



Editorial

Nuevos retrovirus humanos

New human retrovirus

Vicente Soriano* y Ana Treviño

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Carlos III, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

On-line el 19 de marzo de 2010

Los retrovirus constituyen un variado y numeroso grupo de virus que infectan a vertebrados, en los que desde hace un siglo se conoce que pueden ocasionar enfermedades neoplásicas y hematológicas¹. Desde el punto de vista biológico, los retrovirus se caracterizan por romper el dogma central de la Biología Molecular que postula que del ADN se forma el ARN y de éste las proteínas. El material genético de los retrovirus es ARN que, en el ciclo de replicación viral, origina un intermediario de ADN. La enzima polimerasa causante de este paso se denomina transcriptasa reversa y es característica de estos virus. El ADN proviral se integra en las células infectadas y a partir de ese momento se replica junto con el resto del genoma celular. En la clasificación taxonómica de virus, la familia *Retroviridae* tiene 7 géneros: *Alpha*, *Beta*, *Gamma*, *Delta*, *Epsilon*, *Lentivirus* y *Spumavirus*². Muchos de ellos producen tumores en las especies de vertebrados que infectan. Los retrovirus humanos *Human T lymphotropic virus 1* (HTLV-1) y HTLV-2 se agrupan dentro de los deltaretrovirus, mientras que el VIH-1 y el VIH-2 se agrupan dentro de los lentivirus.

Las infecciones humanas por retrovirus son zoonosis, esto es, tienen su origen en virus que infectan otras especies animales distintas de la humana. Por esto, no es de extrañar que puedan describirse nuevos retrovirus humanos a medida que los métodos diagnósticos moleculares mejoran y se expanden las poblaciones humanas estudiadas. En este último sentido, es interesante subrayar que las manifestaciones clínicas asociadas a la infección humana por retrovirus son principalmente de 3 tipos: inmunodeficiencia (p. ej., VIH-1), procesos neurológicos (p. ej., HTLV-1) y cánceres (p. ej., HTLV-1). Sobre la base de este conocimiento, un examen exhaustivo de estos grupos de pacientes constituye un proceder muy efectivo para identificar nuevos retrovirus humanos. Otra estrategia útil es el estudio de poblaciones humanas que habitan en lugares donde la proximidad con animales infectados por retrovirus es común, como ocurre en África occidental, donde

habitan diversas especies de primates (chimpancés, gorilas, etc.), que son reservorio de diversos retrovirus.

En los últimos años se han identificado nuevos retrovirus humanos, los más importantes son VIH-1 grupo P, HTLV-3, HTLV-4 y *xenotropic murine leukemia virus-related virus* (XMRV). A continuación nos referiremos brevemente a cada uno de ellos por separado.

Un grupo francés describió en 2009 un aislado viral en una mujer de 62 años oriunda de Camerún que presentaba manifestaciones clínicas de inmunodeficiencia. Residió en Francia desde 2004. Una prueba ELISA para VIH-1 resultó reactiva, pero el *western blot* mostró un patrón indeterminado, de modo que se procedió a la caracterización del genoma viral completo³. El virus que la infectaba difería de todas las variantes del VIH-1 conocidas hasta el momento, aunque era próxima al SIV del gorila⁴, del que también procede el VIH-1 grupo O⁵.

El HTLV-1 fue el primer retrovirus humano identificado; se aisló en 1980 de un paciente con un linfoma cutáneo⁶. Al igual que el VIH-1 y el VIH-2 procede respectivamente de saltos a humanos de SIV de chimpancés y gorilas, por un lado, y de monos tiznados (monos verdes africanos), por otro lado. Los HTLV proceden también de primates (mandriles, bonobos, macacos, etc.) infectados por *simian T lymphotropic virus* (STLV) en África y Asia⁶. Se han caracterizado al menos 4 STLV denominados del 1 al 4, pero debe existir un quinto, dado que se ha identificado el correspondiente aislado en humanos⁷. Todos los HTLV y los STLV se agrupan en la familia *primate T lymphotropic viruses* (PTLV) y característicamente pueden ocasionar procesos neurológicos subagudos y síndromes linfoproliferativos⁸. Aunque el HTLV-1 y el HTLV-2 se conocen desde inicios de la década de 1980, en los últimos años se han identificado el HTLV-3 y el HTLV-4 en personas oriundas de África occidental^{9,10}. Se trata generalmente de individuos asintomáticos que muestran reactividad en el ELISA para HTLV, pero un patrón indeterminado en el *western blot*. Hasta el momento, sólo se han comunicado 3 casos de infección por el HTLV-3, todos ellos en cazadores nativos de Camerún. Las bandas en el *western blot* de HTLV-1 y HTLV-2 en esos sujetos no mostraban un patrón uniforme, aunque la reactividad frente a gag era universal y

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vsoriano@dragonet.es (V. Soriano).

reflejaba el alto grado de conservación de esta región en todos los PTLV⁸. Un análisis filogenético posterior de las secuencias virales de estos sujetos demostró que se trataba de retrovirus próximos al STLV-3 previamente aislado en primates. El HTLV-4 también se aisló en una persona procedente de Camerún. Hasta el momento no ha podido encontrarse su homólogo en simios, de modo que el grupo PTLV-4 solo cuenta con un aislado humano. La caracterización se realizó mediante la secuenciación completa del genoma viral y el análisis filogenético por separado de cada gen y demostró la ausencia de recombinación y, de este modo, la certeza de que se trata de un linaje independiente¹⁰. En este caso, el *western blot* presentó reactividad indeterminada para anticuerpos frente a HTLV-1/2^{9,10}. Hasta la fecha no se ha asociado ninguna enfermedad con la infección por el HTLV-3 o el HTLV-4.

El hallazgo del HTLV-3 y el HTLV-4 indirectamente pone de manifiesto la relativa especificidad de las pruebas serológicas comerciales para el HTLV-1 y el HTLV-2. En espera de que aparezcan pruebas que permitan diferenciar los distintos HTLV en las personas reactivas en las pruebas de cribado de anti-HTLV, sería conveniente realizar pruebas de confirmación basadas en la PCR^{11,12} y examinar ADN proviral extraído de las células mononucleares de sangre periférica, ya que los HTLV no tienen apenas fase extracelular o plasmática.

Por último, en 2006 se comunicó el aislamiento del XMRV a partir de pacientes con cáncer de próstata¹³. En 2009 se identificó en sujetos con el síndrome de fatiga crónica¹⁴. Este nuevo gammaretrovirus muestra una gran similitud con el virus de la leucemia del ratón (*murine leukemia virus*), que probablemente ha pasado a los humanos¹⁵. Es de destacar que muchos de los pacientes con cáncer de próstata que están infectados por el XMRV tienen una mutación (R462Q) del gen humano de la RNasa L, una enzima que participa en la inmunidad innata frente a patógenos^{13,16}. La mutación ocasiona una pérdida significativa de la actividad enzimática, lo que explicaría la propensión a una inflamación crónica por el XMRV y la mayor frecuencia de cáncer de próstata en los pacientes con esta mutación¹⁷.

El síndrome de fatiga crónica es una entidad mal caracterizada desde el punto de vista clínico, que engloba un conjunto de síntomas inespecíficos (astenia y artromialgias, entre otros), que generalmente irrumpen de forma más o menos aguda tras un proceso infeccioso autolimitado y que perduran en el tiempo. Es 4 veces más frecuente en mujeres que en hombres. Desde su descripción original se ha postulado un origen viral¹⁸, pero su asociación con un agente específico nunca se ha podido confirmar. Sin embargo, un estudio reciente de un centenar de pacientes norteamericanos con fatiga crónica señaló que dos terceras partes de los pacientes eran portadores del XMRV¹⁴. Estos resultados no han podido reproducirse en un estudio más reciente realizado en Inglaterra¹⁹. Es de destacar que un 4% de los sujetos sanos utilizados como controles en los estudios del XMRV en pacientes con síndrome de fatiga crónica¹⁴ o un 6% de los controles sanos en los estudios de pacientes con cáncer de próstata¹⁷ eran también portadores del virus. Esta elevada frecuencia de infección latente debe confirmarse en otros estudios y, de ser así, podría obligar a un seguimiento más estrecho de los portadores sanos infectados por el XMRV.

La reciente descripción de varios nuevos retrovirus en humanos obliga a mantener activa la alerta frente a la posible irrupción de nuevos agentes de pandemias en la población, como en su momento ocurrió con el sida. Como fuente última del contagio, las zoonosis requieren una vigilancia estrecha apoyada por estudios periódicos de prevalencia en distintos grupos de

riesgo y en regiones geográficas diversas. Además, es conveniente examinar de forma rigurosa si existe alguna asociación entre la infección humana por nuevos retrovirus y alguna enfermedad o manifestaciones clínicas características. Esto puede requerir un seguimiento prolongado de los pacientes infectados dada la larga latencia entre infección y aparición de sintomatología que caracteriza muchas de las infecciones por retrovirus. Por último, es recomendable que existan grupos de investigadores o centros donde puedan excluirse las infecciones por estos nuevos agentes infecciosos que, de otro modo, pueden pasar desapercibidos o confundirse con otros retrovirus próximos.

Financiación

Este trabajo se ha financiado en parte con ayudas de la FIPSE (36742/08), la Red de Investigación en Sida (ISC-III-RETIC RD06/006), la Fundación Investigación y Educación en Sida, el programa europeo NEAT y la Agencia Lain Entralgo.

Bibliografía

- Voisset C, Weiss R, Griffiths D. Human RNA "rumor" viruses: The search for novel human retroviruses in chronic disease. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2008;72:157-96.
- Linial M, Fan H, Hahn B, Lower R, Neil J, Quackenbush S, et al. Retroviridae. En: Fauquet C, Mayo M, Maniloff J, Desselberger U, Ball L, editores. *Virus taxonomy. Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* San Diego, CA: Elsevier Academic Press; 2005. p. 421-40.
- Plantier JC, Leoz M, Dickerson J, de Oliveira F, Cordonnier F, Lemev V, et al. A new HIV derived from gorillas. *Nat Med.* 2009;15:871-2.
- Neel C, Etienne L, Li Y, Takehisa J, Rudicell R, Bass I, et al. Molecular epidemiology of simian immunodeficiency virus infection in wild-living gorillas. *J Virol.* 2010;84:1464-76.
- Takehisa J, Kraus M, Ayoub A, Bailes E, van Heuverswyn F, Decker J, et al. Origin and biology of simian immunodeficiency virus in wild western gorillas. *J Virol.* 2009;83:1635-48.
- Poiesz B, Ruscetti F, Gazdar A, Bunn P, Minna J, Gallo R. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980;77:7415-9.
- Bagossi P, Bander P, Bozoki B, Tozser J. Discovery and significance of new HTLV viruses: HTLV-3 and HTLV-4. *Expert Rev Anti Infect Therapy.* 2009;7:1235-49.
- Mahieux R, Gessain A. The human HTLV-3 and HTLV-4 retroviruses: New members of the HTLV family. *Pathol Biol (Paris).* 2009;57:161-6.
- Sintasath D, Wolfe N, Zheng H, LeBreton M, Peeters M, Tamoufe U, et al. Genetic characterization of the complete genome of a highly divergent STLTV type 3 from a wild *Cercopithecus mona* monkey. *Retrovirology.* 2009;6:97.
- Switzer W, Salemi M, Qari S, Jia H, Gray R, Katzourakis A, et al. Ancient, independent evolution and distinct molecular features of the novel HTLV-4. *Retrovirology.* 2009;6:9-29.
- Duong Y, Jia H, Lust J, García A, Tiffany A, Heneine W, et al. Absence of evidence of HTLV-3 and HTLV-4 in patients with large granular lymphocyte leukemia. *AIDS Res Human Retroviruses.* 2008;24:1503-5.
- Besson G, Kazanji M. One-step, multiplex, real-time PCR assay with molecular beacon probes for simultaneous detection, differentiation, and quantification of HTLV types 1, 2 and 3. *J Clin Microbiol.* 2009;47:1129-35.
- Urisman A, Molinaro R, Fischer N, Plummer S, Casey G, Klein E, et al. Identification of a novel gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNase L variant. *PLoS Pathog.* 2006;2:e25.
- Lombardi V, Ruscetti F, Das Gupta J, Pfost M, Hagen K, Peterson D, et al. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science.* 2009;326:585-9.
- Coffin J, Stoye J. A new virus for old diseases? *Science.* 2009;326:530-1.
- Sakuma R, Sakuma T, Ohmine S, Silverman R, Ikeda Y. Xenotropic murine leukemia virus-related virus is susceptible to AZT. *Virology (en prensa).*
- Schlaberg R, Choe D, Brown K, Thaker H, Singh I. XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106:16351-6.
- De Freitas E, Hilliard B, Cheney P, Bell D, Kiggundu E, Sankey D, et al. Retroviral sequences related to HTLV-II in patients with chronic fatigue syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88:2922-6.
- Erlwein O, Kaye S, McClure M, Weber J, Wills G, Collier D, et al. Failure to detect the novel retrovirus XMRV in chronic fatigue syndrome. *PLoS One.* 2010;5:e8519.