

HTLV-III: El retrovirus que causa la SIDA

Per Juli G. Peretó Magraner

La síndrome d'immuno-deficiència adquirida (SIDA) és una malaltia humana nova descrita per primer cop el 1981 als EUA. Es caracteritza per unes d'infeccions secundàries, com ara la pneumònia produïda per *Pneumocystis carinii*, infeccions per fongs i bacteris, i el desenvolupament d'almenys un tipus de càncer: el sarcoma de Kaposi, una varietat fins aleshores prou estranya. Tanmateix, el desordre subjacent és una deficiència del sistema immunitari cel·lular del malalt. La població de limfòcits es veu disminuïda (limfopènia), especialment les cèl·lules T facilitadores (*Helper*), una part fonamental de la xarxa defensiva de l'organisme, car ajuden les cèl·lules B a secretar els anticossos. També s'ha descrit una condició, que sovint precedeix la forma severa de la síndrome, caracteritzada per limfoadenopatia (nòduls limfàtics engrossits), febre, fatiga i depressió de la població de limfòcits T facilitadors, sense arribar als extrems devastadors de la fase aguda (normalment s'anomena pre-SIDA).

Les dades epidemiològiques suggeriren aviat que la causa del SIDA devia ser un agent infecciós de transmissió horitzontal, per contacte íntim o per preparats sanguinis, i s'identificaren certs grups humans d'alt risc. S'hi inclouen als EUA (d'on són les xifres): (a) homes homosexuals promiscus (un nombre desconegut d'entre els 20 milions d'homosexuals); (b) usuaris de drogues per via

intravenosa; (c) hemofílics, que se subministren el factor de coagulació *VIII* preparat a partir de la sang de milers de donants (per als prop de 15.000 hemofílics, el SIDA és avui la segona causa de mort, després de les hemorràgies); (d) haitians (uns 500.000); (e) fills de mares que pertanyen als grups d'alt risc (infecció per via uterina, per la llet o per alguna via no establerta); (f) aquells que reben sang o tenen contacte íntim amb persones d'algun dels anteriors grups. LA SIDA ha resultat ser una malaltia de gran morbositat i elevada mortalitat: als EUA s'han descrit des de 1981 més de 4.000 casos i gairebé el 50% han estat fatals.

El 4 de maig d'enguany la revista nord-americana *Science* publicava un seguit de quatre articles on es donava compte de la forta correlació entre un virus, el HTLV-III, i la SIDA. Els autors pertanyen al *National Institute of Cancer* i els encapçala Robert C. Gallo. (*Science*, vol. 224, pàgs. 497, 500, 503 i 506).

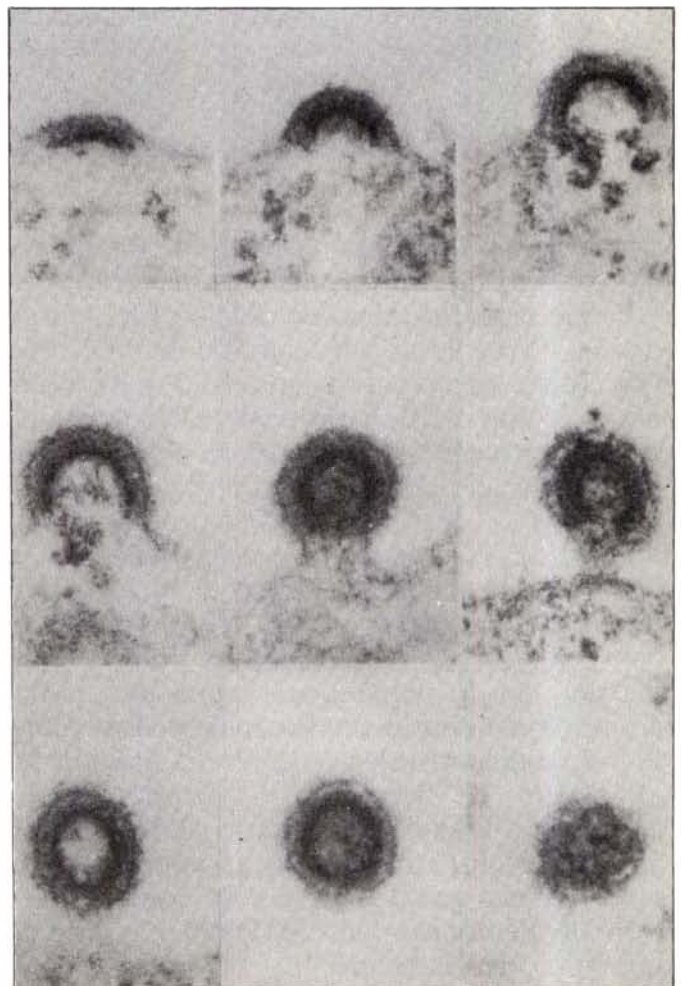
Per què cercar un virus?

La implicació d'un agent infecciós fou, des d'un punt de vista epidemiològic, molt clara, però era improbable que es tractés d'un

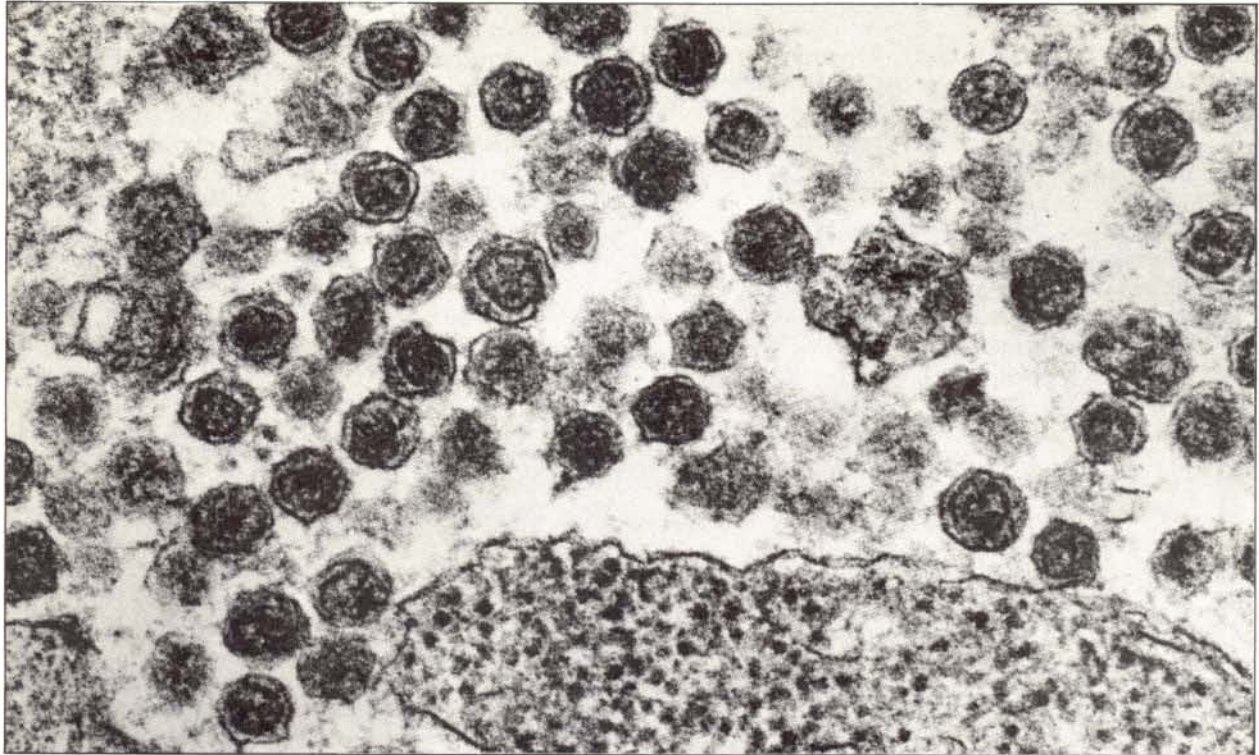
fong o d'un bacteri, a causa de les vies de transmissió descrites. Així que aviat l'atenció s'adreçà envers els virus. Per bé que els pacients es trobaven infectats crònicament amb citomegalovirus, el virus d'Epstein-Barr i el virus de l'hepatitis B, per diverses raons aquests semblaven més infeccions secundàries que l'agent etiològic. La hipòtesi més fructífera ha resultat ser la del grup de R.C. Gallo que sospità la participació d'un membre

de la família dels virus limfadenotòpics T humans (HTLV).

Aquests són retrovirus, un tipus de virus que presenta el tret característic descobert l'any 1970 simultàniament per Howard Temin i David Baltimore que, mitjançant l'enzim transcriptasa inversa, sintetitzen un DNA emprant un RNA (llur material genètic) com a motlle. Açò implica un flux d'informació invers al descrit fins aleshores i suposà l'esfonda-



Procés de maduració d'un virus de la leucèmia.



ment (o l'arrodoniment, segons es mire) d'una part del "dogma central" de la biologia molecular.

R.C. Gallo i els seus col·legues tenien bones raons per a pensar en un retrovirus de la família HTLV: 1. Els anys setanta s'havia descrit que el retrovirus de la leucèmia felina causa deficiència immune als gats. 2. El mateix grup de Gallo havia descrit en 1982 un parell de membres de la família HTLV, els primers retrovirus que s'ha vist que ataquen c. 3. Tant HTLV-I com -II ataquen cèl·lules T, preferentment les facilitadores i poden arribar a matar-les selectivament. 4. Aquests retrovirus poden transmetre's per contacte sexual i per preparats sanguinis.

Primers indicis, en 1983

L'any passat el grup de M. Essex i T.H. Lee demostraren la presència d'anticossos contra la superfície de cèl·lules infectades amb HTLV-I, en sèrum de gairebé el 30% de pa-

cients amb la SIDA. Però no hi havia els anticossos contra proteïnes internes dels HTLV coneguts fins aleshores (*Science* vol. 220, pàg. 859). Calia doncs cercar un membre nou de la família HTLV.

El grup de Gallo informava de la presència de seqüències provirals (còpies DNA del RNA viral) d'un HTLV inserides al genoma de limfòcits de dos pacients (d'entre 33 estudiats) de la SIDA; ambdós malalts presentaven anticossos contra HTLV (*Science* vol. 220, pàg. 862). També aïllaren un virus relacionat amb HTLV-I d'un pacient de la SIDA (*Science* vol. 220, pàg. 864).

Alhora, un grup d'investigadors de l'Institut Pasteur de París, dirigit per Luc Montagnier, descrivia l'aïllament d'un retrovirus limfotrópic T a partir d'un pacient de la pre-SIDA. L'anomenaren LAV (virus de la limfadenopatia) i no fou considerat relacionable amb cap dels HTLV coneguts (*Science*, vol. 220, pàg. 868).

Cap dels virus descrits en 1983 no podia considerar-se l'agent etiològic de la SIDA, puix que no foren suficient-

ment caracteritzats ni s'aportaven dades prou significatives (sobretot pel que feia al nombre de malalts). Fins i tot, la presència del HTLV/LAV poguera deure's a una infecció associada, és a dir, més aviat conseqüència que causa del SIDA.

L'atac final, en 1984

El grup de Gallo ha estat el primer a aportar dades acurades i concloents que estableixen una forta relació entre un HTLV i la SIDA. Aquests científics ja fa anys que treballen amb retrovirus i foren capdavanters a descriure'n d'humans. Els avenços es deuen fonamentalment a dues descobertes cabdals fetes per ells mateixos: l'any 1976, descriuen el factor de creixement de les cèl·lules T que estimula la creixença de diferents subclasses de cèl·lules T madures, tant normals com transformades, i que permet cultivar-les *in vitro*; en 1978, dissenyaven assaigs més sensibles per a l'activitat transcriptasa inversa, que

Tumor mesenquimàtic de ratolí on s'observen partícules víriques a l'espai intersticial.

feien possible detectar més curosament els retrovirus.

L'obstacle fonamental en la recerca del virus de la SIDA era la manca d'una línia cel·lular (clon) que es deixés infectar pel virus *in vitro* i que donara lloc a una quantitat suficient d'aquest per a estudiar-lo. El virus de la SIDA infectava les cèl·lules T en cultiu però, a diferència dels altres membres HTLV, causava la mort cel·lular, cosa que complicava força l'aïllament i purificació. A la fi, M. Popovic, un col·laborador de Gallo, es féu amb una línia cel·lular molt susceptible i permissiva per a les variants del HTLV que manté cèl·lules T: el cultiu creixia després de la infecció amb el virus procedent de malalts de la SIDA i de la pre-SIDA. Així s'ha aconseguit caracteritzar-lo com un virus nou, el HTLV-III, aïllat a partir de la 48 pacients de la SIDA. El sèrum del 88% de malalts (en estudis més acurats s'arriba al 100%), del 79% d'homes homosexuals amb pre-SIDA, però de me-

nys de l'1% de subjectes heterossexuals amb malalties del sistema immunitari no relacionades amb la SIDA (control) conté anticossos contra el HTLV-III.

L'equip de Montagnier també ha trobat una possibilitat de multiplicar el LAV. Al número de *Science* del 6 de juliol informen de la replicació del virus en línies cel·lulars limfoblàstiques B transformades amb el virus d'Epstein-Barr (*Science* vol. 225 pàg. 63). També descriuen l'atac selectiu del LAV contra limfòcits T facilitadors (*Science* vol. 225, pàg. 59) i la seva presència en una parella donant-receptor de sang afectats per la SIDA (*Science* vol. 225, pàg. 69). No hi ha dubte que, amb la possibilitat d'obtenir prou LAV, el pas següent és la caracterització total i la comparació amb HTLV-III. Hi ha prou probabilitats que LAV i HTLV-III siguin el mateix virus. El problema que s'ha plantejat sobre la procedència en el descobriment és, no cal dir-ho, de menor importància.

Més recentment (*Science* vol. 225, pàg. 321; 20 de juliol) els investigadors francesos han trobat anticossos contra una proteïna interna del LAV en el sèrum d'un 40% de pacients de la SIDA i d'un 80% de la pre-SIDA.

Perspectives futures

L'establiment definitiu de la relació causal entre un agent físic infecciós i una malaltia demana l'acompliment dels postulats de Koch. Un d'aquests implica infectar l'hoste amb l'agent putatiu i veure si es desenvolupa la malaltia. Açò és clarament impracticable amb humans tractant-se d'una malaltia fatal, com la SIDA. Cal trobar l'animal d'experimentació més escaient (possiblement simis). Amb tot, com assenyala J.L. Marx, comentarista científic de *Science*, ja en tindriem prou si HTLV-III/LAV fos efectiu en la preparació

d'una vacuna per a la SIDA (les previsions més optimistes parlen de tres anys a les primeres proves).

Altres fonts d'urgència inclouen la preparació de mètodes fàcils i rutinaris per a controlar el sèrum i la sang dels bancs, així com el procés de fabricació de preparats sanguinis, com el factor antihemofílic; l'estudi de l'efecte d'agents terapèutics (interfero, factor de creixement dels limfòcits T) sobre les cèl·lules infectades; la recerca del paper del virus en la gènesi dels càncers observats, tot i tenint en compte que un mecanisme postulat per a l'activació dels oncogenes és la inserció vírica; la verificació del mecanisme de transmissió i l'estudi de la possibilitat d'infecció per fluids superficials (suor, llàgrimes, saliva); conèixer la proporció de persones pertanyents a grups de risc, clínicament normals, que presenten anticossos contra el virus (Gallo n'ha trobat en 7 de 17 homosexuals sans).

Fins i tot, hi ha la possibilitat d'estudiar la història

natural del virus. Els orígens potser siguin a Àfrica Central (gairebé tots els casos descrits a Europa guarden alguna relació amb aquesta àrea geogràfica) a partir d'algun avantpassat comú amb HTLV-I i -II; aquest hauria sofert algun canvi subtil recentment en el seu genoma i hauria estat transmès directament als EUA o, més probablement, a través d'Haití (llocs de major incidència).

El cas d'una malaltia molt greu apareguda a les darreries del segle XX i el descobriment de la seua causa tres anys després de descriure's el primer cas, pot ser un bon motiu de reflexió sobre la trajectòria de la ciència, i particularment, la biomedicina. La troballa no ha estat una culminació casual ni la tasca de només tres anys. L'èxit és per a grups d'investigadors amb l'ambient i les condicions per a fer-se les preguntes adequades i amb els mitjans necessaris per a respondre-les.

* Juli G. Peretó treballa al Departament de bioquímica de la Facultat de ciències de la Universitat de València (Burjassot).

Tècniques automàtiques de diagnosi prenatal

És obvi que el desig de tota dona embarassada fóra poder disposar d'un mètode de diagnosi prenatal que informés amb exactitud sobre el risc que pot tenir el seu fill de néixer amb malformacions, malalties o propensió a determinades disfuncions. Sens dubte, aquest és també el desig dels metges, que avui encara es belluguen amb un cert grau d'incertesa.

Certament existeixen diversos mètodes de diagnosi prenatal, com ho és, per exemple, l'anàlisi de cèl·lules fetals (obtingudes per punció del líquid amniòtic)

o la fetuscòpia (l'examen del fetus amb l'ajut d'un tub molt fi de fibres òptiques). Però aquests mètodes tenen dos desavantatges en comú: la informació que donen és parcial i són cars. Altrament, només s'apliquen en determinats casos, quan hi ha sospites fundades que indiquen una certa probabilitat de malformacions o de malalties.

Per salvar aquests inconvenients, s'està desenvolupant a diversos països, i especialment als Estats Units, una tècnica de diagnosi prenatal automàtica que algun dia, no gaire llunyà, serà

aplicada a totes les futures mares de forma sistematitzada i no massa onerosa. Els principis i el funcionament d'aquesta tècnica van ser presentats pel Dr. Robert S. Ledley, de la Georgetown University Medical Center de Washington, en una reunió celebrada el 1984 per l'Associació Americana per a l'Avenç de les Ciències.

Actualment, els investigadors americans enllesteixen dos sistemes de diagnosi. L'un per a determinar les anomalies més generals del material cromosòmic (anomalies del nombre o de la morfologia dels cromoso-

mes), que sovint es tradueixen en malformacions importants i deficiències intel·lectuals profundes. L'altre sistema detectarà de manera molt més precisa les anomalies dels gens, que poden significar malalties més o menys greus i predisposició a tenir problemes de diversos tipus.

La diagnosi pot realitzar-se tan aviat com l'embrió es fixa sobre la paret uterina. A partir d'aquest moment, l'embrió s'envolta d'una capa de cèl·lules que formen el trofoblast que esdevindrà la placenta, òrgan de comunicació intermediari entre la