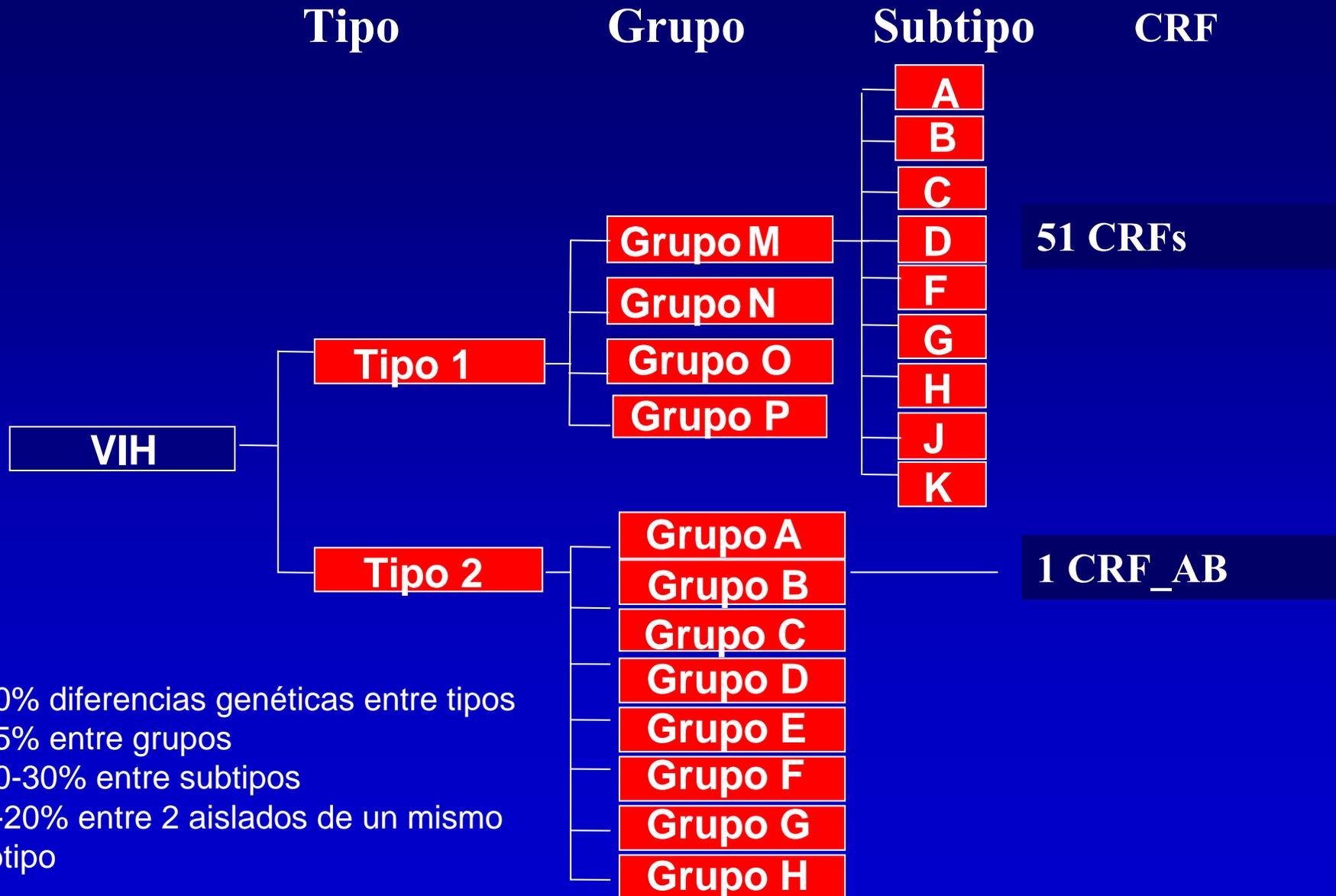


VIH-2 y HTLV

Ana Treviño

Laboratorio de Biología Molecular
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Carlos III, Madrid
Febrero 2012

Clasificación VIH



Origen VIH-2

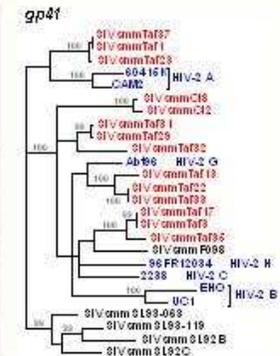
Sooty mangabey
(*Cercocebus atys*)



Multiple origins of HIV-2

Each group of HIV-2 due to a separate cross-species transmission = 7 transmissions

Two epidemic groups of HIV-2 (A and B) most closely related to SIVsmm from the Tai Forest



DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DEL VIH-2



Resto del mundo: baja prevalencia

Historia Natural VIH-2

- VIH-2 menos patogénico que VIH-1
- Periodo de latencia asintomático mucho mayor
- Muy común CD4 estables muchos años
- Mortalidad: 2/3 menor que para VIH-1
- Menor CV y/o mejor control inmune de la infección (vpx)
- Cuando se establece SIDA similar al VIH-1

MARCADORES DE SEGUIMIENTO

Carga viral VIH-2

- Buen marcador de progresión de enfermedad
- No técnicas comerciales validadas
- Laboratorios de referencias PCR caseras: diferencias entre laboratorios

Damond et al. J Clin Microbiol 2008; 46: 2088-91

- En la práctica la carga viral es detectable en sólo el 8% de los pacientes con CD4>500 pero se detecta en 62% de pac con CD4<300 Smith et al. J Infect 2001; 42: 126-33

Recuento de CD4

- Se correlaciona con la carga viral
- En individuos con CV indetectable el recuento de CD4 se debe usar como marcador de progresión y para evaluar respuesta a tratamiento
- Menor recuperacion de CD4 en respuesta a TAR Matheron et al. AIDS 2006

Tratamiento y Resistencias VIH-2

	Polimorfismos naturales en VIH-2 asociados con resistencia en VIH-1	Impacto	Mutaciones de resistencia primarias
ITIAN	T69N, V75I, K219E	Sensible	K65R, Q151M, M184V TAMs poco frecuentes
ITINAN	Y181I/V, Y188L, G190A	Resistencia natural a NVP, EFV y ETR	---
IP	L10V/I, V32I, M36I, M46I, I47V, Q58E, A71V/I, G73A, V82I y L89I/V	Resistencia natural a APV y FPV ¹ Posible actividad residual a TPV ²	V47A, I54M, I82F, L90M, L99F
IF	N42Q y N43Q	Resistencia natural a T20	---
INI	L74I	Sensible a RAL y EVG ³	Q148K/R, N155H
Antagonistas de CCR5	Cepas con tropismo distinto de R5	Se ha demostrado actividad en aislados R5	Determinantes genotípicos asociados a tropismo X4 ⁴ : Carga neta V3 > 6; L18Z; V19K/R; Ins 244

1. Witvrouw et al. Antivir Ther 2004; 9(1): 57-65; 2. Parkin N, et al. Antivir Ther 2004; 9: 3-12; 3. Roquebert B et al. J Antimicrob Chemother 2008; 62: 914-20; 4. Visseaux et al. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 137-9

Antagonistas de CCR5

- Número elevado de correceptores *in vitro*
- Solo un estudio *in vitro* y 2 casos publicados de una posible actividad *in vivo*
- No existe ninguna herramienta genotípica que prediga el tropismo en VIH-2

Poster #671



Molecular Determinants of HIV-2 R5 – X4 Tropism in the V3 Loop: Development of a New Genotypic Tool

Benoît Visseaux^{1,2}, Margarita Hurtado-Nedelec³, Charlotte Charpentier^{1,2}, Gilles Collin^{1,2}, Alexandre Storto^{1,2}, Sophie Matheron^{2,4}, Lucile Larrouy^{1,2}, Florence Damond^{1,2}, Françoise Brun-Vézinet^{1,2}, Diane Descamps^{1,2} and the ANRS CO 05 HIV-2 Cohort

1- Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Bichat-Claude Bernard, Laboratoire de Virologie, Paris, France; 2- EA 4409 Paris-Diderot University, Paris 7, France; 3- AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Département d'Hématologie et Immunologie, Paris, France; 4- AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Paris, France

Mutations	p	Sensitivity (%)	Specificity (%)
L18Z	< 0,00001	100	100
V19K/R	< 0,00001	89	100
Insertion 24	< 0,00001	74	100
V3 global net charge	<0,00001	79	100

Visseaux et al. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 137-9

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents

October 14, 2011



Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

**The British HIV Association Guidelines for Antiretroviral Treatment of HIV-2
Positive Individuals**

July 2008

Yvonne Gilleece¹, Judith Breuer², David Hawkins³, Erasmus Smit⁴, Li Xu McCrae⁴,
David Chadwick⁵, Deenan Pillay⁶, Jane Anderson² and Nicola Smith³.

Gilleece Y, et al. HIV Med 2010; 11: 611-9.

HIV-2 resistance in Spain

RT (n = 24)		PR (n = 24)		INT (n = 3)	
Major changes	Minor changes	Major changes	Minor changes	Major changes	Minor changes
K65R (3, 13%)	-	V47A (2, 8%)	K7R (1), V10I (1) V71I (1)	N155H (2, 67%)	E92Q (1), T97A (1), A153G (1), S163G/D (2)
Q151M (6, 25%)	V111I (4), F214L (3)	I54M (1, 4%)	V71I		
M184V (12, 50%)	V111I (5), F214L (2)	I82F (1, 4%)	-		
K65R+Q151M (1, 4%)	A62V, V111I	L90M (3, 13%)	V10I (1) V71I (2)		
M184V+D67N (1, 4%)	A62V	L99F (5, 21%)	K7R (3), V33I (2), V71I (2)		
K65R+Q151M+M184V+K70R (1, 4%)	A62V, V111I	V47A+L90M (1, 4%)	V33I, V62A, V71I		
		V47A+L99F (1, 4%)	V33I, V62A, V71I		
		I54M+L90M+L99F (1, 4%)	V71I		
		I54M+I82F+L90M (2, 8%)	K7R (1), V10I (2), T56V (2), V71I (2)		

VIH-2 en España: Diciembre 2011

N = 257

Media de edad rango (años): 41 (0 - 83)

Sexo: Varones: 170 (66%) Mujeres: 84 (32%) Desconocido: 3

Origen: España: 44 (17%) África Subsahariana: 187 (73%)
Portugal: 7 (3%) Francia: 1
R. Dominicana: 1 Costa Rica: 1
Brasil: 1 India: 1
Marruecos: 1 Desconocido: 13 (5%)

Ruta infección: HTSEX: 170 (66%) HMSEX: 13 (5%)
UDVP: 4 (2%) Transfusiones: 2
Vertical: 1 Desconocido: 67 (26%)

Coinfección VIH-1: 26 VIH-1 (10%)

Grupos: 74 A 8 B (3 Guinea Ecuatorial + 3 España + 1 Burkina Faso + 1 Senegal)

Familia *Retroviridae*

Genero	Ejemplo	Genoma
<i>Alpharetrovirus</i>	Avian leukemia virus	Simple
<i>Betaretrovirus</i>	Mouse mammary tumor virus	Simple
<i>Gammaretrovirus</i>	Murine leukemia virus Feline leukemia virus XMRV	Simple
<i>Deltaretrovirus</i>	HTLV STLV	Complex
<i>Epsilonretrovirus</i>	Wall-eyed sarcoma virus	Complex
<i>Lentivirus</i>	HIV SIV, FIV	Complex
<i>Spumavirus</i>	Human foamy virus	Complex

HTLV-1

- 1977: Brotes de ATLL en Japón
- 1980: Aislamiento de un retrovirus en un paciente con ATLL (HTLV)

Poiesz B et al. PNAS 1980; 77: 7415-9

- 1982: Se identifica otro HTLV (HTLV-2) en un paciente con tricoleucemia

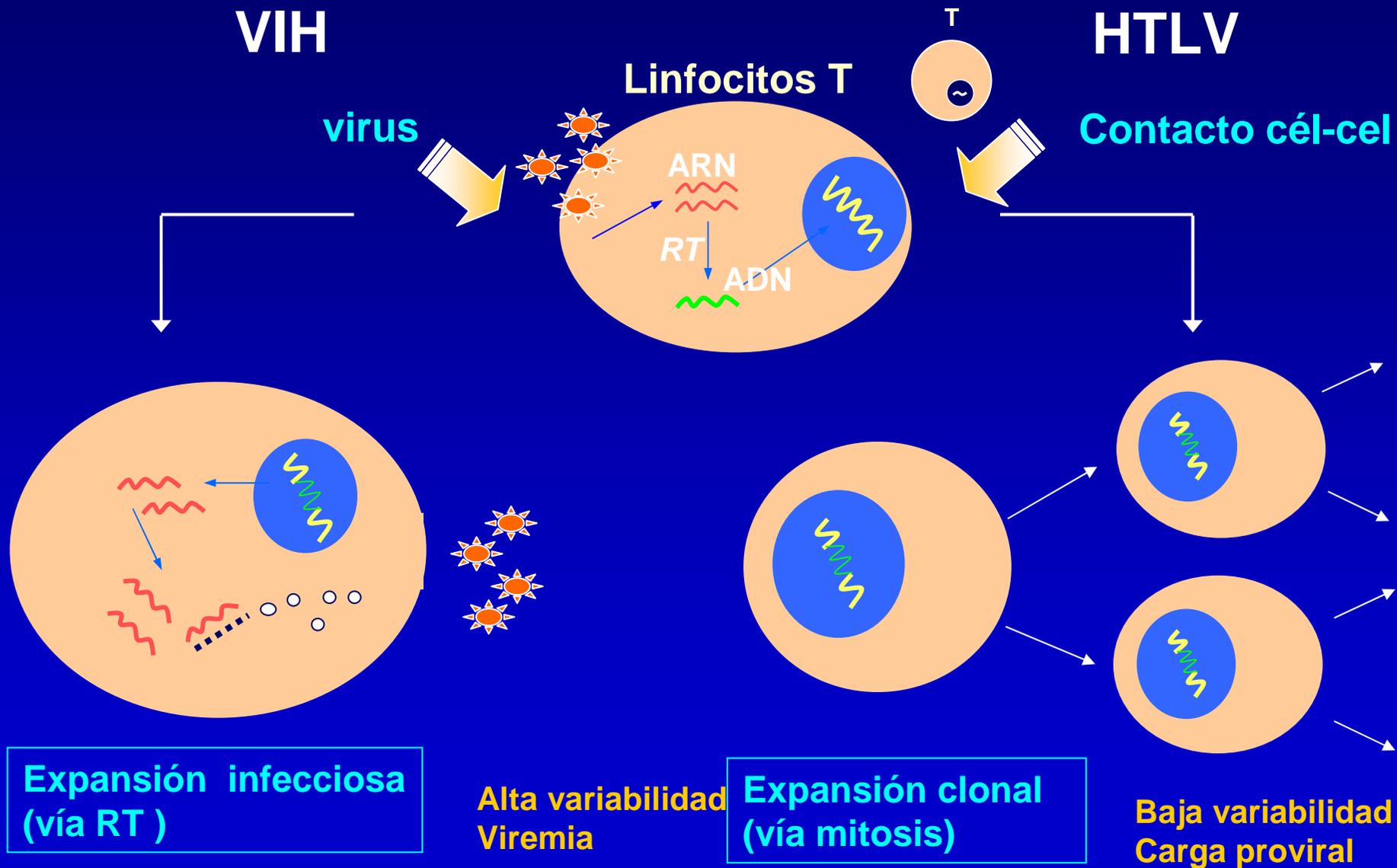
Kalyanaraman V et al. Science 1982; 218: 571-3

- 2005: Identificación de dos nuevos HTLVs: HTLV-3 y HTLV-4.

Calattini S et al. Retrovirology 2005; 2: 30

Wolfe N et al. PNAS 2005 ; 102: 7994-9

ESTRATEGIAS DE PROPAGACIÓN DE LA INFECCIÓN

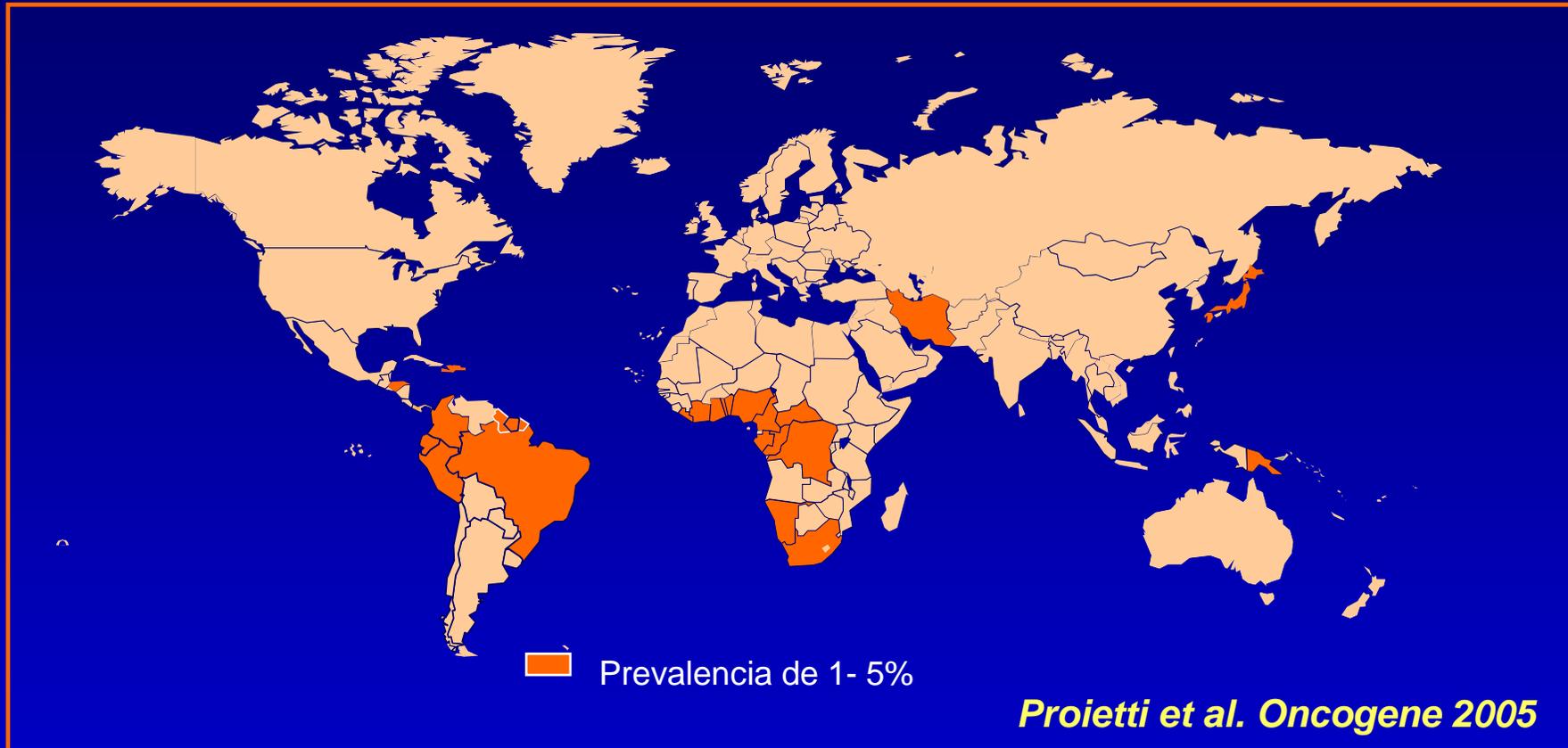


VIAS DE TRANSMISIÓN

➔ Altamente asociado a células

- Vertical: Principalmente por lactancia materna (18-30%)
- Contacto sexual
- Parenteral:
 - Transfusión sanguínea (40-60%)
 - Transplante de órganos
 - Por compartir agujas contaminadas

HTLV-1



- Leucemia o Linfoma de células T del adulto (ATLL)
- Paraparesia espástica tropical (PET)

Manns et al. Lancet 1999

HTLV-1 en España: Diciembre 2011

N = 199

Media Edad (años): 41 (4 - 78)

Sexo: Hombres: 76 (38%) Mujeres: 120 (60%) Desconocido: 3

Origen: España: 42 (21%) Inmigrantes: 152 (76%)
Latinoamérica: 114 (57%)
África: 30 (15%)
Alemania: 1
China: 1
Desconocido: 4 (2%)

Ruta infección: Sexual: HTSEX 75 (38%) HMSEX 3 (1,5%)
Parenteral: UDVP 12 (6%) Transfusión 6 (3%) Transplante 4 (2%)
Vertical: 15 (7,5%)
Desconocido: 84 (42%)

Coinfección VIH-1: 23 (11 UDVP)

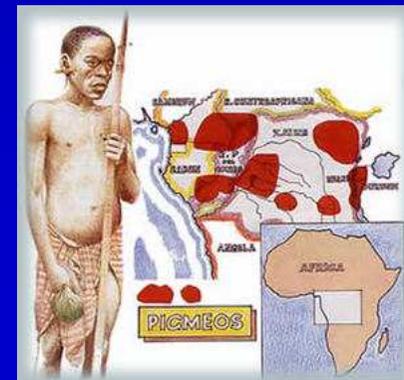
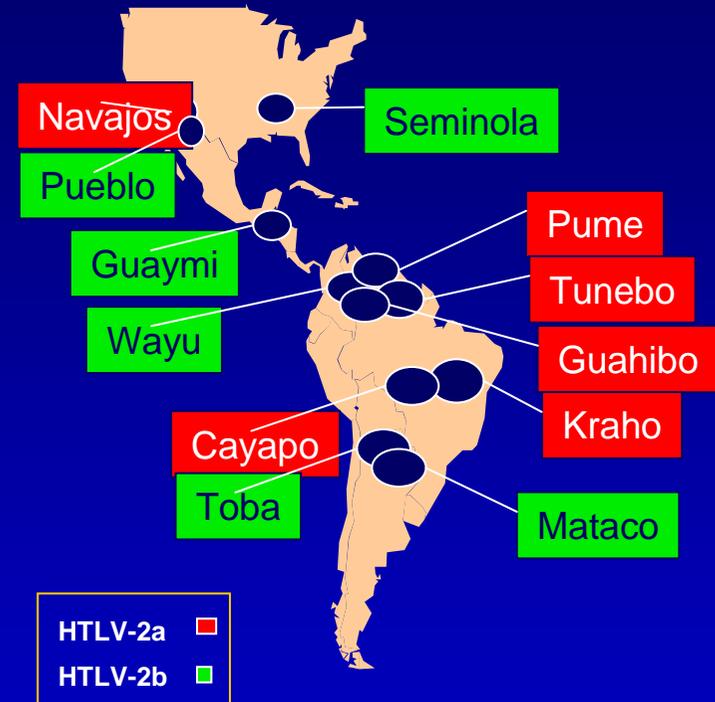
Clínica: HAM/TSP: 25

ATLL: 14

Strongyloides stercoralis : 2

HTLV-2

- No existen regiones endémicas
- Alta prevalencia en :
 - Tribus amerindias
 - Tribus de pigmeos (África Central)
- UDVPs: EEUU y Europa
- Escasa patología: virus en busca de enfermedad



HTLV-2 en España: Diciembre 2011

n = 743

Edad media: 34 años (15 – 72 años)

Sexo: 569 (76%) Hombres 117 (16%) Mujeres Desconocido 57 (7%)

Origen: 540 (72%) España 26 inmigrantes (3.5%)
13 Africa 10 Sudamérica
6 Europa Occidental 1 Arabia Saudí 1 Rusia
150 Desconocido

Ruta de infección: 588 (79%) UDVP 20 Heterosexual
2 Transfusiones 134 Desc

Coinfección VIH: 652 VIH-1 (88%) 1 VIH-2+

Clínica: 1 TSP 6 Neuropatía

PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR HTLV EN MUJERES EMBARAZADAS

- Principal mecanismo de contagio vertical del HTLV es a través de la lactancia materna
- CDC recomienda a madres HTLV-1 seropositivas evitar la lactancia materna
- Identificar madres portadoras es una de las principales medidas preventivas
- Europa no introducido en ningún país (prevalencia entre 0.02% en Alemania y 0.1 % en Francia)

Estudio embarazadas

12 Hospitales

Año 2006 y 2007

20.518 gestantes

Estudio embarazadas inmigrantes

12 Hospitales

Año 2009 y 2010

3.317 gestantes

ESTUDIO NACIONAL EMBARAZADAS

Años 2006-2007

País de Origen	Nº	HTLV-1+	HTLV-2+
España	18.266 (89%)	0	1**
América Central y del Sur	797 (3,9%)	2*	1***
América del Norte y otros países europeos	765 (3,7%)	0	0
Africa Magreb	431 (2,1%)	0	0
Africa Subsahariana	146 (0,7%)	0	0
Japón	2	0	0
Otros países asiáticos	67 (0,3%)	0	0
Australia	1	0	0
Desconocido	43 (0,2%)	0	0
Total	20.518	2 (0,01%)	2 (0,01%)

* 1 de Colombia y 1 de R. Dominicana
 ** 1 España UDVP, VIH-1+
 *** 1 de Bolivia

- Prevalencia global 0.02%
- Ningún caso HTLV-1 en españolas



No se justifica la introducción de un **cribado universal**

ESTUDIO EMBARAZADAS INMIGRANTES

Años 2009-2010

País de Origen	Nº	HTLV-1	HTLV-2	Prevalencia
América Central y del Sur	1.579 (47%)	5 ^a	0	0,3%
Europa del Este	606 (18%)	0	0	0%
África del Norte	507 (16%)	1 ^b	0	0,2%
África Subsahariana	316 (9%)	0	1 ^c	0,3%
Asia no endémicas	158 (5%)	0	0	0%
América del Norte y Europa Occidental	116 (3,5%)	0	0	0%
Japón, Irán y Australia	5	0	0	0%
Desconocido	50 (1,5%)	0	0	0%
Total	3.337	6 (0,17%)	1 (0,02%)	0,2%

a. 2 de R.
Dominicana; 1 de
Venezuela; 1 de
Brasil; 1 de
Ecuador
b. 1 de
Marruecos
c. 1 de Ghana

➤ Se recomienda **cribado selectivo** en embarazadas procedentes de zonas donde la infección por HTLV-1 es endémica (Africa y Latinoamérica)

Grupo Español de Estudio del VIH-2 y HTLV

