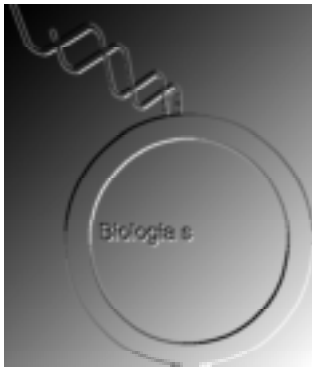


Vírus da Imunodeficiência Humana - Introdução histórica



J. Miguel Azevedo Pereira

Departamento de Microbiologia, Faculdade de Farmácia de Lisboa

Editado por Emília Arranhado, 25 de Outubro de 2000

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), como agente patogénico humano individualizado e caracterizado, tem uma história curta. O seu protagonismo como agente causal dum conjunto de manifestações clínicas e patológicas no homem, remonta a 1981 quando surgiram, na Califórnia^{1,2,3}, uma série de doentes com um conjunto de patologias pouco comuns. A principal notoriedade destas patologias advinha do facto de serem consequência de infecções por agentes que só extraordinariamente causavam manifestações clínicas assinaláveis na população em geral. O aparecimento de infecções devidas a *Pneumocystis carinii* ou a Citomegalovírus e *Toxoplasma gondii*, em associação frequente com linfomas e sarcoma de Kaposi, num grupo de indivíduos que epidemiologicamente tinham em comum o facto de serem homossexuais masculinos e/ou utilizadores de drogas intravenosas, despertou profunda curiosidade nos clínicos que os assistiram, e criou condições para a identificação e caracterização desta nova doença. A este conjunto de patologias, que tinha por base uma marcada inoperância do sistema imunológico dos indivíduos afectados, denominou-se Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA). A SIDA é a fase terminal da infecção pelo HIV a qual é caracterizada por um longo período assintomático cuja duração pode variar entre alguns meses e vários anos.

Estudos epidemiológicos subsequentes indicaram que o agente infeccioso causal desta síndrome seria transmitido durante as relações sexuais, através do sangue ou dos seus derivados, em consequência do uso de drogas intravenosas e verticalmente da mãe para o filho⁴. Este tipo de transmissão era coincidente com o verificado relativamente ao Vírus da Leucemia Linfocitária das Células T tipo 1 (HTLV-1, na sua denominação em inglês: Human T-Cell Leukemia Virus) que tinha sido isolado e caracterizado em 1980⁵, e que se provou ser o primeiro retrovírus claramente associado a uma situação patológica na espécie humana. Este facto epidemiológico, juntamente com os dados, já conhecidos na altura, apontando para o envolvimento de um outro retrovírus, com

características genéticas semelhantes ao HTLV-1, em casos de imunodeficiência e linfomas observados em gatos^a, fez levantar com mais ênfase a hipótese de se tratar dum retrovírus o agente etiológico da imunodeficiência subjacente à SIDA.

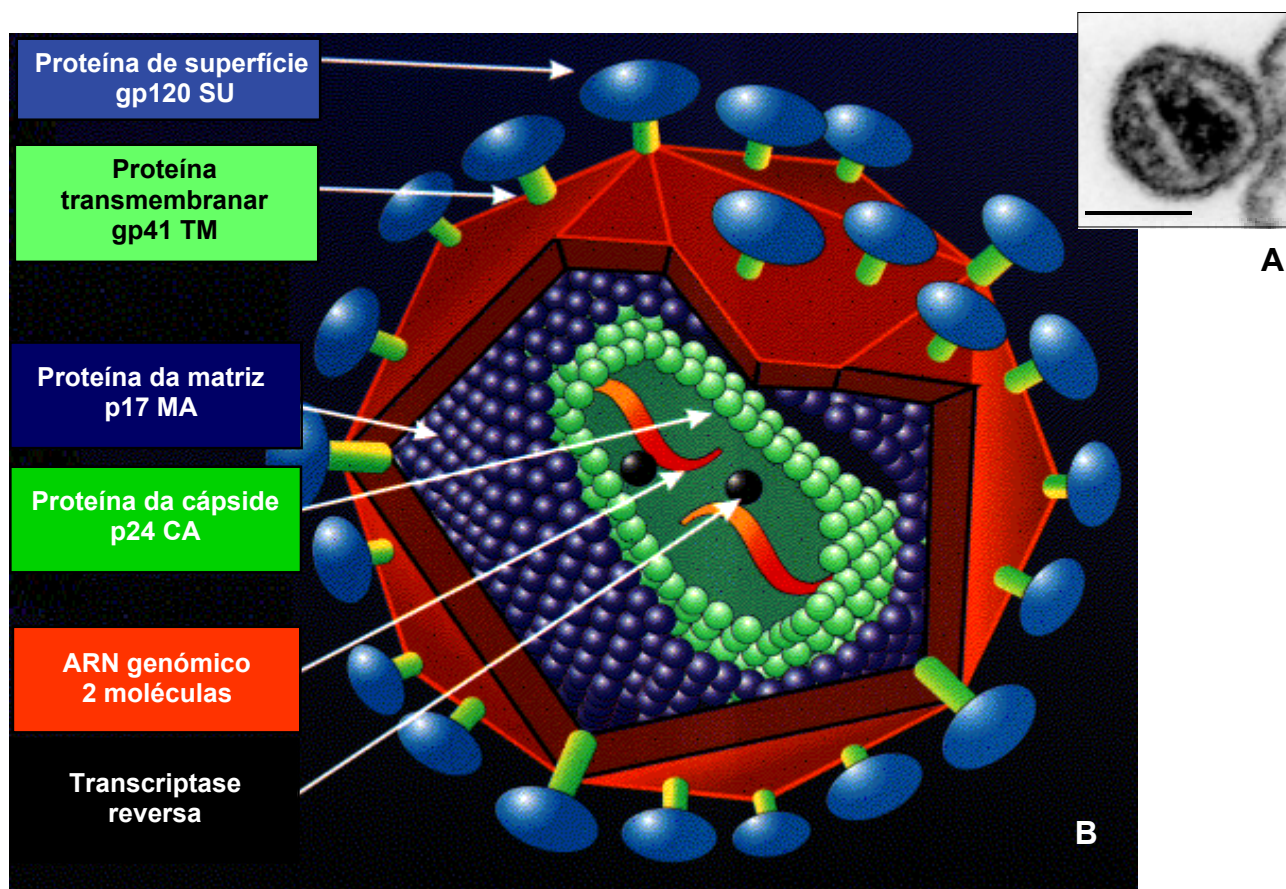


Figura 1- A- Microfotografia de uma partícula viral do HIV após purificação e concentração (barra 50 nm). **B-** Esquema da estrutura da partícula viral do HIV e localização das principais proteínas virais.

Dois anos mais tarde, em 1983, no Instituto Pasteur de Paris, um conjunto de investigadores liderados por L. Montagnier⁶, isolou um vírus a partir dum gânglio linfático proveniente dum doente com linfadenopatias generalizadas e baixo número de linfócitos CD4⁺^b. A razão para a escolha dum doente numa fase precoce da infecção sintomática, antes do aparecimento das infecções oportunistas que caracterizam a situação de SIDA, prendeu-se com o facto de, desta forma, se evitar o isolamento dum agente infeccioso que seria uma consequência e não a causa da imunodeficiência.

Os estudos feitos com este vírus, inicialmente denominado de Vírus Associado a Linfadenopatias^c mostraram tratar-se dum retrovírus que atingia altas taxas de replicação *in vitro*, e

^a O retrovírus aqui referido é o FIV: Feline Immunodeficiency Virus (Vírus da imunodeficiência dos felinos).

^b Manifestações clínicas e laboratoriais que geralmente precedem a situação clínica de SIDA propriamente dita.

^c LAV, da sua denominação em inglês: Linfadenopathy Associated Virus.

que tinha um tropismo para os linfócitos CD4⁺ destruindo-os em consequência do efeito citopático caracterizado pela formação de sincícios^a. Apesar das fortes evidências indicando poder ser este retrovírus o agente causal da imunodeficiência observada, a sua associação com a SIDA foi durante muito tempo posta em causa, mesmo após a identificação, por dois grupos independentes, de outros retrovírus similares^b a partir de doentes com SIDA, pertencentes a vários grupos epidemiologicamente diferentes e, inclusivamente, a partir de indivíduos assintomáticos^{7,8,9}.

Todos estes retrovírus tinham características biológicas comuns, nomeadamente:

- 1) serem facilmente cultivados *in vitro* em culturas de células mononucleadas do sangue periférico (CMSP);
- 2) terem tropismo particular para as células CD4⁺;
- 3) destruírem os linfócitos CD4⁺ em consequência da infecção.

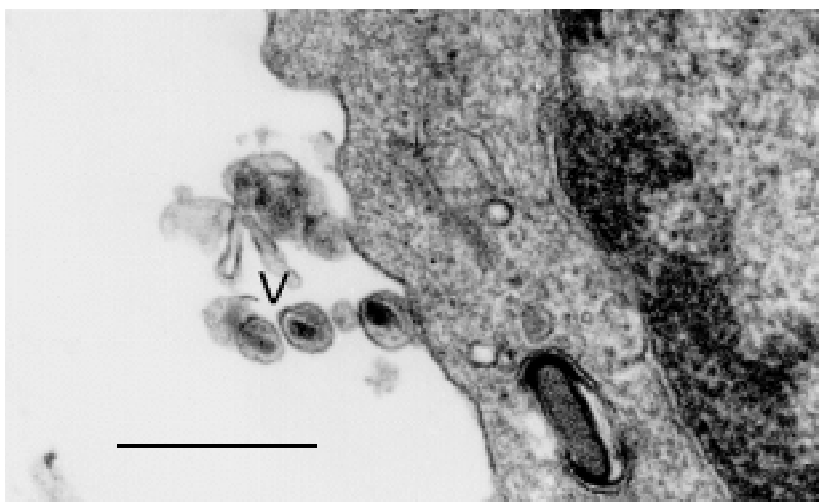


Figura 2- Interação do HIV-2 com um linfócito T. V - Partículas virais
Barra 0,5 µm.

Este conjunto de características biológicas observadas *in vitro*, juntamente com o tipo de manifestações clínicas a que estavam supostamente associados, distinguia-os claramente dos outros retrovírus humanos já entretanto isolados e que estavam associados a leucemias e linfomas: HTLV-I e HTLV-II.

O isolamento, em 1986¹⁰, por uma equipa dirigida por L. Montagnier, onde se integrava um conjunto de investigadores portugueses, de um outro retrovírus a partir dum doente da África Ocidental, veio definitivamente provar o envolvimento deste tipo de vírus como agentes causais da

^a Os sincícios - células gigantes multinucleadas – constituem um efeito citopático provocado por vários tipos de vírus entre os quais se conta o HIV.

^b Denominados HTLV-III e ARV. Actualmente constituem estirpes do Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (HIV-1) ou Human Immunodeficiency Virus type1 (HIV-1) na nomenclatura inglesa.

imunodeficiência característica da SIDA. Estes dois vírus (HIV-1 e HIV-2) têm características morfológicas e estruturais semelhantes, no entanto diferem entre si em cerca de 55% na sua sequência nucleotídica. Antigenicamente estes dois vírus são semelhantes, induzindo respostas imunológicas cruzadas para as proteínas estruturais codificadas pelos genes *gag* e *pol*. Relativamente às proteínas constituintes do invólucro viral (gene *env*), esta identidade antigénica não se verifica, em parte devido à extraordinária variabilidade genética característica deste gene.

Ambos os vírus pertencem à família *Retroviridae*, Género *Lentivírus*, Sub-Género dos *Lentivírus dos Primatas* (Tabela 1). Este Género engloba os vírus com capacidade citolítica, conduzindo à morte das células, Figura 3, que infectam e estão associados a doenças não neoplásicas, de evolução lenta e degenerativas.

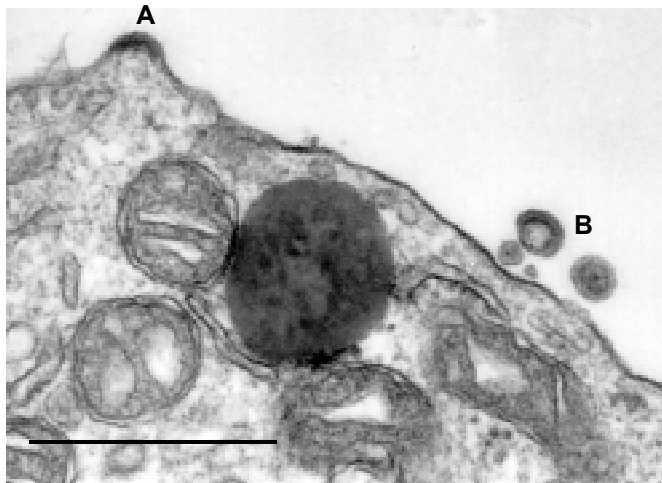


Figura 3- Microfotografia mostrando uma partícula viral do HIV-2 a sair da célula por gemulação (A). Notam-se ainda duas partículas virais recém-formadas, ainda imaturas (B). Barra 0,5µm.

O seu genoma é do tipo ARN de polaridade positiva e todos eles têm a propriedade única de se replicarem através duma ADN-polimerase ARN-dependente (transcriptase reversa^a) que se encontra associada às partículas virais.

^a A TR permite sintetizar uma cadeia de ADN complementar à do ARN genómico durante as primeiras fases do ciclo de replicação.

Tabela 1. Géneros e Sub-Géneros constituintes da família *Retroviridae*

Género	Sub-Género	Exemplos
Retrovírus dos mamíferos tipo B	-	Mouse Mammary Tumor Virus
Retrovírus dos mamíferos tipo C	Oncovírus reptilianos tipo C Vírus da reticuloendoteliase	Retrovirus Viperino Virus da Reticuloendoteliase
Retrovírus das aves tipo C	-	Avian Leukosis Virus
Retrovírus do tipo D	-	Mason-Pfizer Monkey Virus
Retrovírus BLV-HTLV	-	Bovine Leukemia Virus Human T-Lymphotropic Virus
Lentivírus	Lentivírus dos bovinos	Bovine Immunodeficiency Virus
	Lentivírus dos equídeos	Equine Infectious Anemia Virus
	Lentivírus dos felinos	Feline Immunodeficiency Virus
	Lentivírus dos ovinos/caprinos	Caprine Arthritis Encephalitis Virus Visna/Maedi Virus
	Lentivírus dos primatas	Human Immunodeficiency Virus type 1 Human Immunodeficiency Virus type 2 Simian Immunodeficiency Virus
Spumavírus	-	Human Spumavirus

O que é o sistema imunitário?

O sistema imunitário actua em todo o organismo defendendo-o dos microorganismos (bactérias, vírus, parasitas e fungos) capazes de causarem infecções, ou impedindo o desenvolvimento e proliferação de células malignas que podem conduzir à formação de neoplasias.

Deste sistema fazem parte os linfócitos (um tipo particular de glóbulos brancos), que se encontram em circulação no sangue periférico ou acumulados nos órgãos linfáticos: timo, gânglios linfáticos e baço.

Existem duas grandes famílias de linfócitos:

- Os linfócitos B que são responsáveis pela produção de anticorpos (produzidos especificamente para cada microorganismo e que conduzem à sua neutralização e destruição).
- Os linfócitos T que atacam directamente o microorganismo invasor. Dentro destes linfócitos T existe uma classe, denominada T4 (T CD4+ ou T-auxiliadores) que têm um papel de extrema importância no desencadear da resposta imunitária, e na coordenação dessa mesma resposta.

O HIV, ao infectar os linfócitos T CD4+, conduz assim à descoordenação do sistema imunitário e à sua progressiva inoperância, acabando por se estabelecer uma imunodeficiência. Em consequência dessa imunodeficiência o indivíduo infectado acaba por ficar vulnerável a toda a espécie de invasores microbianos e com menor capacidade de controlo das células neoplásicas. Surgem assim as infecções oportunistas e as neoplasias (linfomas, Sarcoma de Kaposi), características da SIDA, e que são os verdadeiros responsáveis pela morte do indivíduo infectado com o vírus da SIDA.

Agradecimentos:

Ao Dr. António P. Alves de Matos pela sua colaboração na execução dos estudos de Microscopia Electrónica do isolado primário HIV-2ALI, dos quais resultaram, entre outras, as figuras aqui apresentadas.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ **Centers for Disease Control.** Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men – New York and California. Morbid Mortal Weekly Rep 1981; 30: 305-8.
- ² **Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al.** Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med 1981; 305: 1425-31.
- ³ **Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, et al.** Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. N Engl J Med 1981; 305: 1439-44.
- ⁴ **Jones WK, Curran JW.** Epidemiology of AIDS and HIV infection in industrialized countries. In: Broder S, Merigan TC, Bolognesi D, eds. Textbook of AIDS medicine. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994: 91-108.
- ⁵ **Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC.** Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci U S A 1980; 77: 7415-9.
- ⁶ **Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al.** Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Science 1983; 220: 868-71.
- ⁷ **Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, Landis JA, Shimabukuro JM, Oshiro LS.** Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. Science 1985; 225: 840-2.
- ⁸ **Salahudin SZ, Markham PD, Popovic M, et al.** Isolation of infectious human T-cell leukemia/lymphotropic virus type III (HTLV-III) from patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS or AIDS-related complex (ARC) and from healthy carriers: a study of risk groups and tissue sources. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 5530-3.
- ⁹ **Gallo RC, Sarin PS, Gelmann, et al.** Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983; 220: 865-7.
- ¹⁰ **Clavel F, Guétard D, Brun-Vezinet F, et al.** Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science 1986; 233: 343-346.