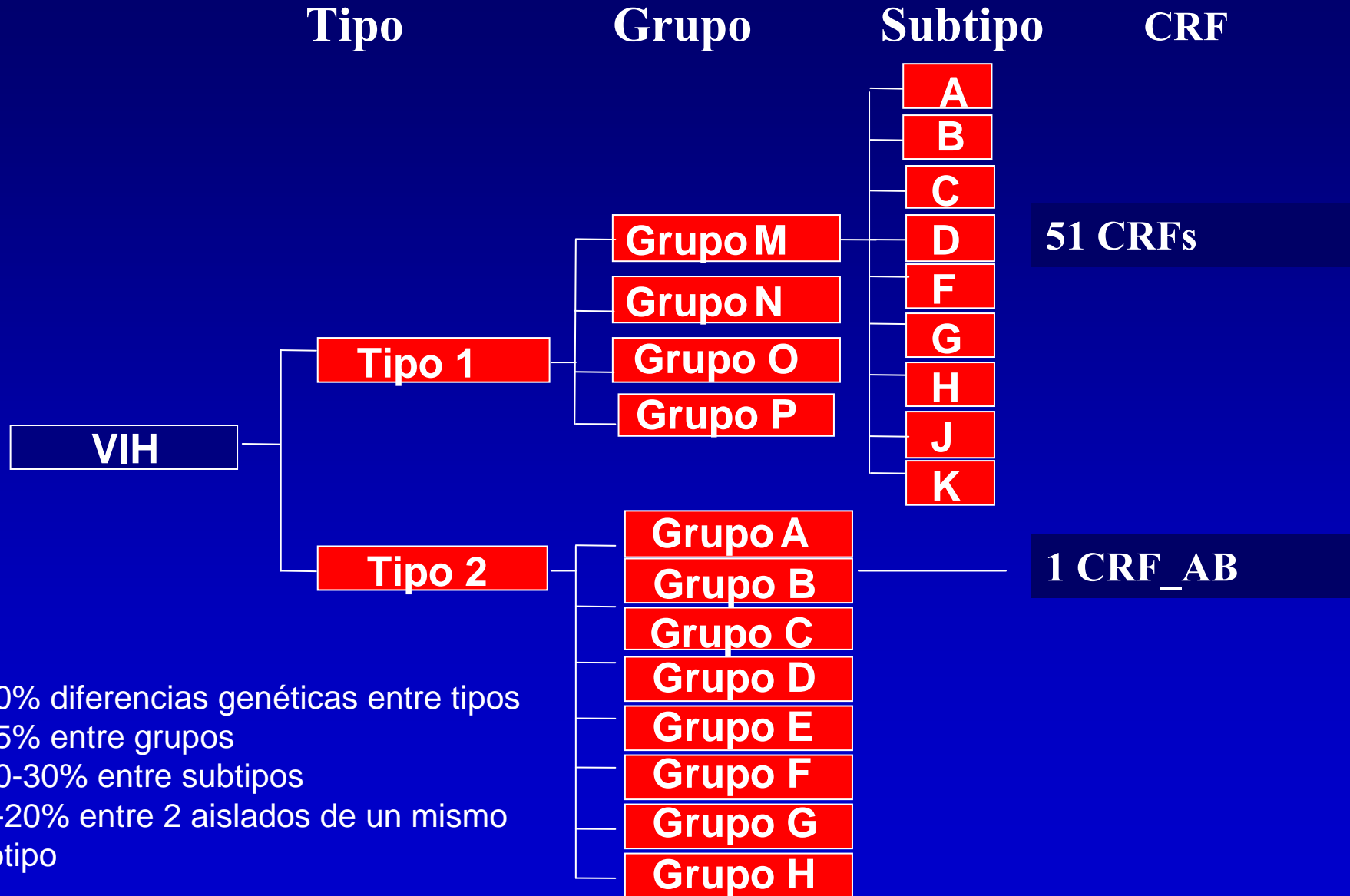


# VIH-2 y HTLV

Ana Treviño

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

# Clasificación VIH



# Origen VIH-2

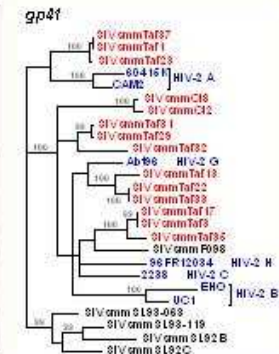
Sooty mangabey  
(*Cercocebus atys*)



## 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
<b>ITIAN</b>	T69N, V75I, K219E	Sensible	K65R, Q151M, M184V TAMs poco frecuentes
<b>ITINAN</b>	Y181I/V, Y188L, G190A	Resistencia natural a NVP, EFV y ETR	---
<b>IP</b>	L10V/I, V32I, M36I, M46I, I47V, Q58E, A71V/I, G73A, V82I y L89I/V	Resistencia natural a APV y FPV <sup>1</sup> Posible actividad residual a TPV <sup>2</sup>	V47A, I54M, I82F, L90M, L99F
<b>IF</b>	N42Q y N43Q	Resistencia natural a T20	---
<b>INI</b>	L74I	Sensible a RAL y EVG <sup>3</sup>	Q148K/R, N155H
<b>Antagonistas de CCR5</b>	Cepas con tropismo distinto de R5	Se ha demostrado actividad en aislados R5	Determinantes genotípicos asociados a tropismo X4 <sup>4</sup> : 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<sup>1,2</sup>, Margarita Hurtado-Nedelec<sup>3</sup>, Charlotte Charpentier<sup>1,2</sup>, Gilles Collin<sup>1,2</sup>, Alexandre Storto<sup>1,2</sup>, Sophie Matheron<sup>2,4</sup>, Lucile Larrouy<sup>1,2</sup>, Florence Damond<sup>1,2</sup>, Françoise Brun-Vézinet<sup>1,2</sup>, Diane Descamps<sup>1,2</sup> 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

<b>Mutations</b>	<b>p</b>	<b>Sensitivity (%)</b>	<b>Specificity (%)</b>
<b>L18Z</b>	< 0,00001	100	100
<b>V19K/R</b>	< 0,00001	89	100
<b>Insertion 24</b>	< 0,00001	74	100
<b>V3 global net charge</b>	<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 Gilleece<sup>1</sup>, Judith Breuer<sup>2</sup>, David Hawkins<sup>3</sup>, Erasmus Smit<sup>4</sup>, Li Xu McCrae<sup>4</sup>,  
David Chadwick<sup>5</sup>, Deenan Pillay<sup>6</sup>, Jane Anderson<sup>2</sup> and Nicola Smith<sup>3</sup>.

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
<b>K65R</b> (3, 13%)	-	<b>V47A</b> (2, 8%)	K7R (1), V10I (1) V71I (1)	<b>N155H</b> (2, 67%)	E92Q (1), T97A (1), A153G (1), S163G/D (2)
<b>Q151M</b> (6, 25%)	V111I (4), F214L (3)	<b>I54M</b> (1, 4%)	V71I		
<b>M184V</b> (12, 50%)	V111I (5), F214L (2)	<b>I82F</b> (1, 4%)	-		
<b>K65R+Q151M</b> (1, 4%)	A62V, V111I	<b>L90M</b> (3, 13%)	V10I (1) V71I (2)		
<b>M184V+D67N</b> (1, 4%)	A62V	<b>L99F</b> (5, 21%)	K7R (3), V33I (2), V71I (2)		
<b>K65R+Q151M+M184V+K70R</b> (1, 4%)	A62V, V111I	<b>V47A+L90M</b> (1, 4%)	V33I, V62A, V71I		
		<b>V47A+L99F</b> (1, 4%)	V33I, V62A, V71I		
		<b>I54M+L90M+L99F</b> (1, 4%)	V71I		
		<b>I54M+I82F+L90M</b> (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

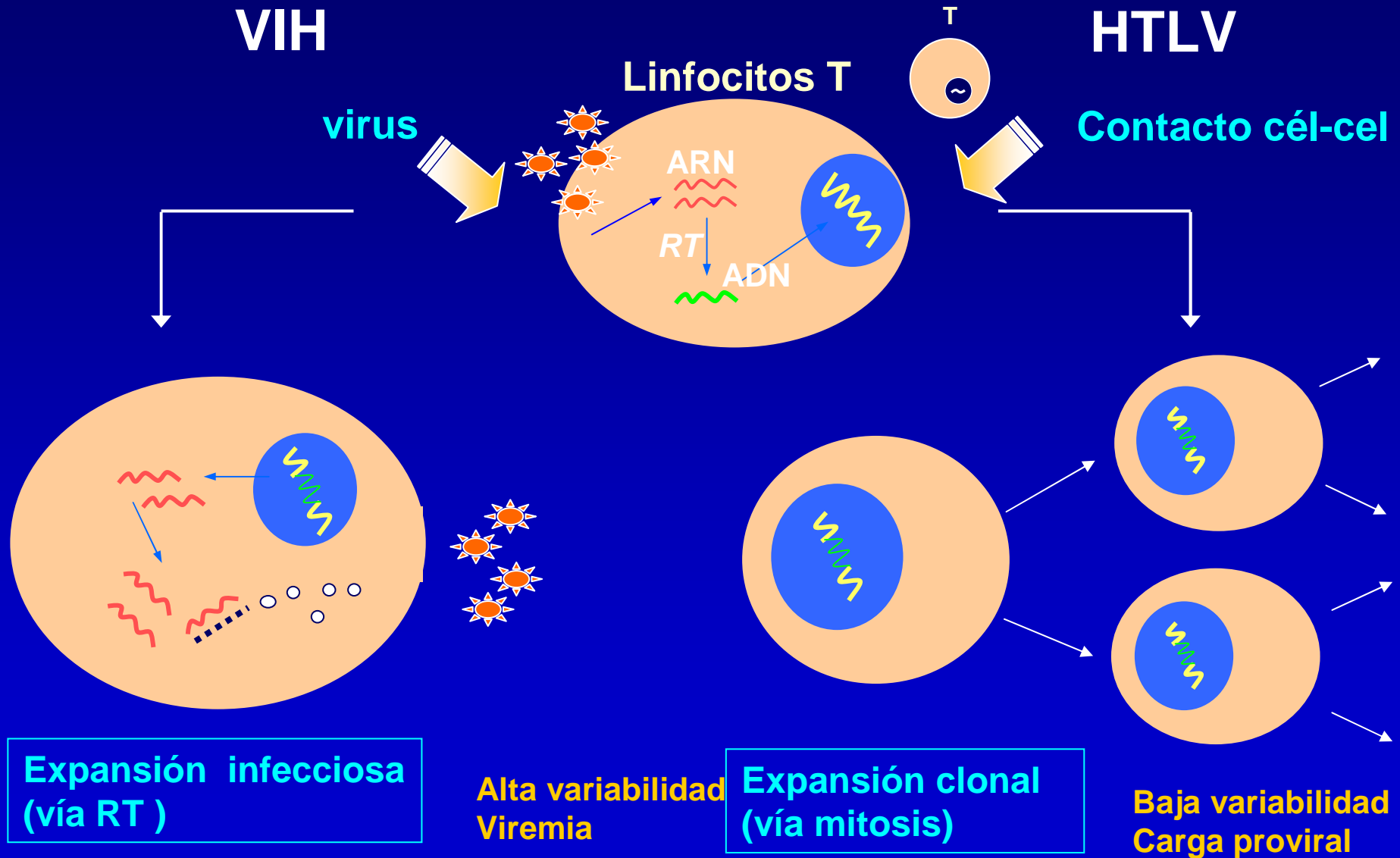
Kalyanaraman V et al. Science 1982; 218: 571-3

- 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

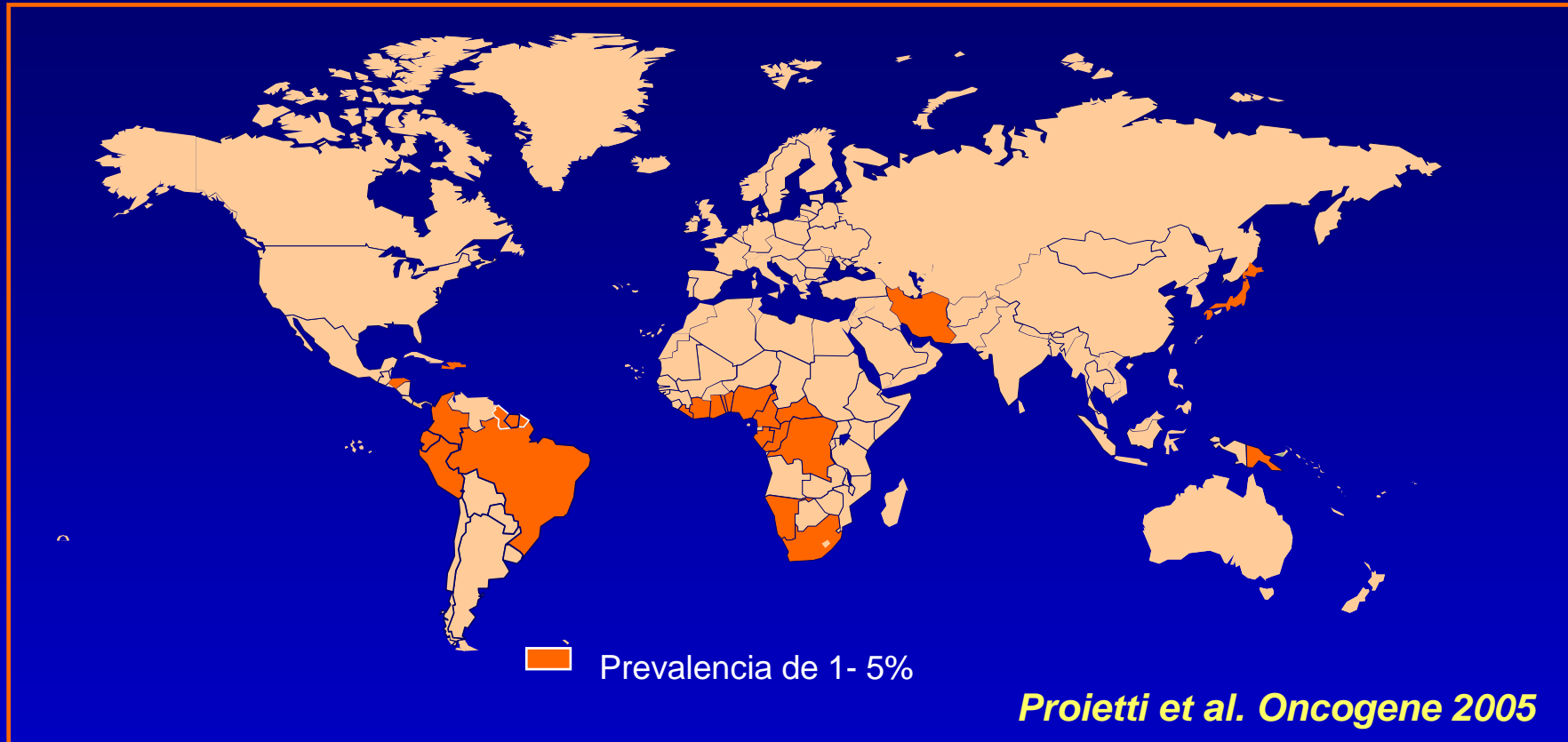


# VIAS DE TRANSMISIÓN

➔ 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)**

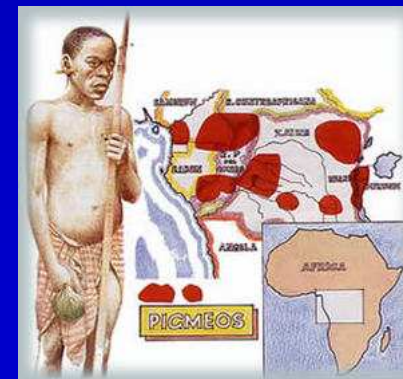
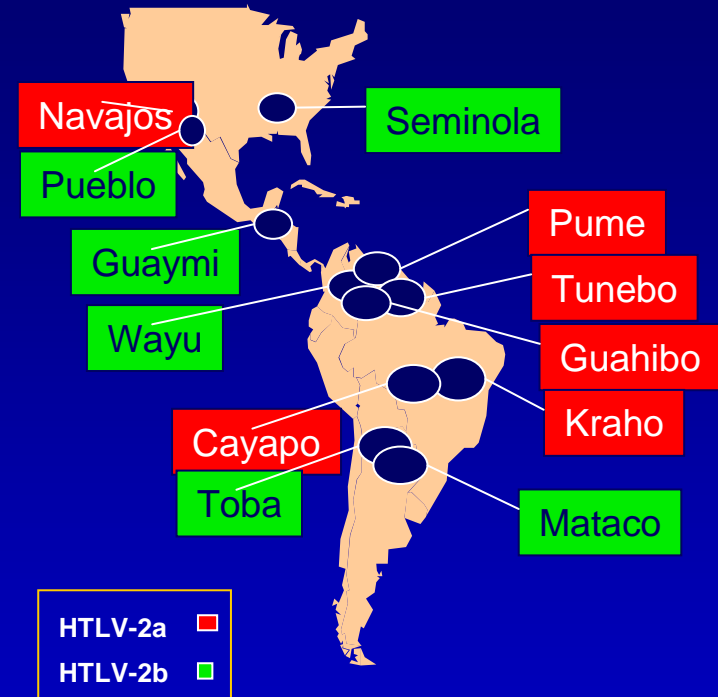
**Clínica: HAM/TSP: 25**

**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
<b>Total</b>	<b>20.518</b>	<b>2 (0,01%)</b>	<b>2 (0,01%)</b>

\* 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 <sup>a</sup>	0	0,3%
Europa del Este	606 (18%)	0	0	0%
África del Norte	507 (16%)	1 <sup>b</sup>	0	0,2%
África Subsahariana	316 (9%)	0	1 <sup>c</sup>	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%
<b>Total</b>	<b>3.337</b>	<b>6 (0,17%)</b>	<b>1 (0,02%)</b>	<b>0,2%</b>

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

