

Subtipos de HIV-1 no Brasil

Ester Cerdeira Sabino

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

VERAS, RP., *et al.*, orgs. *Epidemiologia: contextos e pluralidade* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1998. 172 p. *Epidemiológica* series, nº4. ISBN 85-85676-54-X. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial-ShareAlike 3.0 Unported.

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição - Uso Não Comercial - Partilha nos Mesmos Termos 3.0 Não adaptada.

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Unported.

SUBTIPOS DE HIV-1 NO BRASIL

Ester Cerdeira Sabino

O HIV-1 é um vírus com alta taxa de mutação. Isto faz com que praticamente cada partícula viral contenha um genoma diferente das demais. Para descrever esta alta variedade do HIV, foi utilizado o conceito de 'quasispécie' (Meyerhans et al., 1989), em que o HIV é visto como uma população de vírus e não como um genoma único.

A diversidade do HIV-1 está em torno de 6% num mesmo indivíduo, podendo chegar a 50% entre indivíduos de diferentes regiões geográficas (Myers et al., 1992). Com essa alta taxa de variação, é de se esperar que o vírus apresente características biológicas diferentes. Por outro lado, tal diversidade dificulta uma classificação coerente das diversas cepas.

A diversidade do HIV tem sido estudada sob vários prismas. Uma das primeiras características detectadas foi a forma como algumas cepas cresciam em cultura. Enquanto algumas cresciam lentamente e não causavam sincício *in vitro*, outras causavam sincício e cresciam rapidamente e em altos títulos (Cheng-Mayer et al., 1988). Posteriormente, foi demonstrado que indivíduos

que apresentavam as cepas indutoras de sincício evoluíam de modo mais acelerado para a doença (Tersmette et al., 1989).

Uma outra forma de se estudar a variabilidade genética do HIV é pela análise filogenética. Por meio de análise filogenética do gene *env* (Myers et al., 1992) ou do gene *gag* (Louwagie et al., 1993) de cepas de HIV, isoladas no mundo inteiro, foi possível a divisão do HIV-1 em dois grupos: M (de *major*) e O (de *outlier*) (Myers, 1994). No grupo M está classificada a maioria das cepas responsáveis pela epidemia de Aids. Este grupo está dividido em pelo menos oito subtipos denominados de A a H, que divergem entre si em torno de 30%, na região do envelope (vide Tabela 1 para ver o local onde estes subtipos são encontrados). O grupo O representa 5% dos casos de HIV presentes na República dos Camarões e diverge em 50% das outras cepas do grupo M (Nkengasong et al., 1994a). A análise filogenética feita com cepas representativas dos oito subtipos do grupo M sugere que todos tiveram um único ancestral em comum (Korber et al., 1994; Myers, 1994). O grupo O, ao contrário, parece ter evoluído a partir de um ancestral diferente daquele que deu origem aos demais subtipos de HIV.

Tabela 1 – Classificação do HIV-1 em subtipos

Subtipo	Local freqüentemente encontrado
A	África Central
B	EUA, Europa, América do Sul e Tailândia
C	Índia, sul da África e Brasil
D	África Central
E	Tailândia e Rep. Centro Africana
F	Brasil, Romênia e Zaire
G	Zaire, Gabão e Taiwan
H	Zaire e Gabão
O	República dos Camarões e Gabão

Fonte: Myers et al. (1992).

Um dos problemas no estudo dos subtipos de HIV é que essa classificação baseava-se na técnica de seqüenciamento que é cara e trabalhosa e, em geral, só pode ser realizada em um número pequeno de amostras. Recentemente, foi desenvolvido um ensaio (*beteroduplex mobility essay*) que permite a subtipagem de HIV sem a necessidade de seqüenciamento. Esta técnica baseia-se na mobilidade de fitas híbridas de produto de PCR em gel de acrilamida e permite o estudo de um maior número de amostras, num tempo menor, do que a técnica de seqüenciamento (Delwart et al., 1993). Ela foi avaliada por um grupo de trabalho internacional da Organização Mundial de Saúde (OMS) para caracterização e isolamento de HIV em todo o mundo, e escolhida como a técnica de triagem para subtipagem do HIV (Bachman et al., 1994).

No Brasil, 199 amostras foram estudadas através de seqüenciamento ou pela técnica de HMA e três subtipos foram detectados: B, C e F (Potts et al., 1993; Sabino et al., 1995) (Cf. Tabela 2). A maioria das amostras foram classificadas no subtipo B.

Tabela 2 – Subtipos de HIV-1 presentes no Brasil

	B	C	F	B/F	TOTAL
Potts et al. (9)	21		1		22
Morgado et al. (10)	26		1	1	28
Lowagie et al. (11)	17		4		21
WHO (12)	45	3	4		52
Couto-Fernandez et al. (13)	6				6
Sabino et al. (14)	65	1	4		70
TOTAL	180	4	14	1	199
PORCENTAGEM	90,5%	1,9%	6,9%	0,5%	100%

Foram avaliadas em nosso estudo setenta amostras de indivíduos soropositivos da cidade de São Paulo. O subtipo F foi relacionado ao uso de drogas endovenosas (Sabino et al., 1995). Quatro entre doze usuários de droga eram subtipo F. Das outras dez amostras de subtipo F encontradas nos outros estudos, apenas se tem os dados epidemiológicos de seis indivíduos: um usuário de droga; duas mulheres infectadas por relação heterossexual; dois homossexuais e um homem sem fator de risco definido.

Três amostras C foram encontradas no Rio Grande do Sul e uma na cidade de São Paulo (WHO, 1994; Sabino et al., 1995).

Ainda não sabemos qual o significado biológico dos subtipos genéticos de HIV. Cepas indutoras de sincício e não-indutoras de sincício foram encontradas em amostras de todos os subtipos. São necessários estudos para determinar como se comportam os diversos subtipos em relação à evolução clínica, transmissibilidade e resposta imunológica.

É também possível que vírus de um mesmo subtipo tenham características diferentes. Por exemplo, nos Estados Unidos e na Europa, onde o subtipo B prevalece, a maioria das cepas contém no topo da alça V3 quatro aminoácidos que são relativamente conservados (GPGR) (Myers et al., 1992). As cepas brasileiras são mais variáveis nessa região, cerca de 30% contêm o motivo GWGR (Potts et al., 1993; Louwagie et al., 1994). A troca de uma prolina por um triptofano altera a conformação tridimensional deste epitopo importante. Assim, é possível que as cepas GWGR tenham um comportamento biológico muito diferente de outra do mesmo subtipo, porém com a seqüência GPGR no topo da alça V3.

Nesse sentido, Korber et al. (1994) tentaram caracterizar o HIV-1 de acordo com a conservação dos aminoácidos na alça V3. Através de análise fenética as cepas foram divididas em 14 grupos. Esta análise também é recente e seu significado biológico ainda está para ser determinado.

Também não sabemos se será necessário uma vacina para cada subtipo de HIV. Estudos iniciais sugeriam uma concordância entre subtipo genético e resultados obtidos por testes de neutralização (Mascola et al., 1994). Estes resultados não foram confirmados por outros grupos (Nkengasong et al., 1994b). Na verdade, não sabemos nem mesmo se anticorpos neutralizantes terão alguma função protetora nos indivíduos vacinados.

O encontro de subtipos diferentes em uma mesma população nos permitirá estudar mais facilmente o fenômeno de dupla infecção. A dupla infecção já pode ser demonstrada em pelo menos dois indivíduos que foram expostos, ao mesmo tempo, a dois vírus diferentes (Zhu et al., 1995; Diaz et al., 1994). Um caso de vírus recombinante entre o subtipo B e F pode ser encontrado em nosso meio (Sabino et al., 1994). Resta saber se um indivíduo infectado por um vírus pode, subsequente, se infectar por outro.

Concluindo, a classificação atual do HIV é baseada em dados da seqüência do genoma viral. Ainda não sabemos o significado biológico desta classificação. Em países como o Brasil, onde mais de um subtipo é prevalente, os estudos para avaliar as diferenças clínicas e imunológicas destes vírus são de fundamental importância.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BACHMAN et al. Rapid genetic characterization of HIV-1 from four WHO-sponsored vaccine evaluation sites using heteroduplex mobility assay. *Aids Res Hum Retrov*, 10:1345-1353, 1994
- CHENG-MAYER, C. et al. Biological features of HIV-1 that correlate with virulence in the host. *Science*, 240:80-82, 1988.
- COUTO-FERNANDEZ, J. C. et al. Genetic and antigenic variability of HIV-1 strain isolated in Brazil. *Aids Res Hum Retrov*, 10:1157-1163, 1994.
- DELWART, E. L. et al. Genetic relationships determined by a DNA mobility assay: analysis of HIV-1 env genes. *Science*, 262:1257-1261, 1993.
- DIAZ, R. et al. Evidence of dual HIV-1 infection and recombination in dually exposed transfusion recipient. *Journal of Virology*, 69:3272-3281, 1994.
- KORBER & et al. Mutational trends in V3 loop protein sequences observed in different genetic lineages of human immunodeficiency virus type-1. *Journal Virology*, 68:6730-6744, 1994.
- LOUWAGIE, J. et al. Phylogenetic analysis of gag genes from seventy international HIV-1 isolates provides evidence for multiple genotypes. *Aids*, 7:769-780, 1993.

- LOUWAGIE, J. et al. Genetic analysis of HIV-1 isolates from Brazil reveals the presence of two distinct genotypes. *Aids Res Hum Retrovirus*, 10:564-568, 1994.
- MASCOLO & et al. Two antigenic distinct subtypes of human immunodeficiency virus type 1: viral genotypes predicts neutralization serotype. *Journal of Infectious Disease*, 169:48-58, 1994.
- MEYERHANS, A. et al. Temporal fluctuations in HIV quasispecies in vivo are not reflected by sequential HIV isolation. *Cell*, 58:901-910, 1989.
- MORGADO, M. G. et al. Sequence polymorphism in the V3 region of the envelope protein of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in Brazil. *Aids Res Hum Retrovirus*, 10:569-576, 1994.
- MYERS, G. et al. *Human Retroviruses and Aids 1992: a compilation and analysis of nucleic acid and amino acid sequences*. Los Alamos: NM, Los Alamos National Laboratory, 1992.
- MYERS, G. HIV: between past and future. *Aids Res Hum Retrovirus*, 10:1317-1324, 1994.
- NKENGASONG, J. N. et al. Genotypic subtypes of HIV-1 in Cameroon. *Aids*, 8:1405-1412, 1994a.
- NKENGASONG, J. N. et al. Crossneutralization antibodies to HIV-1 ant70 and HIV-1 III B in sera of African and Belgian HIV-1 infected individuals. *Aids*, 8:1089-1096, 1994b.
- POTTS, K. et al. Genetic heterogeneity of the principal neutralizing determinant of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in Brazil. *Aids*, 7:1191-1197, 1993.
- SABINO, E. et al. Identification of an HIV-1 proviral genome recombinant between subtype B and F in PBMC obtained from an individual in Brazil. *Journal of Virology*, 68: 6340-6346, 1994.
- SABINO E. et al. Prevalence of HIV-1 subtypes in São Paulo city, Brazil. In: II NATIONAL CONFERENCE. *Human Retrovirus and Related Infections*. Washington D.C., abstr. 325, 1995.
- TERSMETTE, M. J. et al. Association between biological properties of human immunodeficiency virus variants and risk for Aids and Aids mortality. *Lancet*, 1:983-985, 1989.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Network for HIV Isolation and Characterization. HIV-1 variation in WHO-sponsored vaccine evaluation sites: genetics screening, sequence analysis and preliminary biological characterization of representative viral strains. *Aids Res Hum Retrovirus*, 10:1927-1943, 1994.
- ZHU et al. Evidence for coinfection by multiple strains of human immunodeficiency virus type 1 subtype B in an acute seroconverter. *Journal of Virology*, 69:1324-1327, 1995.