

INFECTOLOGIA

PUEDEN LOS RETROVIRUS SER TRANSMITIDOS POR ARTROPODOS?

Victor Ml. Morales Matus*

SUMARY:

A bibliographic review about recent experiences in the field of retrovirus transmissibility is documented, with an initial general scope of retroid viruses and arthropods biological characteristics. Later, a discussion of facts and speculations relating the mechanical and biological transmissibility of these agents by arthropods are presented. Finally, a brief elaboration of concluison concerning the problem of AIDS and arthropods is mentioned, followed by an appropriate list of 30 primary works

INTRODUCCION:

Ningún grupo viral ha recibido mayor aporte de la investigación en los últimos años como los virus retroides o retrovirus. Esta situación

la han merecido no solo por su crucial e intempestiva implicación en la patología humana y animal, sino por su especialísimo comportamiento virus-huésped. En este último aspecto, se les considera como los agentes biomoleculares más "intimables" con la célula. Sus características biológicas son únicas, y entre ellas resaltan las siguientes: 1.- Amplia interactividad entre el agente y el huésped, desde infecciones completamente benignas como el caso de los virus endógenos (incorporados al genoma), hasta las infecciones exógenas adquiridas horizontalmente como el caso del VIH y los virus oncogénicos. 2.- La facilidad para servir de vectores o "acarreadores" en la línea germinal de un hospedero (tipo transposones) que ha constituido una fuerza sui generis en la evolución de los vertebrados. 3.- La habilidad de alterar rápidamente sus genomas vía mutación y recombinación, como respuesta a cambios celulares y exocelulares. 4.- La existencia de variadas cepas con diversos

*Laboratorio Clínico, Hospital Nacional de Geriatria

estilos biológicos y patogénicos, pese a que el grupo posee una morfología, organización genética y replicación similares. 5.- La capacidad de invadir y alterar la homeostasis molecular de las células hospederas, presentándose como oncogenes, implicados en el origen de muchos tipos de cáncer. Por otra parte, los artrópodos constituyen el phylum más abundante, ubicuo y exitoso que habita la tierra, de forma que se le puede hallar en casi todo ecotipo imaginable, superando el millón y medio de especies. Entre sus características sobresalientes, encontramos que poseen simetría bilateral, están segmentados en partes de análoga morfología y su cuerpo está externamente quitinizado a manera de exoesqueleto de variable grosor. Entre las clases más conocidas tenemos:

CLASE ARACHNIDA, a la que pertenecen los alacranes, las arañas, los ácaros y las garrapatas.

CLASE CRUSTACEA, a la que pertenecen los cangrejos, las pulgas de agua, ostras, los camarones.

CLASE CHILOPODA, que conforma los cienpiés.

CLASE DIPLOPODA, que agrupa los milpiés.

CLASE HEXAPODA, que reúne a los insectos: las libélulas, los grillos, las cucarachas, los piojos, las chinches, las moscas, los zancudos, etc., y es de capital importancia en salud pública. Debido a que gran variedad de artrópodos se constituyen en ectoparásitos de animales y humanos, éstos pueden acarrear infecciones con base en agentes bacterianos, fúngicos, virales y rickettsiales (6). En esta revisión, interesa la discusión sobre la posible transmisibilidad de los retrovirus por artrópodos.

RETROVIRUS

La familia Retroviridae comprende un gran grupo de agentes de vertebrados, asociados con variadas patologías, incluyendo neoplasias de rápida evolución, así como procesos de latencia, enfermedades desgastantes (anemias en equinos), desórdenes neurológicos (virus Visna

en corderos), inmunodeficiencias, así como también viremias totalmente asintomáticas. (9). Casi todos los virus miden 100nm de diámetro, presentando una cápside de una única especie proteica, producida por el gen env, que pertenece al genoma viral. La ribonucleoproteína está envuelta en una nucleocápside o core más o menos esférica consistente de 3 o 4 especies proteicas producto del gen gag. También presentan algunas otras proteínas con papeles en la replicación: una proteasa y una transcriptiva inversa con variadas funciones, producidas por el gen pol. El genoma consiste de dos moléculas gemelas de RNA unibanda de siete a diez mil bases de largo cada una, con el orden genético gag-pol-env. La replicación comprende dos fases: en la primera el core entra en el citoplasma, hay desnudación y se copia una doble banda de ADN a partir del genoma vírico, a continuación hay migración al núcleo y el DNA formado se integra al DNA de la célula huésped, todo lo anterior se realiza con base en las proteínas que el virus trae consigo, aún no hay expresión de su genoma. La segunda fase de la replicación incluye todo lo relativo a síntesis y maduración de genomas virales, RNA's mensajeros y proteínas reguladoras, por ejemplo, una polimerasa RNA. Posteriormente ocurre encapsidación del genoma viral, asociación con la membrana celular y liberación del virión por "gemación" o exocitosis. Haciendo un resumen de consenso respecto a las fases del ciclo replicativo de los virus retroides, tenemos: 1.- Adhesión o adsorción del virión al receptor específico de la célula (e.g. un linfocito), por medio de la proteína SU que sobresale en la superficie del virus. 2.- Penetración del core o virión desprovisto de matriz y membrana, al citoplasma de la célula huésped. 3.- Transcripción reversa en el interior del core para copiar el genoma ARN a un genoma de ADN. 4.- Migración de ADN recién fabricado, hacia el núcleo, acompañándolo algunas proteínas del virión recién penetrado. 5.- Integración del ADN viral, en forma aleatoria, en distintos sitios del ADN celular,

como un provirus. 6.- Transcripción vía polimerasa ARN celular II, basándose en el provirus para producir ARN viral, de las especies plantilla y mensajeros. 7.- Traducción de las diferentes proteínas virales con ayuda del aparato celular. 8.- Ensamblaje o encapsidación con ayuda de la membrana celular. 9.- Exocitosis por gemación, para dar lugar a una progenie de viriones infectantes. En la mayoría de los casos, la replicación de los retrovirus se lleva a cabo en la célula huésped, sin causar su destrucción. Puede ocurrir transformación celular si hay un oncogene completo. Generalmente hay una interacción persistente, pero como es de esperar, algunos retrovirus destruyen las células infectadas. Por otro lado, en el virus de leucemia bovina (BLV), la persistencia viral en el interior celular es mayor que la del espacio extracelular, pero en otros sistemas, virus extracelulares se detectaron en altos niveles en plasma o en secreciones de los huéspedes infectados, e.g. durante las infecciones agudas con virus de la anemia equina (EAV), así como con virus de la anemia felina (FLV) en sus huéspedes respectivos, antes de que se desarrollara la respuesta inmune. Para entonces, hay un verdadero riesgo de transmisión del virus por contacto con secreciones (mordida o rasguño), como puede ser con gatos (22). Sin embargo, estos retrovirus en general mantienen su especificidad de huésped y no causan enfermedad reconocible en el ser humano. En general, los retrovirus han desarrollado una serie de estrategias para sobrevivir dentro de sus huéspedes, y el hecho de que algunos prefieran tener su mayor población dentro de la célula, parece reflejar su propia susceptibilidad a las respuestas inmunes o resistencias del ambiente extracelular (7). En el caso de los insectos, estos interfieren con la replicación viral a distintas etapas del ciclo. Parece haber una especie de neutralización en los fluidos del insecto, por cuanto no se da infección total intercelular, y es probable que haya interferencia intracelular (23), que inhiba un posible ciclo biológico.

TRANSMISION POR ARTROPODOS:

Existen indicaciones importantes sobre la transmisibilidad de microorganismos por medio de artrópodos hematófagos. El caso de los tabanídeos (moscas de establo), es un ejemplo llamativo: estos insectos de gran tamaño, y fuertes mordedores, son capaces de transmitir decenas de agentes patogénicos (9,10), y cuando abundan los tábanos, en muchos casos habrán epizootias asociadas, de tal forma que podemos considerar a los tábanos como vectores prototipos de transmisión mecánica de enfermedades infecciosas (10,11). Las variables que contribuyen a la transmisibilidad mecánica por artrópodos pueden dividirse en:

- 1.- Alimentación interrumpida.
- 2.- Alimentación interhuéspedes
- 3.- El inóculo del agente etiológico
- 4.- Infección exitosa en nuevo huésped.

Es de esperar que cuando la alimentación se interrumpe por el huésped, el porcentaje de inóculo no será suficiente, pero hay casos en que se da el factor No. 2 y hay alimentación en muchos huéspedes por el mismo vector, lo cual favorece la diseminación de agentes patógenos. El factor No. 3 es obviamente vital, por cuanto permite una mayor diseminación del agente en los tejidos, obedeciendo a la cantidad de virus invasor, mientras que el factor No. 4 es un corolario que reúne las variables anteriores así como los aspectos constitucionales del huésped (8-12-27-13-26). En definitiva, todo artrópodo, sea del grupo que sea, puede ser capaz de transmitir agentes infecciosos de un huésped a otro por medios mecánicos, toda vez que entre uno y otro evento el vector funcione como especie de jeringa que inocule los fluidos corporales de un huésped enfermo o infectado, a otro susceptible. Existen estudios de transmisión biológica de agentes virales por medio de artrópodos, particularmente tábanos y mosquitos en los que el virus EAV, de equinos, se propagó antes de ser transmitido a huéspedes susceptibles (3,4,24), no obstante, esto no parece ocurrir con los retrovirus.

LOS VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA:

Como todos sabemos, el medio probado de transmisión de agentes VIH entre humanos es vía fluidos corporales o sangre. A pesar de que el virus de la anemia equina, EAV, (lentivirus cercanamente relacionado con los retrovirus) es transferido entre huéspedes principalmente vía inoculación de sangre por insectos, nada parece indicar que los virus de la inmunodeficiencia sean transmitidos igualmente (15). Hubo ciertos trabajos, presentados para mediados de los 80's en los que varios grupos de investigadores insistieron que el SIDA podía ser transmitido por insectos hematófagos. A ello contribuyeron las noticias sobre virus B de hepatitis en los trabajos de Blumberg y cols, (4) en donde se describió el hallazgo de antígeno Australia en mosquitos del Africa Central, y en los cuales se encontró que, aunque el virus no se replicaba en el artrópodo, éste servía de posible vector mecánico (16,21). Por otro lado, hoy día muchos autores piensan que la dosis infectiva de los VIH, basada en lesiones de pinchazo de aguja, es de 10 a 100 veces menor que la necesaria para los virus de hepatitis, y de hecho los mecanismos infectivos son semejantes (20). Otros autores han especulado sobre hallazgos de anticuerpos contra malaria, leishmania, hepatitis y otros agentes de transmitidos por artrópodos, en pacientes VIH positivos. Pero el problema se complica en vista de que muchos de estos pacientes presentan distintos grados de inmunosupresión, no pudiéndose probar que la ruta de infección haya sido por vectores (5,19,18).

TRANSMISION BIOLÓGICA:

Como mencionamos antes, la mayoría de las sospechas sobre transmisión del VIH por artrópodos recaen en la ruta mecánica. Un grupo investigador francés informó del hallazgo de secuencias genéticas tipo VIH en insectos capturados de áreas endémicas de esta virosis en Africa Central, y no lograron iguales hallazgos en los suburbios de Paris (1). El estudio

incluyó cucarachas, moscas Tse-tse, chinches, mosquitos y garrapatas, y en todos estos vectores hubo similares hallazgos en las áreas endémicas del virus, incluidas las especies no hematófagas. Otros estudios, que han buscado probar la capacidad de replicación del VIH en artrópodos, han empleado técnicas de cultivos de tejidos de vectores, pero no han obtenido que el retrovirus se multiplique. (25). Asimismo, estudios en artrópodos in vivo, han concluido que el VIH puede sobrevivir hasta 8 días en el vector, pero que no se replica (25). Por tanto, el conocimiento actual permite concluir que los retrovirus, y el VIH particularmente, no son transmitidos biológicamente por artrópodos.

TRANSMISION MECANICA:

Existe una inquietante especulación sobre la posibilidad de que los retrovirus puedan ser transmitidos mecánicamente por artrópodos. se han reportado casos de sujetos VIH positivos sin comportamiento de riesgo, en zonas del Africa Central, en donde abunda la transmisión por vectores. Como está probada la transmisión del virus por pequeñas dosis en jeringas, sólo queda encontrar qué capacidad tiene el artrópodo hematófago para transferir igual cantidad de virus de un sujeto virémico a uno sano, de acuerdo con la variables de transmisibilidad discutidas en la sección III. Sin embargo, también se ha probado que los fluidos del vector son capaces de inhibir la replicación y hasta neutralizar los retrovirus. (17,28,30). Es interesante el reciente hallazgo de que un microlitro (10X10 a la -6 litros) de sangre de una persona infectada, pero asintomática, puede contener 0.06 dosis infecciosas, contra 7,00 dosis infecciosas de una persona sintomática, o sea que la diferencia en concentración del virus ronda las 116 veces, y por otro lado, la cantidad de sangre que pueden transferir ciertos hematófagos importantes como chinches y mosquitos, acaso llega a un picolitro (10 X 10 a la -12 litros). Sin embargo, no se descarta la posibilidad de picadura múltiple que pueda significar transfe-

rencia de mayores volúmenes de sangre (14). Afortunadamente, los humanos hemos desarrollado múltiples estrategias para evitar el ataque de artrópodos hematófagos.

CONCLUSION:

Definitivamente, en la actualidad no existe documentación alguna sobre replicación de retrovirus, por estudios basados en microscopía electrónica y actividad de retrotranscriptasa, en ninguna línea celular de insectos. A pesar de que algunos reportes han probado la sobrevivencia de virus retroides en insectos y en líneas celulares de diferentes artrópodos, por lo cual cabe suponer su transferibilidad, no se ha podido probar caso alguno de transmisión. No obstante, las interacciones de los virus retroides con las células de artrópodos pueden variar si el virus muta. Puede haber variación positiva para el virus en las fases I y II del ciclo viral, e.g., para la adsorción y la penetración. Las otras etapas serán más probables, como consecuencia lógica. El hallazgo de secuencias genéticas de virus retroides en múltiples huéspedes, incluyendo los invertebrados y entre ellos artrópodos, constituye una puerta abierta al estudio de la epidemiología de tales agentes. Además, el experimento del grupo francés en Africa no ha sido explicado satisfactoriamente (2), siendo inquietante pues se trataba de secuencias idénticas a aquellas de los agentes causales del SIDA. Desgraciadamente, las técnicas de alta sensibilidad que la biología molecular permite aplicar, no se acompañan de igual nivel de especificidad, ya por circunstancias de hecho, o ya por circunstancias de derecho, todo lo cual oscurece el panorama de la investigación actual.

RESUMEN:

Se presenta una revisión bibliográfica sobre experimentos recientes en el campo de la transmisibilidad de los virus retroides o retrovirus, en la cual se hace inicialmente una referencia general de las características biológicas tanto de artrópodos como de los virus en cuestión,

para luego abordar una discusión sobre las posibilidades y pruebas de transmisión mecánica y biológica de retrovirus por artrópodos. Finalmente, se elaboran conclusiones sobre la problemática relativa a los virus del SIDA en relación a su probable transmisión por artrópodos y se ofrece una bibliografía que comprende 30 fuentes primarias.

Palabras claves:

retrotranscriptasa
ARN-polimerasa II
transposón
transmisión mecánica
relación virus-vector-huésped
oncogenes.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Becker, J.L., Hazan, U., Neugeyre M.T., Rey, F., Spire, B. et al. 1986. Infection de cellules d'insectes en culture para le virus HIV, agent du Sida et mise en evidencie d'insectes d'origine africaine contaminés par ce virus. C.R. Acad. Sci. 303: 303-306.
- 2.- Becker, J.L., Hazan, U., Neugeyre, M.T., Rey, F., Spire, B. et al., opus cit. no. 23.
- 3.- Breaud., T.P. 1973. An examinations of the virus-vector relation ship between the southern house mosquito, *Culex pipiens quinque fasciatus* Say and equine infectious anemia. M.S. Thesis. Baton Rouge: La State Univ. 65 pp.4.
- 4.- Breaud., T.P. Steelman, C.D., Roth, E. E., Adams, W.V. Jr. 1976. Apparent propagation of The equine infectious anemia virus in a mosquito (*Culex pipiens quinque fasciatus* Say) ovarian cell line. Am. J. Det. Res. 48: 1069-1070.
- 5.- Biggar, R.J. 1986. The AIDS problem in Africa. Lancet 1: 79-82.
- 6.- Coluzzi, M., Concetti, A., Ascoli, F. 1981. Effect of cibarial armature of mosquitoes. (Diptera: Culicidae) on bloodmeal haemolysis. F.Insect. Physiol. 28: 885-888.
- 7.- Coluzzi, M., Concetti, A., Ascoli, F., opus cit. no.1.
- 8.- Davis, C.R., opus cit. no. 2.
- 9.- Davies, C.R., 1990. Interrupted feeding: causes and effects. Parasitol. Today 6: 19-22.
- 10.- Foil, L.D. Adams, W. V. Jr. Mc Manus, J.M. Issel, C.J. 1987 Bloodmeal residues on mouthparts of *Tabanus fuscicostatus* (Diptera: Tabanidae) and the potential for mechanical Transmission of pathogens. J.Med.Entomol. 24 -613-616.
- 11.- Foil, L.D. Adams, W. V. Jr. Mc Manus, J.M. Issel, C. J. 1988 Quantify ing the vole of horse flies as vectors of equine infectious anemia. Equine Infectious Disease. Proc. 5th Int. Conf. ed. D.G. Powell. pp. 185-195. Lexington: Univ. Press Ky.
- 12.- Foil, L.D. 1983. A mark-recapture method for measuring effects of spatial separations of horse on Tabanid (Diptera) movement between host. J. Med. Entomol. 20: 301-305.
- 13.- Foil, L.D., Adams, W.V.Jr., Mc Manus, J.M. Issel, C.J., opus cit. no.6.
- 14.- Foil, L.D., Adams, W.V. Jr., Mc Manus, J.M., Issel, C.J., opus cit. no. 7.
- 15.- Friendland, G.H. Klein, R.S. 1987. Transmissions of the human immuno deficiency virus. New Engl. J. Med. 317: 1125-1134.
- 16.- Jupp, P.G. Mc Elligot, S.E., Lecatsas, G. 1983. The mechanical Transmission of hepatitis B virus by the common bedbug (*Cimex lectularius*) in South Africa. S.Med. J. 63. 77-81.
- 17.- Jupp, P.G. Lyons, S.F. 1987. Experimental assesment of bedbugs (*Cimex hemipterus*) and mosquitoes (*Aedes aegypti formosus*) as vectors of human immunodeficiency virus. AIDS 1: 171-174.
- 18.- Lockwood, D.N.J., Weber, J., Weber, J.N. 1989. Parasite infections in AIDS. Parasite. Today 5: 310-316.
- 19.- Melbye, M., Njelasani, E.K., Bayley, A., Mukelabai, K., Manuwele, J.K., et al. 1986. Evidence for heterosexual transmission and clinical manifestations of human immunodeficiency virus infection and related conditions in Lusaka, Zambia. Lancet 2: 1113-1115.
- 20.- Mlike, L. 1987. Do insects transmit AIDS? Staff peper of Office of Technology Assesment. Washington, D.C. 43 pp.

- 21.- Ogston, C.W., London, W.T. 1980. Excretion of hepatitis B. Surface antigen by the bedbug *Cimex hemipterus*. *Fabr. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 74: 823-825.
- 22.- Pederson, N.C. 1987. Feline leukemia virus. In "Virus infections of Carnivores" ed. M.J. Appel, 1: 299-320. New York: Elsevier Science Publishers.
- 23.- Shen, D.T., Gorham, J.R., Jones, R.H., Crawford, T.B. 1987. Failure to propagate equine infectious anemia virus in mosquitoes and *Culicoides variipennis*. *Am J. Vet. Res.* 39: 875-876.
- 24.- Shen, D.T., Gorham, J.R., Jones, R.H., Crawford, T.B. 1978. Failure to propagate equine infectious anemia virus in mosquitoes and *Culicoides variipennis*. *Am. J. Vet. Res.* 39: 875-876.
- 25.- Srinivasan, A., York, D., Bohan, C. 1987. Lack of HIV replication in arthropod cells. *Lancet* 1: 1094-1095.
- 26.- Titus, R.G., Ribeiro, J.M.C. 1988. Salivary gland lysates from the sand fly *Lutzomyia longipalpis* enhance Leishmania infectivity. *Science* 239: 1306-1308.
- 27.- Warren, M.L., Finlayson, L.H. 1987. Effect of host behaviour on host preference in *Stomoxys calcitrans*. *Med. Vet. Entomology* 1: 53-57.
- 28.- Webb, P.A., Happ, C.M., Maupia, G.O., Johnson, B.J.B., Ou, C., Monath, T.P., opus cit. no. 25.
- 29.- Webb, P.A., Happ, C.M., Maupia, G.O., Johnson, B.J.B., Ou, C., Monath, T.P. 1989. Potential for insect transmission of HTV: experimental exposure of *Cimex hemipterus*, and *Toxorhynchitesamboinensis* to human immunodeficiency virus. *J. Infect. Dis.* 160: 970-977.
- 30.- Williams, D.L., Issei, C.J., Steelman, C.D., Adams, W.V. Jr., Benton, C.V. 1981. Studies with equine infectious anemia virus: transmission attempts by mosquitoes and survival of virus on vector mouthparts and hypodermic needles, and in mosquito tissue culture. *Am J. Vet Res* 42: 1469-1473.