénticas rutas de transmisión como propiedades estructurales y genómicas que el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), aunque muestran diferentes habilidades patogénicas; ambos provocan un daño inmunológico y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida); pero la progresión a la enfermedad es más lenta con un largo periodo de asintomático y bajos niveles de viremia en la infección del VIH-2¹⁻³. Todas estas observaciones soportan el criterio que en individuos infectados con VIH-2 factores virológicos e inmunológicos pueden conllevar a una mejor respuesta adaptativa y control de la infección comparado con el VIH-1^{1,2}. Desde el primer aislamiento del virus VIH-2 en 1986, un total de nueve linajes distintos (A al I) han sido identificados. Entre estos grupos, solamente A y B son endémicos³. En Cuba desde 1986 se han confirmado serológicamente 21 individuos, de los cuales 12 han desarrollado manifestaciones clínicas que clasifican como sida y cinco han fallecidos y desde el punto de vista genético se agrupan en el grupo A⁴.

OBJETIVOS

General: Determinar las características biológicas de cepas cubanas de VIH-2.

Específicos:

- 1) Determinar la capacidad de replicación viral de las cepas cubanas de VIH-2 en diferentes sustratos celulares.
- 2) Asociar las características biológicas de las cepas con la transmisión y la forma de progresión de la infección.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sobrenadante (1000 DICC₅₀/mL) de 15 aislamientos de pacientes cubanos infectados con VIH-2 fueron inoculados en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) estimulados con fitohemaglutinina y en las líneas celulares de estirpe linfocítico (MT2) y de estirpe monocítico (THP-1). Las células fueron depositadas a 1.5×10^5 células por pozo en placas de 24 pozos con medio de cultivo RPMI-1640 suplementado con 10 % de suero fetal bovino, 1 % de L-glutamina y 40 µg/mL de gentamicina y en el caso de las CMSP se le adicionó interleucina-2 (20 UI/mL). Los cultivos se incubaron a 37 °C en atmósfera húmeda con 5 % de CO₂ durante 21 días, con observación cada cuatro días al microscopio invertido para visualizar el efecto citopático y la formación de sincicios. La replicación viral fue determinada por actividad de la transcriptasa inversa (RT) en el sobrenadante del cultivo por un ensayo inmunoenzimático (Lenti-RT, Caviditech AB, Suecia). Las características biológicas de las cepas se relacionaron con la progresión clínica de los pacientes.

RESULTADOS

Todas las cepas se replicaron en las CMSP, diez con actividad de RT inferior a los 100 pg/mL; dos con valores entre 100-250 pg/mL; uno con valores entre 250-1400 pg/mL y dos con ≥ 1400 pg/mL; en el primer grupo se encontraban aislamientos de pacientes en estadio clínico A1 y tres de pacientes con manifestaciones clínicas con tratamiento antirretroviral, mientras que las del segundo grupo pertenecían a pacientes en estadio clínico A1 y sin tratamiento antirretroviral, que llevaban más de cuatro años de diagnosticados.

Los aislados con ≥ 250 pgRT/mL se aislaron de pacientes con manifestaciones clínicas de sida en estadio clínico A3 y C1 y tratamiento antirretroviral; estas cepas fueron hábiles de inducir sincicios en las MT2. Cuatro cepas se replicaron en las células THP-1, entre las que se replicaron en las CMSP con valores de 100-250 pgRT/mL. Las cepas con < 100 pgRT/mL no indujeron sincicios en las MT2; pero siete fueron capaces de replicarse en ellas. Cinco de estas cepas se recobraron de pacientes con más de ocho años de diagnóstico y cuatro habían desarrollado sida y estaban bajo tratamiento antirretroviral.

Tomando en cuenta la replicación de las cepas de VIH-2 en los sustratos celulares se pueden clasificar como virus X4 las tres que se replicaron e indujeron sincicios en las MT2; virus R5 o dual R5/X4 los que se replicaron solo en las THP-1 o las que se replicaron en estas células y también en las MT2 y no indujeron sincicios. El resto de las cepas que no se replicaron en ningún sustrato celular o solo lo hicieron en las MT2 sin inducir sincicios se clasifican como promiscuas o X4/promiscuas.

El rango de células humanas que infecta el VIH-2 es similar al del VIH-1, pero sí existe diferencia en la habilidad para infectar ciertas líneas celulares establecidas. Glicoproteínas de la envoltura del VIH-2 son hábiles para usar el correceptor CCR5 para entrar a las células dianas; pero los correceptores CXCR4, CCR3 y el receptor huérfano V28 pueden mediar la infección independiente del CD4^{1,5}.

Las cepas primarias de VIH-2 se consideran altamente promiscuas en el uso de receptores de quimioquina, basado en esto las cepas de VIH-2 no pueden ser fácilmente clasificadas en el sistema basado en el uso de correceptores que se ha propuesto para el VIH-1. Es frecuente el uso del correceptor CCR8 como alternativo y se ha demostrado que las cepas de VIH-2 no usan el CXCR4, lo cual pudiera estar asociado con la lenta progresión de la enfermedad observada en pacientes infectados con VIH-2¹. La habilidad de las cepas primarias para usar correceptores alternativos puede tener impacto sobre la eficacia de terapia inhibitoria de la entrada y posiblemente también en la patogénesis.^{2,5}

CONCLUSIONES

Las características biológicas de las cepas cubanas de VIH-2 se correlacionaron con la evolución clínica de los pacientes, el tiempo de infectados y la influencia del tratamiento antirretroviral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Azevedo-Pereira JM. HIV-2 Interaction with Target Cell Receptors, or Why HIV-2 is Less Pathogenic than HIV-1. In. Shailendra K. Saxena ed. Current Perspectives in HIV Infection. Publisher: In Tech; 2013. p.411-45. ISBN 978-953-51-1057-6.
2. Menéndez-Arias L, Álvarez M. Antiretroviral therapy and drug resistance in human immunodeficiency virus type 2 infections. *Antiviral Res* 2014; 102: 70-86.
3. Visseaux B, Damond F, Matheron S, Descamps D, Charpentier C. Hiv-2 molecular epidemiology. *Infection, Genetics and Evolution* 2016; 46: 233-40.
4. Machado LY, Martínez O, Díaz HM, Blanco M, Noa E, Romay D, et al. Estimating of origin and evolutionary history of Human Immunodeficiency Virus type 2 in Cuba. *Immunol Infect Dis*. 2016; 4 (2): 20-25.
5. Davenport YW, West Jr AP, Bjorkman PJ. Structure of an HIV-2 gp120 in Complex with CD4. *J Virol* 2016; 90: 2112–8.