

LOS RETROVIRUS: UNA REVISION BIOCRONOLOGICA

Raúl H. Rosadio A^a.

Actualmente es posible entender y explicar el mecanismo de muchas enfermedades crónicas de carácter consuntivas, inexplicables hasta el descubrimiento del comportamiento biopatológico de un conjunto viral, ahora conocidos como retrovirus o lentivirus. Raúl Rosadio, revisa y discute muy ágilmente la biocronología de los retrovirus de interés veterinario y las similitudes con el virus del SIDA.

En la década del ochenta la aparición de la pandemia denominada síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en humanos desencadenó la moda de la retrovirología y un inusitado interés en la asociación de infecciones retrovirales y enfermedades crónicas. El aislamiento del retrovirus agente causal del SIDA, despertó una gran esperanza en encontrar pronta solución a la enfermedad del siglo mediante el uso de posibles vacunas. No tardó mucho la comunidad científica en entender que la biología del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) era más complicada de lo imaginado, y que la tan ansiada vacuna tendría que esperar hasta tener mejores conocimientos de la biología retroviral. Estas frustraciones hacen que se rescaten algunos estudios y conocimientos de infecciones retrovirales descritas en la medicina veterinaria. Además, incentivan nuevos estudios clínicos y/o experimentales a fin de comprender la patobiología de similares infecciones observadas en muchas especies de animales.

El presente análisis, al describir históricamente infecciones retrovirales en animales, trata de puntualizar la gran contribución que estos estudios han logrado para la información básica y el conocimiento de la etiología y mecanismos de infección de los retrovirus en procesos crónicos.

La asociación entre retrovirus y enfermedades crónicas en diversas especies de animales no es historia reciente. Una gran mayoría de estas infecciones, descritas desde inicios del siglo, son productores de procesos crónicos de cursos clínicos variables. Los animales infectados, dependiendo del proceso evolutivo de la infección, muchas veces no evidencian cuadro clínico de enfermedad, pero un buen número de estos portadores sufren de procesos proliferativos crónicos, degenerativos, inmunodeficiencia y/o procesos neoplásicos.

La primera sospecha de los retrovirus como causante de enfermedades en animales, proviene desde 1910 con la demostración de un agente filtrable, ahora denominado virus del sarcoma de Rous, producía tumores en músculos, huesos y tejido sanguíneo en aves.¹ Estos hallazgos fueron recibidos con cierto escepticismo y las críticas acabaron por detener los primeros estudios sobre retrovirus como posible causa de cáncer. Posteriormente, en los años 1950s, Ludkit Gross y otros investigadores reportaron similares retrovirus asociados con tumores en ratones.² A pesar de que estas nuevas evidencias reforzaban la hipótesis del Dr. Rous sobre la posible relación de retrovirus y cáncer, estas no fueron del todo suficientes para convencer a la comunidad científica. El hecho de que los aislamientos de retrovirus procedían de animales criados y mantenidos en el laboratorio (gran consanguinidad), fueron suficientes argumentos para mantener la incredulidad. Se fundamentó, además, que la transmisión viral en estos animales era principalmente congénita, vía casi improbable de observarse en humanos. Se desconocía la gran habilidad que poseen los retrovirus para insertarse en el genoma celular, y ser consecuentemente potencialmente oncogénicos.³

Quizás uno de los reportes más antiguos sobre la posible asociación de retrovirus y enfermedades crónicas y/o cáncer en animales domésticos provengan desde fines del siglo XIX.⁴ Los ovinos domésticos al ser introducidos al África del Sur mostraron una gran

susceptibilidad a padecer infecciones consumantes crónicas asociadas principalmente con síndromes respiratorios⁴. En estas descripciones, registradas en correspondencia oficial de los inmigrantes Europeos, utilizan "**enfermedad del jaagsiekte**" término africano para describir fatiga y dificultad respiratoria en animales sometidos a grandes caminatas.⁵ Los conocimientos iniciales de esta y otras enfermedades consumantes crónicas en ovinos, sin embargo, se deben en gran parte a los investigadores islandeses.

En los años 1930s, Islandia con el afán de mejorar su potencial genético ovejero importan un lote carneros reproductores procedentes de Alemania, y con ellos un grupo de enfermedades de carácter epizootico y de gran fatalidad para la población ovina nativa. Los estudios de estas enfermedades distinguen claramente dos tipos de manifestaciones clínicas, una forma respiratoria que recibe el nombre islandés "Maedi" y otra nerviosa reportada como "Visna".⁶ El ovino Islandés, además, demostró gran susceptibilidad al Jaagsiekte descrita por ganaderos Sudafricanos.⁶ Todas estas enfermedades tenían una cosa en común, eran de curso progresivo crónico y generalmente fatal para una población, al parecer, inmunológicamente virgen al ó los agentes introducidos con la importación. Los investigadores islandeses liderados por el Dr. Sigurdson, en el afán de buscar explicaciones a la epizootia observada, hipotetizaron que estas enfermedades eran productos de infecciones virales de acción lenta y progresiva. A pesar que las evidencias demostraban la presencia de agentes virales con capacidad de producir enfermedad con períodos de incubación extremadamente largos (meses y aun años), la comunidad científica tardó alrededor de medio siglo para aceptar el concepto y la biología de las infecciones por los denominados virus lentos (lentivirus).

El concepto de retrovirus e infecciones crónicas y cáncer comienza a cambiar el año 1960, gracias al descubrimiento del virus de la leucemia felina por los hermanos, Willian y Oswald Jarret, médicos veterinarios de la Universidad de Glasgow. Ellos demostraron que los gatos eran susceptibles a infecciones por retrovirus, y en consecuencia a padecimientos de leucemias, linfomas, anemias aplásticas y síndrome de inmunodeficiencia muy similares a lo que más tarde se conocería como SIDA en humanos.⁷ Estos mismos investigadores, además, demostraron que las infecciones por retrovirus no eran curiosidades de laboratorio, pues los gatos criados en casa eran también susceptibles a la infección. Estos nuevos aportes tampoco fueron del todo suficientes para que la reticente comunidad científica aceptara la relación de infecciones retrovirales con varias formas de enfermedades crónicas, principalmente cáncer. El argumento de turno, fue el hecho que la mayoría de las infecciones retrovirales reportadas eran causadas por retrovirus "exógenos" (transmisión similar a virus comunes con capacidad de insertarse en genomas de células somáticas) y nó por virus "endógenos" (transmisión similar a genes Mendelianos, con capacidad de integrarse al genoma de células germinales de muy poca patogenicidad) comúnmente reportados como capaces de inducir espontáneamente linfomas y carcinomas mamarios en el sistema murino³.

Los estudios pioneros realizados en Islandia, incentivaron a investigadores en muchos países ovejeros para la búsqueda de enfermedades emaciantes, progresivas similares a lo descrito en Islandia. Producto de estas inquietudes, se describen en distintos lugares del mundo, procesos neumónicos crónicos (Maedi, Neumonía progresiva crónica), enfermedades similares al Jaagsiekte (adenomatosis pulmonar, carcinoma pulmonar ovino), parálisis progresiva (Visna).^{8,9,10,11} Posteriormente, en los años 1960s, la teoría viral de algunas de estas enfermedades fue sustentada con aislamientos virales de animales clínicamente enfermos y órganos infectados en el laboratorio. El virus aislado adopta el nombre del síndrome de la enfermedad descrita (virus del Maedi, virus del Visna, etc.), pero los investigadores sólo se concentran en probar el postulado de Kosch.¹² Estos reportes, sin embargo, demuestran la existencia de ciertos retrovirus sin capacidad oncogénica, sugiriendo la creación de una nueva subfamilia y al virus del Maedi como prototipo de la subfamilia Lentivirinae.³

Mas tarde y gracias al descubrimiento de una enzima específica de los retrovirus, la transcriptasa reversa, y a los enormes progresos alcanzados en cultivos celulares los aislamientos de retrovirus de diversas especies de animales domésticos aumentan progresivamente.¹³ Con la ayuda de estas nuevas herramientas biológicas, a partir de la década de los 70s los aislamientos de retrovirus se extienden a otros especies de animales domésticos. Es así, que se logra el aislamiento del retrovirus de la leucemia bovina causante de neoplasia de células sanguíneas y órganos linfáticos (leucemia y linfoma) en los bovinos,¹⁴

el retrovirus productor de la anemia infecciosa equina,¹⁵ y el retrovirus causante de encefalitis y artritis en cabras (lentivirus caprino).¹⁶

Similares estudios se realizan en animales de vida silvestre, aislándose retrovirus de lesiones tumorales mamarios en monos del viejo mundo (monos rhesus).¹⁷ La posible asociación de retrovirus de cáncer mamario en monos, creó el entusiasmo de los investigadores en querer demostrar que la cepa aislada era un virus oncogénico análogo al retrovirus productor de cáncer mamario en ratones (retrovirus tipo B).¹⁸ Con esta finalidad, monos rhesus jóvenes fueron inoculados experimentalmente con el retrovirus aislado. Sorprendentemente, los animales no reprodujeron lesiones tumorales mamarios, pero los monos inoculados tenían una elevada susceptibilidad a padecer severas y fatales infecciones orales, respiratorias y digestivas asociados a microorganismos generalmente no patogénicos.¹⁸ Desilusionados con la inhabilidad de reproducir lesiones de cáncer mamarios, los autores congelan la cepa sin mostrar interés en los cuadros ahora conocidos como inmunodeficiencias. Años más tarde y debido a la aparición del SIDA descongelan la cepa simia y se reinicia el interés en asociar retrovirus con cuadro de inmunodeficiencia en monos. Recientes estudios experimentales han demostrado que retrovirus semejantes al Mason-Pfizer (retrovirus tipo D) y un lentivirus (virus de la inmunodeficiencia simia) son capaces de producir síndrome de inmunodeficiencia en monos macacos criados en cautiverio.^{19,20}

El descubrimiento de lentivirus con características morfológicas y físico-químicas similares al virus del Maedí como agentes causales de diversas enfermedades en diferentes especies de animales y aún en el hombre, despertó un inusitado interés en conocer los mecanismos de la enfermedad y sobre todo elucidar la patobiología molecular. La ciencia hace uso de habilidades de la bioquímica, genética y otras afines para estudiar y obtener informaciones a nivel molecular y sobre todo propiedades biológicas de algunos de productos génicos. Estos nuevos esfuerzos demuestran que el genoma posee tres genes necesarios para su replicación y que la capacidad oncogénica del virus de Rous radica en un gen específico denominado src (sarcoma).²¹ También, se demuestra que el gen src no es exclusivamente viral pues también se encuentra presente en células normales de las aves, al parecer cumpliendo funciones relacionadas al control celular.²¹ Estos hallazgos sugieren que durante la evolución genética, el virus de Rous ha capturado y apoderado del gen src celular, que bajo el control viraj adquiere características tumorogénicas (retrovirus oncogénico agudos).

Sin embargo, el genoma viral de la gran mayoría de retrovirus oncogénicos aviares y murinos no poseen oncogenes.²² Estos virus, denominados oncogénicos no-agudos, producen transformación celular mediante mecanismo denominado activación mutagénica insercional.²² La integración del ADN proviral al genoma celular es potencialmente oncogénico, puede dañar directamente genes celulares, o alterar sus expresiones génicas al apoderarse del control celular utilizando poderosos elementos regulatorios provirales como el LTR (cadena larga repetida). La activación y promoción de ciertos genes se produce cuando el provirus retroviral se inserta adyacentemente a genes reguladores de desarrollo, división ó diferenciación celular. Este mecanismo de tumorogénesis es específica y generalmente activa a genes reguladores, como el c-myc en la mayoría de leucemias y linfoma observados en aves, ratones y ratas.²³ Otras veces, la inserción retroviral divide en dos un gen por demás crítico para el control de excesivo crecimiento celular e inactivándolos (gen celular represivo).^{24,25} Estos hallazgos permitieron identificar a genes celulares que pueden participar en tumorogénesis y sobre todo abrió las posibilidades de resolver el misterio de cómo las células normales controlan su crecimiento y las neoplásicas fracasan en hacerlo.^{26,27}

Investigaciones realizadas con el virus de la leucemia bovina, virus exógeno B-linfotrópico, han demostrado la gran afinidad que poseen los retrovirus por células de gran poder proliferativo y sobre todo por aquellas inmunológicamente privilegiadas.^{28,29} El virus de la leucemia bovina produce varios tipos de manifestaciones tales como linfocitosis persistentes, proliferación no neoplásica de células B, leucosis enzoótica bovina, y proliferación neoplásica de linfocitos B.^{28,29} Las diversas manifestaciones clínicas de la infección viral en el bovino sugiere un proceso múltiple, muchas veces con curso clínico inaparente ó progreso hacia linfocitosis persistente que termina con formaciones tumorales en nódulos linfáticos u otros órganos.²⁹ Durante la linfocitosis persistente asociada a una proliferación policlonal de los

linfocitos B infectados facilitaría la integración retroviral. Al parecer la infección viral y expresión génica son necesarias para mantener el proceso proliferativo e inducción tumoral, pero innecesarias una vez que las células tumorales se han establecido. No se han observado presencia de oncogenes virales o celulares en el proceso leucomogénesis. El genoma viral posee un gen extra que actúa de manera distinta a un oncogen, tiene propiedades de activación trans-cripcional (gen tax) que aumenta la transcripción del LTR viral y genes celulares.³⁰ El mecanismo de transformación tumoral no está del todo elucidado a nivel molecular, pero se especula que durante la leucomogénesis la presencia de la proteína tax es necesaria pero no suficiente para mantener la progresión tumorigénica.³⁰

El virus de la leucemia felina es una enfermedad natural del gato asociada con diversas manifestaciones clínicas tales como: anemias, procesos antiproliferativos, inmunosupresión y neoplasias. Los diversos tipos de lesiones clínicas a observarse en el animal infectado dependerá del genotipo viral involucrado así como de la eficiencia del sistema inmune del hospedero.³¹ Sí el animal infectado produce suficiente anticuerpos neutralizantes, el virus infectante quedará restringido y controlado a nivel de provirus celular. De no ocurrir esto, la enfermedad progresa desde una fase preleucémica hasta formar cuadros proliferativos o inmunosupresión.³¹ El virus posee tres tipos antigénicos de envoltura (A, B y C), el subtipo A en la naturaleza se encuentra siempre como genotipo simple, mientras que los genotipos B y C generalmente se observan asociados con el A .³² El diferente tropismo celular observado en este virus, tal vez se deba a las propiedades de las glicoproteínas y a secuencias típicas del LTR proviral.³³ El genoma viral no posee oncogen, pero tiene una gran habilidad por recombinarse con variantes virales y con una variedad de secuencias celulares. Existen evidencias que los tipos B y C son productos de recombinaciones genéticas entre el subtipo A y secuencias genéticas endógenas muy semejantes.³¹ Las combinaciones de los tipos A + B se encuentran asociados con síndrome inmunosupresión y procesos similares al SIDA (sida felina).³³⁻³⁴ mecanismo de leucomogénesis no está del todo bien elucidado, pero ciertas recombinaciones virales y celulares darían origen a virus con capacidad tumoral y producir linfomas.³¹ Existen informaciones de inserciones virales adyacentes y /o presencia de desordenes moleculares del gen c-myc sugiriendo mecanismo similares a lo observado en neo-plasias de aves y ratones³⁵. Sin embargo, se han identificados virus defectuosos conteniendo gen myc en linfosarcomas de timo sugiriendo la existencia de virus recombinantes que poseen oncogenes.³⁵

La asociación de retrovirus y carcinomas es mucho más incierta, pero existen reportes de su presencia en más de una especie de animal. Los ratones son altamente susceptible a sufrir infecciones por retrovirus del tipo B (retrovirus del carcinoma mamario murino) que muchas veces terminan produciendo carcinomas mamaros en los animales portadores.³⁶ El ADN proviral contiene un extenso LTR conteniendo un cuadro de lectura abierta (orf) capaz de producir una proteína de hasta 320 amino ácidos.³⁷ Un aspecto interesante de la biología del retrovirus B murino, es la inducción de linfomas de células T en los animales portadores.^{36,38} El virus de transmite verticalmente de madres a neonatos principalmente por leche infectada; sin embargo, recientes investigaciones mencionan que el virus además se transmitiría de manera Mendeliana (endógeno).³⁷ Esta aparente dualidad, sería consecuencia de una reciente (evolutivamente) infección viral a las células germinales en el afán de adquirir resistencia a infecciones exógenas.^{37,39} El gen orf ayudaría, en infecciones tempranas, a inducir proliferación de células linfoides favoreciendo la integración viral y utilizar estas células para diseminar el virus, para que posteriormente y por un mecanismo totalmente desconocido infectar a células epiteliales.³⁹ Sorprendentemente, el gen orf tiene actividades biológicas muy similares a genes denominados superantígenos, por lo que el gen ha sido renombrado sag.³⁷ Existen evidencias que el gen sag, al superestimular y consecuentemente eliminar clones de células T, puede deprimir el sistema inmune y disminuir la vigilancia inmunológica de células tumorales.⁴⁰ La biología de este virus ha motivado el interés en buscar similares productos génicos en otras infecciones retrovirales, especulándose que la patogénesis del SIDA comprometería un efecto superantigénico muy similar.⁴⁰

Los ovinos y cabras son las únicas especies domésticas, hasta ahora descritas, como susceptibles a procesos neoplásicos epiteliales asociados con infecciones retrovirales. Virus de morfología y bioquímica semejantes al retrovirus simio del tipo D han sido detectados en

carcinomas pulmonares y nasales en pequeños rumiantes.^{41,42,43} El carcinoma pulmonar ovino (CPO, Jaagsiekte, adenomatosis pulmonar) es una enfermedad altamente prevalente en muchos países del mundo y principal causa de mortalidad en ovinos del Perú.^{42,44} Adenocarcinoma nasales asociados a similar infección retroviral han sido recientemente descritas en Europa.⁴³ El retrovirus tiene predilección por células epiteliales secretoras con capacidad proliferativa, la infección viral en el pulmón transforma células epiteliales alveolares (neumonocito tipo II) y células bronquiales terminales (células Clara) y en los senos nasales de las glándulas tubulares de Bowman de la mucosa olfatoria en los cornetes nasales.^{45,46} Las descripciones clínicas y transmisiones experimentales de la CPO ha sido ampliamente estudiada. El virus se transmite fundamentalmente por vía aerógena y son de curso clínico muy lento,^{41,42} pero animales recién nacidos reproducen experimentalmente la enfermedad en períodos muy cortos. La alta susceptibilidad a inoculaciones experimentales de animales neonatos y corderos jóvenes permite especular que el virus pueda transmitirse en etapas biológicas muy tempranas y no exclusivamente por vías respiratorias.⁴⁷ El CPO es una enfermedad en la que la biología molecular ha elucidado al agente etiológico, sin necesidad de aislar exitosamente el virus en el laboratorio.⁴⁸ Esta inhabilidad ha hecho que se desconozcan detalles acerca de la patobiología de la enfermedad. Poco a nada se conoce sobre el mecanismo de transformación tumoral, tampoco se sabe que células son utilizadas en la multiplicación viral durante fase inicial de la infección. Recientes estudios, demuestran que animales clínica y experimentalmente enfermos con el retrovirus del CPO padecen de severa linfopenia, asociadas principalmente con disminuciones dramáticas de linfocitos T auxiliares (CD4).⁴⁸ Los animales estudiados, además, mostraron signos de inmunodesregulación tales como aumento significativo de número y proporción de células B, hipergammaglobulinemia, reducción de peso tístico asociado con hipoplasia linfoide.⁴⁸ Estos hallazgos sugieren que el virus estaría utilizando linfocitos como posibles células de replicación viral que desencadenaría en otras cosas en cuadros de inmunosupresión. De comprobarse estos estudios, el retrovirus del CPO tendría una semejanza biológica al retrovirus murino, en la habilidad de utilizar células linfoides como portadores y difusoras de la infección que terminaría, mediante mecanismos totalmente desconocidos en carcinomas pulmonares.

Al comprobarse que una gran diversidad de animales domésticos y de vida silvestre eran susceptibles a padecer infecciones retrovirales, hacen que muchos investigadores comenzaran a dudar sobre la inexistencia de virus similares en humanos. Es así que se inicia la intensa búsqueda de aislamientos virales en ciertas enfermedades crónicas. El primer éxito proviene del laboratorio de Robert Gallo, quien logra identificar al primer retrovirus humano asociados con leucemias de las células T (virus linfotrópico-T-humano de tipo I).⁴⁹ El éxito se logra debido al previo descubrimiento de ciertos factores de crecimiento (interleucina 2) necesarios para prolongar cultivos de células linfoides in vitro, y lograr detectar replicación retroviral.⁴⁹ Posteriormente, y gracias a una millonaria inversión sin precedente en la historia médica, el grupo francés liderado por Montagnier y el americano liderado por Gallo, logran aislar el agente causal de la terrible enfermedad del SIDA.^{50,51} El virus aislado posee una extraordinaria similitud morfológica y bioquímica con el virus del ovino "Maedi".^{50,51} Después de muchas décadas, no solamente se logra comprobar la susceptibilidad M humano a infecciones por retrovirus, sino también aislar un retrovirus no-oncogénico pero de gran patogenicidad (lentivirus humano). Estos descubrimientos finalmente logran convencer a la comunidad científica sobre la asociación de retrovirus y procesos crónicos, y atraen a muchos investigadores que, ahora, afanosamente tratan de buscar similares agentes en muchas enfermedades crónicas y/o enfermedades consumantes, tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoides, ciertas leucemias y linfomas en humanos.

En el empeño de identificar el mejor animal modelo que puede responder a las grandes interrogantes sobre la difícil biología del virus HIV, se han intensificado los estudios en animales que padecen enfermedades espontáneas lentivirales.⁵² Los estudios sobre patogenicidad del lentivirus en animales revelan que la mayoría de estos virus logran permanecer en el hospedero utilizando muchos factores, pero principalmente infectando células inmunológicamente privilegiadas tales como linfocitos y principalmente macrófagos.⁵³ El virus al utilizar estas células linfáticas como lugares de replicación viral, evaden la destrucción inmunitaria y logran permanecer en el organismo infectado por períodos prolongados.⁵³ El fenómeno de persistencia en estos virus depende de la perfecta interacción

virus/célula. Al infectar células de la línea monocitos/macrófago no solo hacen uso de las propiedades biológicas y fisiológicas de estas células, sino que son utilizadas como principales difusores de la infección por todo el organismo del animal. Por este mecanismo de propagación, denominado "caballo de troya", las células infectadas viajan por todo el organismo llevando consigo virus escondido en espera de determinadas condiciones fisiológicas para salir al exterior e infectar a otros tipos de células e iniciar patología en distintas áreas del cuerpo.⁵⁴ Este mecanismo, igualmente, explicaría las diferentes manifestaciones patológicas tales como neumonías proliferativas crónicas linfoides, encefalitis no supurativa, mastitis proliferativa linfoide, y lesiones artríticas observadas en una misma infección lentiviral en pequeños rumiantes.⁵⁴ En estos diferentes órganos se producen el contacto crítico entre células portadoras del virus (monocitos/macrófagos infectados) y células no-linfáticas susceptibles a efecto citopático (destrucción celular) con consecuencias patológicas.

Estudios recientes, asimismo, han comenzado a elucidar el mecanismo de transmisión en algunas enfermedades retrovirales en animales domésticos. Los lentivirus en pequeños rumiantes se transmiten de la madre infectada a animales neonatos principalmente a través del calostro y leche.⁵⁵ En infecciones de la leucemia bovina y anemia infecciosa equina el virus se transmite principalmente a través de inoculaciones de sangre infectada.⁵⁶ En estas dos enfermedades, las inoculaciones infectantes se realizan mediante insectos chupadores de sangre y/o a través de agujas infectadas observadas comúnmente en la práctica veterinaria durante vacunaciones colectivas y/o extracciones de sangre con fines de diagnóstico.⁵⁶ El retrovirus productor de la leucemia felina, además de usar células linfoides (linfocitos y macrófagos) para replicación viral, utiliza células epiteliales del tracto digestivo, y durante estadio final de la infección, células de las glándulas salivales.⁵⁷ El diverso tropismo celular hace que el virus de la leucemia felina se transmita por heces y secreciones salivares.⁵⁷ Todo estos estudios demuestran la tremenda capacidad que poseen lo retrovirus por infectar más de un tipo de células y sobretodo una diversidad de mecanismos de transmisión.

Paralelamente, los estudios realizados en humanos han comenzado a demostrar que el virus de la HIV posee una biología muy semejante a lo observado en animales. La infección por el virus del SIDA produce principalmente severa destrucción lítica selectiva de las células T (inmunodeficiencia), pero además son capaces de infectar células de la línea monocito/macrófago.⁵⁸ Durante la evolución de la enfermedad del SIDA se observan progresivamente infecciones del tracto digestivo, respiratorio y nervioso (SIDA demencial).⁵⁸ Algunas pacientes y sobre todo niños sidosos, muestran lesiones predominantes de tipo respiratorio (neumonías proliferativas linfoides) de tremenda semejanza al síndrome respiratorio (Maedi) del ovino.⁵⁸ Igualmente, los síntomas nerviosos del humano son al parecer productos de infiltraciones de macrófagos infectados al cerebro que conlleva a degeneraciones neuronales a consecuencia de liberación de productos inflamatorios. Este mecanismo es muy idéntico a lo observado en infecciones cerebrales por lentivirus ovino en cuadros degenerativos cerebrales (Visna).⁶⁰ De manera similar a lo reportado en algunos retrovirus en animales, se ha demostrado que el virus del SIDA se transmitiría, además de la vía sanguínea, a través de leche materna de madres infectadas a recién nacidos.⁵⁸ Finalmente, estudios a nivel molecular, demuestran que retrovirus aislados de animales poseen tremenda capacidad de mutar genéticamente de manera muy semejante al virus del SIDA.⁶¹ Esta gran variabilidad antigénica se observa principalmente en el virus productor de la anemia infecciosa equina, en donde la constante mutación hace que los animales infectados padezcan de anemias cíclicas a consecuencia de periódicas reapariciones de cepas variantes en el animal infectado.⁶¹

Por otro lado, en el afán de esclarecer el foco de origen del virus productor del SIDA en humanos, se han intensificado los estudios sobre retrovirus en animales de vida silvestre, principalmente primates no humanos.⁶² Virus molecularmente relacionados y de biología semejante al HIV fueron inicialmente aislados en macacos asiáticos criados en cautiverio padeciendo de leucemias/linfomas (lentivirus simios).^{62,63} Posteriormente similares aislamientos fueron reportados en monos verdes africanos, mangabeys y macacos asiáticos, a pesar de que el 30% de los monos verdes africanos procedentes del Africa central son portadores positivos la infección al parecer no están asociados a cuadros de enfermedad

alguna.⁶⁴ La investigación del virus en monos demostró la existencia de cepas de tremenda semejanza genética a virus del HIV aislado del Africa central (HIV-2). Tales datos permitían deducir que el virus simio es el más cercano al virus humano y especular sobre el posible foco de origen del virus del SIDA.⁶⁵ Los retrovirus de los simios, al igual que el humano, muestran una gran variabilidad genética, pero evidencian diferente comportamiento evolutivo. Las cepas que no producen enfermedad en monos de origen africano producen cuadros de inmunodeficiencias en monos macacos asiáticos mantenidos en cautiverio.⁶⁵ Se desconoce la respuesta a esta aparente ambivalencia pero se especula que esta sea producto de experiencia evolutiva genética. Los monos africanos al parecer han evolucionado con el virus simio hacia una coexistencia no patógena, produciendo en cambio cuadros de SIDA en monos asiáticos. En este esquema, no es difícil imaginar que ciertas mutaciones genéticas habrían producido primero una variante en la naturaleza con capacidad de infectar al humano y que a través de continuos y altos pasajes entre poblaciones humanas producir otra variante de gran capacidad patogénica que bien explicaría la aparición de la pandemia del siglo.⁶⁶

Una gran variedad de animales domésticos, animales de laboratorio y silvestres son susceptibles a infecciones por retrovirus. Las infecciones son de carácter crónico y las lesiones y/o enfermedades producto de estas infecciones varían tremendamente. En algunas especies de animales el virus convive en armonía produciendo lesiones insignificantes y en muchos otros son causas de lesiones degenerativas, emaciantes, tumorales ó inmunosupresivas severas similares al SIDA descrita en humanos. Al demostrar que los humanos son susceptibles a padecer infecciones retrovirales se produjo un interés inusitado en la retrovirología que conllevó al redescubrimiento de estudios pioneros, al reconocimiento científico a algunos investigadores, y al resurgimiento del interés en el estudio de enfermedades similares en muchas especies de animales. Son muchos los logros obtenidos durante este período, pero los conocimientos sobre la pato-biología retroviral ha permitido entender que el virus utiliza preferentemente células del sistema inmunitario, y que la habilidad de ciertos oncornavirus radica en genes específicos denominados oncogenes. Por otro lado, el descubrimiento de estos oncogenes ha permitido identificar a genes similares encargados de controlar armoniosamente el desarrollo, proliferación y diferenciación celular (protoncogenes), pero principalmente que ciertas mutaciones en estos genes pueden desencadenar en procesos neoplásicos. Quedan muchas fases por aclararse para el total entendimiento de la biología retroviral, pero los progresos sobre el conocimiento de la patología molecular propiciara desarrollar la tan ansiada vacuna que ayude a controlar infecciones retrovirales en el hombre y animales.

LITERATURA CITADA

1. Rous PA. Transmissible avian neoplasm: sarcoma of the common fowl. **J Exp Med.** 1910; 12: 696-705.
2. Gross L, Dreyfuss Y. How is the mouse leukemia virus transmitted from host to host under natural conditions? In: Carcinogenesis. A broad critique. 20th Anu Symp on fundamental cancer research. Baltimore: Willian and Wilkin. 1967: 9-21.
3. Weiss R, Teich N, Varmus H, et al. RNA tumor viruses. 2nd ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory. 1984:
4. Mitchell DT. Investigation into jaagsiekte or chronic catharral pneumonia of sheep, 3rd and 4th reports. Union of S Africa Depart of Agric Report. 1915; 3: 585-614.
5. Tustin RC. Ovine jaagsiekte. **J South Af rican Vet Med Assoc.** 1969; 1: 3-23.
6. Sigurdsson B. Maedi, a slow progressive pneumonia of sheep: an epizootological and a pathological study. **Brit Vet J.** 1954; 110: 255-270
7. Jarret WFM, Crawford EM, Martin, WB, et al. Leukaemia in the cat. A virus-like particles associated with leukaemia (Oymphosarcoma). **Nature** 1964; 202: 567-568.

8. Marsh H. Progressive pneumonia in sheep. **JAVMA** 1923; 62: 458-473.
9. Wandera. JH. Sheep pulmonary adenomatosis (Qaagsiekte). **Adv Vet Sci.** 1971; 15: 151-183.
10. Martin WB, Scott FM, Sharp JM, et al. Experimental production of sheep pulmonary adenomatosis (Qaagsiekte). **Nature** 1976; 264: 183-185.
11. Cuba CA. La poliadenomatosis pulmonar del carnero. **Bol Esc Ciencia Vet.** 1945; 1: 27-60,
12. Kennedy RC, Eklund CM, Lopez C, et al. Isolation of a virus from the lung of Montana sheep affected with progressive pneumonia. **Virology**. 1968; 35: 483-484.
13. Temin HM y Mizutani S. RNA directed DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. **Nature** 1970; 226: 1211-1213.
14. Van Der Maaten MJ, Boothe AD, Seger CL. Isolation of a virus from cattle with persistent lymphocytosis. **J Natl Cancer Inst.** 1972; 49: 1649-1657.
15. Cheevers WP and McGuire TC. Equine infectious anemia virus: immunopathogenesis and persistence. **Rev Infect Dis.** 1985; 7: 83-88.
16. Crawford TB, Adams DS, Cheevers WP, Cork LC. Chronic arthritis in goats caused by a retrovirus. **Science** 1980; 207: 997-999.
17. Chopra HC y Mason MM. A new virus in a spontaneous mammary tumour of a rhesus monkey. **Cancer Res.** 1970; 30: 2081-2086.
18. Fine DL, Landon JC, Pienta RJ, et al. Responses of infant rhesus monkey to inoculation with Mason-Pfizer monkey virus materials. **J Natl Cancer Inst.** 1975; 54: 651-660.
19. Bryant ML, Gardner MB, Marx PA, et al. Immunodeficiency in rhesus monkeys associated with the original Mason-Pfizer monkey virus. **J Natl Cancer Inst.** 1986; 77: 957-965.
20. Daniel MD, King NW, Letvin NL, et al. A new type D retrovirus isolated from macaques with an immunodeficiency syndrome. **Science** 1984; 228: 1201-1204.
21. Bishop JM. Viral oncogenes. **Cell.** 1985; 42: 23: 38.
22. Varmus HE. Viruses, genes, and cancer. 1. The discovery of cellular oncogenes and their role in neoplasia. **Cancer** 1985; 55: 2324-2338.
23. Cremer KJ, Gruber J. Animal models of retrovirus-associated malignancies. **Vet Pathol.** 1992; 29: 572-578.
24. Klein G. The approaching era of the tumor suppressor genes. **Science** 1987; 238: 1539-1544.
25. Harris H. Malignant tumours generated by recessive mutations. **Nature** 1986; 323: 282-283.
26. Marx J. Viruses yield clues to gene regulation. **Science** 1984; 225: 1008-1009.
27. Bishop JM. The molecular genetics of cancer. **Science** 1987; 235: 305-3011.
28. Ferrer JF. Bovine lymphosarcoma. **Adv Vet Sci Comp Med.** 1980; 24: 1-68.
29. Burny A, Bex F, Chantreene H, Cleuter Y, et al. Bovine leukemia virus involvement in enzootic bovine leukosis. **Adv Cancer Res.** 1978; 28: 251-310.

30. Rosen CA, Sodroski JG, Kettman R, et al. Trans activation of the bovine leukemia virus long terminal repeat in BLV-infected cells. **Science** 1984; 227: 320-322.
31. Hardy WD, Jr. Feline retroviruses. **Adv Viral Oncolgy** 1985; 5: 1-34.
32. Sarma PS, Log T. Subgroup classification of feline and sarcoma viruses by viral interference and neutralization test. **Virol.** 1973; 54: 160-169.
33. Stewart MA, Warnock M, Wheeler A, et al. Nucleotide sequences of a feline leukemia virus subgroup A envelope gene and long terminal repeat and evidence for the recombinational origin of subgroup B viruses. **J Virol.** 1986; 58: 825-834.
34. Overbough J, Donahue PR, Quackenbush SL, et al. Molecular cloning of a feline leukemia virus that induces fatal immunodeficiency disease in cats. **Science** 1988; 239: 906-910.
35. Neil JC, Hughes D, McFarlane R, et al. Transduction and rearrangement of the myc gene by feline leukemia virus in naturally occurring T-cell leukaemias. **Nature** 1984; 308: 814820.
36. López DM. Humoral and cellular immune responses to mouse mammary tumor virus (MMTV) in experimental animal models (review). **Anticancer Res.** 1984; 4: 305-312.
37. Coffin JM. Superantigens and endogenous retroviruses: A confluence of puzzles. **Science** 1992; 255: 411-413.
38. Tsubura A, Inaba M, Imai S, et al. Intervention of T-cell in transportation of mouse mammary tumor virus (milk factor) to mammary gland in vivo. **Cancer Res.** 1980; 48: 6555-6559.
39. Acha-Orbea H and Palmer E. Mls-a retrovirusexploits the immune system. **Immunol Today** 1991; 12: 356-361.
40. Johnson HM, Russell JK, Pontzer CH. Superantigens in human disease. **Scientific amer.** 1992; 267: 42-73.
41. Sharp JM. Sheep pulmonary adenomatosis: a contagious tumor and its cause. **Cancer Survey** 1987; 6: 73-83.
42. Rosadio RH, Lairmore MD, Russell HI, DeMartini JC. Retrovirus associated ovine pulmonary carcinoma (sheep pulmonary adenomatosis) and lymphoid interstitial pneumonia. **Vet Pathol.** 1988; 25: 475-483.
43. De las Heras M, Sharp JM, Garcia de jalon JA y Dewar P. Enzootic nasal tumour of goats: demonstration of a type Drelated retrovirus in nasal fluids and tumours. **J Gral Virol.** 1991; 72: 2533-2535.
44. Cuba CA. La poliadenomatosis pulmonar del carnero. **Bol Esc Ciencia Vet.** 1945; 1: 27-60.
45. DeMartini JC, Rosadio RH, Lairmore MD. The etiology and pathogenesis of ovine pulmonary carcinoma (sheep pulmonary adenomatosis). **Vet Microbiol.** 1988; 17: 219-236.
46. De las Heras M, Garcia de Jalon JA, Balagnern MD et al. Retrovirus-like particles in enzootic intranasal tumor in spanish goats. **Vet Rec.** 1988; 123: 135.
47. Rosadio R, Lairmore MD, Russell HI and Demartini JC. Retrovirus-associated ovine pulmonary carcinoma (sheep pulmonary adenomatosis) and lymphoid interstitial pneumonia. 1. Lesion development and age susceptibility. **Vet Pathol.** 1988; 25: 475-483.
48. Rosadio R and Sharp JM. Leukocyte frequency alterations in sheep with naturally and experimentally induced lung cancer. **Med Vet.** 1992; 9: 49-51.

49. Gallo RC, Blattner WC, Reitz MS. HTLV: The virus of adult T-cell leukaemia virus in Japan and elsewhere. **Lancet** 1982; 1: 683-685.
50. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Vézinet Brun F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science** 1983; 220: 868-871.
51. Gallo RC, Sarin PS, Kalyanaraman VS, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science** 1983; 220: 865-868.
52. Desrosiers R, Letvin NL. Animal models for acquired immunodeficiency syndrome. **Rev Infect Dis.** 1987, 9: 438-435.
53. Haase AT. The slow infection caused by visna virus. **Curr Topic Microbiol Imm Virol.** 1975; 72: 101-156.
54. Haase AT. Pathogenesis of lentivirus infections. **Nature** 1986; 322: 130-136.
55. Narayan O, Cork LC. I-Amfiviral diseases of sheep and goats: Chronic pneumonia leukoencephalomyelitis and arthritis. **Rev Infect Dis.** 1985; 7: 89-98
56. Evermann JF, DiGiacomo RF, Ferrer JF. Transmission of bovine leukosis virus by blood inoculation. **Am J Vet Res.** 1986; 47: 1885-1888.
57. Pacitti AM, Jarret O, Hav D. Transmission of feline leukaemia virus in the milk of a non-viraemic cat. **Vet Rec.** 1986; 118:381-384.
58. Gartner S, Markovits P, Markovits DM, et al. The role of mononuclear phagocytes in HTLV-III/ LAV infection. **Science** 1986; 233: 215-219.
59. Lairmore MD, Rosadio, RH, Demartini JC. Ovine lentivirus lymphoid interstitial pneumonia: rapid induction in neonatal lambs. **Amer J Pathol.** 1986; 125: 173-181.
60. Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM, et al. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. **Science** 1986; 233: 1089-1093.
61. Clements J E, Govin SL, Montelaro RC et al. Antigenic variation in lentiviral diseases. **Annu Rev Immunol.** 1988; 6: 139-159.
62. King NW. Simian models of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): A review. **Vet Pathol.** 1986; 23: 345-353
63. Kanki PJ, Alrov J, Essex M. Isolation of Tlymphotropic retrovirus related to HTLV-III/LAV from wild caught green monkey. **Science** 1985; 230: 951-954
64. Kestler HW, Li Y, Naidu YM, et al. Comparison of simian immunodeficiency virus isolates. **Nature** 1988; 331: 619-622.
65. Benveniste RE, Larrv OA, Tsai Ch, et al. Isolation of a lentivirus from a macaque with lymphoma: comparison with HTLV-III/ LAV and other lentiviruses. **J. Virol.** 1986, 60: 483-490.
66. Fox CH. Possible origins of AIDS. **Science** 1992; 256: 1259-1260.

CARTAS AL DIRECTOR - EDITOR

La Revista de Investigaciones Pecuarias da la bienvenida a correspondencias que discrepen o aclaren, con o el texto publicado; utilizando nuestras normas para autores impresa en la retira de la cubierta.

[◀ Regresar](#)

