

Cronología del descubrimiento del HIV como causa del sida

El descubrimiento del virus de inmunodeficiencia humana (HIV) que desencadenó la pandemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) fue, sin duda alguna, un hecho trascendental, más allá de las rivalidades científicas y disputas de política internacional. Coincidiendo con el Día Internacional del sida, el 1 de diciembre de 2002, *Science* invitó a los dos principales protagonistas de dicho descubrimiento, Luc Montagnier¹ y Robert Gallo², por intermedio de un investigador imparcial, nada menos que Stanley Prusiner³, –el descubridor de los priones y Premio Nobel 1997– a que presentaran su propia versión de los acontecimientos que llevaron a la identificación del agente causal del sida hace ya más de veinte años. Estos tres enfoques históricos¹⁻³ seguidos de *Perspectivas para el futuro* por Gallo y Montagnier⁴ merecen comentarse, especialmente teniendo en cuenta que en *Medicina (Buenos Aires)* publiqué una sucesión de editoriales al son de los acontecimientos⁵⁻⁸.

Es importante señalar que sólo mediaron dos años entre la descripción clínica de los primeros casos de sida en 1981 y el aislamiento del HIV en 1983. Esto fue posible gracias a la infraestructura científica apropiada –o biología molecular– intensamente desarrollada a partir del *National Cancer Act* que Nixon firmó en 1971 diciendo "si pudimos llegar a la luna, al disponer de la misma cantidad de dinero podremos vencer al cáncer", seguido del *U.S. Virus Cancer Program* con el lema de Sabin "un cáncer, un virus, una vacuna". El resultado fue un enorme esfuerzo en experimentos y subsidios con una secuencia de descubrimientos que hicieron tambalear paradigmas y merecieron varios Premios Nobel^{9,10}. Entre estos descubrimientos figuran la transcriptasa reversa por Temin y Baltimore, el oncogen celular por Bishop y Varmus, los transposones por Barbara McClintock y principalmente, para lo que interesa aquí, el factor de crecimiento de los linfocitos T, hoy interleukina 2 o IL-2, y los dos primeros retrovirus humanos HTLV-I y II, estos tres últimos hallazgos debidos a Gallo y colaboradores. Sin este *background*, hubiera sido mucho más difícil la caracterización del HIV.

En aquel entonces, cuando se buscaba afanosamente virus oncogénicos humanos, nosotros demostramos la presencia en el suero de pacientes con linfoma/leucemia y con cáncer de mama de anticuerpos contra los correspondientes retrovirus murinos¹⁰ –trabajo que hoy siguen profundizando Beatriz Pogo y colaboradores¹¹. Cuando en 1980 apareció el primer virus humano causante de cáncer, HTLV-I,^{5,12} convencí a Guillermo Muchnik que volviese al país desde la Universidad de Texas para determinar si dichos anticuerpos tenían algo que ver con este nuevo virus. No se encontró correlación alguna, pero Muchnik se quedó en nuestro Instituto e incorporó la metodología diagnóstica no sólo para HTLV sino para HIV, coincidiendo con los primeros casos de sida en el país⁶.

Retornando a los artículos en *Science*, Montagnier¹ hace una cronología sintética de lo que sucedió en la Unidad de Oncología Viral del Instituto Pasteur de París que dirigía desde 1972. En enero de 1983, de una biopsia ganglionar de un joven homosexual con adenopatías (BRU) se obtuvieron linfocitos que se cultivaron con IL-2 y suero humano anti-interferón –el cual aumentaba considerablemente el título de retrovirus en ratones. A los 15 días, se detectó transcriptasa reversa en el sobrenadante del cultivo indicando la presencia de un retrovirus. Este primer resultado se publicó en *Science* en mayo de 1983, y es en rigor el primer trabajo sobre el virus causante del sida¹³ – según también lo reconoce Gallo². Los únicos retrovirus humanos conocidos hasta entonces eran HTLV-I y II, que habían sido recientemente descubiertos por Gallo et al^{5,12}, pero los anticuerpos correspondientes no se encontraron

en el cultivo BRU. Una segunda biopsia de otro paciente homosexual (MOI) sí resultó positiva tanto para el nuevo virus como para HTLV-I; a ese respecto, Montagnier señala que si MOI hubiera sido el caso inicial se hubiera creado mucha confusión. Luego se cultivaron sangre y tejido ganglionar de un paciente homosexual con sarcoma de Kaposi (LAI). El virus LAI pudo ser recuperado de la sangre y replicó rápidamente en cultivos de linfocitos T, destruyendo tanto los linfocitos T propios como los de dadores de sangre. Se pudo aislar un virus similar del suero de una mujer del Zaire que murió de sida una semana después. Estos virus presentes en sangre fueron designados IDAV (*immune deficiency-associated viruses*) mientras que los tipo BRU provenientes de ganglios y menos agresivos, fueron designados LAV (*lymphopathy-associated viruses*). Montagnier –contrariamente a Gallo– estaba convencido que se trataba de un virus diferente de HTLV. Se puso el énfasis en reproducir el virus BRU en cultivos de linfocitos T, aunque sin éxito; si se hubiera usado LAI hubiera sido mucho más exitoso. Finalmente se consiguió cultivar BRU en linfocitos B transformados por EBV, pero luego se comprobó que el cultivo había sido contaminado con LAI, a su vez asociado con micoplasma, lo que aparentemente había facilitado la replicación viral. Por lo menos seis laboratorios –incluyendo el de Gallo– recibieron estos cultivos de LAI bajo el nombre de BRU. En 1985, se consiguió clonar y secuenciar el genoma viral confirmando que se trataba de un lentivirus al cual se denominó HIV, luego se identificaron la glicoproteína de superficie y CD4 como receptor celular para HIV. En 1986, HIV-2 fue aislado de pacientes del Oeste Africano.

A continuación, Gallo² cuenta su versión de la cronología de los acontecimientos en su laboratorio en el *National Cancer Institute*, Bethesda. Allí, en 1976, se había descubierto el factor de crecimiento de los linfocitos T, o IL-2, el que junto con la determinación de la transcriptasa reversa en el sobrenadante de los cultivos hicieron posible el descubrimiento de HTLV-I y II^{5,12}. Estos dos retrovirus humanos parecían coincidir en gran medida con las primeras descripciones de los casos de sida en 1981: los mismos factores de riesgo, las mismas zonas endémicas, etc... Por esa razón, se trató de detectar anticuerpos anti-HTLV en cultivos de linfocitos de pacientes con sida, pero a principio de 1983 sólo 2 de 33 de los casos habían dado un resultado positivo. Fue en ese momento que Gallo y Essex sugirieron a Montagnier y Chermann que ambos grupos publicaran sus resultados simultáneamente en *Science*, y así se hizo, con dos trabajos americanos^{14,15} seguidos de uno francés¹³. Gallo hablaba de HTLV-III asumiendo que su presencia en sólo el 5 al 10% de los casos era debido a la poca sensibilidad del método. Hoy Gallo reconoce que el tercer trabajo publicado en mayo 1983, el de Barré-Sinoussi, Chermann et al¹³ del grupo francés, corresponde al descubrimiento del virus causante del sida, más tarde clasificado como lentivirus con la sigla HIV, virus de inmunodeficiencia humana^{2,6-8}. Muy poco después, Gallo y colaboradores consiguieron establecer una línea continua de linfocitos CD4 infectados fehacientemente con dos virus diferentes y en mayo de 1984 habían conseguido aislar el nuevo virus designándolo HTLV-III/H9, además de desarrollar métodos para su detección y preparar anticuerpos con fines diagnósticos. Visitaron a Montagnier ofreciéndole esa línea viral para compararla con la suya, LAV/BRU.

Una indiscreción mediática llevó a la autoridad máxima del Departamento de Salud de EE.UU. (DHSS) a llamar a una urgente conferencia de prensa haciendo regresar a Gallo y excluyendo a los franceses, lo que desencadenó una disputa a nivel internacional. A través de DHSS, Gallo patentó su línea celular con la cual las firmas farmacéuticas pronto pudieron desarrollar el método diagnóstico que habría de permitir la detección de los portadores de HIV y evitar las contaminaciones por transfusión. El malentendido sobre el origen del virus en la línea celular HTLV-III B llegó a niveles mediáticos sensacionalistas. De hecho, ese virus había sido accidentalmente contaminado con LAI, tratándose así de III B/LAI, mezcla del americano y del francés que, como señala también Montagnier¹, había sido distribuida a seis laboratorios internacionales. Para mayor complejidad, pese a que el virus III B deriva de LAI, no es idéntico sino una variante más agresiva debida a mutaciones en genes regulatorios. A partir de 1984

se avanzó rápidamente en la caracterización del HIV, se secuenció el genoma, encontrando variaciones antigénicas aun en el mismo paciente, se demostró que el virus infectaba macrófagos, se identificó a CD4 como el receptor celular del virus y se desarrolló AZT como primera droga anti-HIV, todo eso en medio de intensas discusiones políticas y legales.

Como recalca Prusiner³ al pretender aclarar los múltiples y sucesivos malentendidos con esta puesta al día en *Science*, esta disputa llegó a incluir el *status* de co-descubridores para Gallo y Montagnier, que había sido propuesto como solución política por nada menos que el Presidente de EE.UU, Ronald Reagan y el Primer Ministro de Francia, Jacques Chirac, en un intento de resolver el problema de los derechos de patentes relativas al diagnóstico serológico del virus. Prusiner aclara que, retrospectivamente, y después de estudiar todos los antecedentes y en especial las publicaciones, hoy no tiene duda acerca del primer trabajo¹³ que sella el descubrimiento del virus más tarde clasificado como HIV, como proveniente del grupo francés y reconocido como tal por Gallo, como vimos en los párrafos anteriores. Pero Prusiner insiste que igualmente importantes fueron los hallazgos del grupo americano, tanto los anteriores incluyendo el descubrimiento de IL-2 y de HTLV, como los posteriores en cuanto a la caracterización del HIV, añadiendo que, a pesar de la acumulación de datos experimentales y clínicos, se tardó más de una década en aceptar al HIV como agente causal de sida.

En el cuarto trabajo de *Science*, Gallo y Montagnier³ presentan distintos proyectos para dar solución a la pandemia de sida que hoy afecta cerca de 70 millones de individuos infectados y más de 20 millones de muertos. En los países desarrollados, la terapia anti-HIV ha beneficiado substancialmente a los infectados con HIV y ha concluido con la epidemia en los niños. *The Global Fund to Fight AIDS, Malaria and Tuberculosis* instituido por Koffi Annan, el Secretario General de las Naciones Unidas, trata de aliviar el problema de los países del Tercer Mundo, pero la tarea es gigantesca. Con 20 años de experiencia en el tema los autores discuten las siguientes prioridades:

1) *Tratamientos antivirales*. El objetivo principal es hacerlos accesibles en todos los países, reduciendo los costos, usando drogas genéricas, consiguiendo subsidios y eliminando los efectos secundarios. Se necesitan más ensayos clínicos en la busca de tratamientos menos tóxicos y menos costosos.

2) *Terapias para el Tercer Mundo*. Después de 6 meses de tratamiento antiviral continuado, se puede conseguir una marcada respuesta inmune anti-HIV. En consecuencia, en esa etapa los pacientes podrían beneficiarse con una vacuna cuya efectividad podría evaluarse rápidamente mediante la determinación de la carga viral en comparación con los correspondientes testigos.

3) *Vacunas y antibióticos*. Desarrollar una vacuna efectiva para prevenir o contener la enfermedad sería lo ideal, pero no es fácil. En primer término, es obvio que no se puede usar una vacuna a virus "vivo", mientras que los datos experimentales con virus atenuado no son promisorios. Además, hay mucha variabilidad en los epitopes de las glucoproteínas de superficie del virus. Una vacuna debe estimular tanto el sistema inmune sistémico como el de las mucosas. Es complejo llevar a cabo ensayos clínicos en Fase III en miles de voluntarios infectados. Para ser efectiva, una vacuna debería impedir la entrada del virus en la célula además de estimular precozmente a los linfocitos citotóxicos. Empleando subunidades de HIV para evaluar vacunas putativas, se propone su ensayo como suplemento del tratamiento antiviral.

4) *Bloquear la transmisión madre-hijo*. Si bien eso se consiguió en los países desarrollados con un adecuado tratamiento antiviral durante el embarazo, un parto por cesárea y ausencia de lactancia materna, esto no se puede cumplir en los países del Tercer Mundo. Para intentarlo, en Roma se instituyó un programa designado *Families First Africa* que propone administrar terapia antiviral durante el embarazo y vacunar al recién nacido con péptidos de HIV compatibles con su genotipo HLA incorporados a la vacuna BCG que actuaría de adyuvante.

5) *Prevención, tratamiento e investigación*. Los clínicos e investigadores de los países desarrollados deben contribuir al desarrollo de la infraestructura de los países pobres más afectados por la pandemia,

transfiriendo tecnología, capacitando a los médicos de la región e iniciando ensayos clínicos con los consiguientes análisis virales. Con ese fin, en 1996, el *World Foundation for AIDS Research and Prevention* fue creado en Abidjan bajo los auspicios del gobierno de la Costa de Marfil y la UNESCO con participación de UNAIDS/WHO. Por su lado, el *Institute of Human Virology*, Baltimore, ha creado programas similares en Africa y en el Caribe. Se necesita el apoyo de los gobiernos de los países tanto del Norte como del Sur para participar en estos programas contra HIV/sida. Incluso los autores sugieren que la financiación a cargo de los países del Tercer Mundo sea deducida de su deuda externa. Concluyen que más que nunca se necesita una respuesta global y coordinada para luchar contra el flagelo que representa el sida.

En estos cuatro trabajos se nota que tanto Montagnier como Gallo han hecho un especial esfuerzo para contar fehacientemente y en forma sintética cómo se fueron desarrollando los acontecimientos en sus respectivos laboratorios a partir de la detección de los primeros casos de sida a principio de la década del 80. Sin duda, tiene un especial mérito la participación imparcial de Prusiner quien estudió todos los antecedentes y señaló el trabajo inicial que sella el descubrimiento del agente causal del sida. Es de esperar que por fin se haya conseguido limar las asperezas que tanto daño causaron en el mundo científico y que tuvieron una repercusión mediática sensacionalista a nivel internacional.

Christiane Dosne Pasqualini

Instituto de Investigaciones Hematológicas
Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires

chdosne@hotmail.com

1. Montagnier L. A history of HIV discovery. *Science* 2002; 298: 1727-8
2. Gallo RC. The early years of HIV/AIDS. *Science* 2002; 298: 1728-30
3. Prusiner SB. Discovering the cause of AIDS. *Science* 2002; 298: 1726-7
4. Gallo RC, Montagnier L. Prospects for the future. *Science* 2002; 298: 1730-1
5. Pasqualini CD. Retrovirus humano como agente causal de leucemia-linfoma T del adulto. *Medicina (Buenos Aires)* 1982; 42: 577-9
6. Pasqualini CD, Muchnik G. AIDS, síndrome de inmunodeficiencia adquirida y su posible vinculación con HTLV, retrovirus inductor de la leucemia T del adulto. *Medicina (Buenos Aires)* 1983; 43: 472-4
7. Pasqualini CD. La etiología viral del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). *Medicina (Buenos Aires)* 1985; 45: 303-6
8. Pasqualini CD. La epidemia de SIDA (Síndrome de inmunodeficiencia adquirida). *Medicina (Buenos Aires)* 1986; 46: 242-5
9. Pasqualini CD. Visión retrospectiva de la inmunidad tumoral. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56(Supl.I): 3-12
10. Pasqualini CD. Visión retrospectiva de la relación entre los retrovirus y el cáncer. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57(Supl.II): 3-18
11. Melana SM, Piccioni MA, Rossi C, et al. Detección de secuencias homólogas al gen env del virus del tumor mamario murino (MMTV) en cáncer de mama de pacientes argentinas. *Medicina (Buenos Aires)* 2002; 62: 323-7
12. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazadar AF, et al. 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* 1980; 77: 7415-9
13. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868-71
14. Gelmann EP, Popovic M, Blayney D, et al. Proviral DNA of a retrovirus, Human T-cell Leukemia Virus, in two patients with AIDS. *Science* 1983; 220: 862-65
15. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of Human T-cell Leukemia Virus in Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 865-7