

# OS VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA

WANDA F. CANAS FERREIRA, ARLINDO SANTOS PINTO, EMÍLIA PRIETO ALVAREZ, RITA ALBUQUERQUE SOUSA

Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Laboratório de Imunologia. (IPOFG). Lisboa.

## RESUMO

Na primeira parte do presente artigo serão abordados alguns aspectos estruturais e biológicos — a nosso ver dos mais interessantes e singulares — relacionados com retrovírus em geral e em especial com os Vírus da Imunodeficiência Humana. A infecciosidade viral e a evolução desta infecção, particularmente aquela que se relaciona com a infecção pelo HIV-2 será apresentada posteriormente, à luz da nossa experiência, colhida durante vários anos de acompanhamento de indivíduos africanos infectados com este vírus. Os vírus da imunodeficiência humana são complexos retrovírus, possuidores de entidade própria, mas também de marcadas semelhanças estruturais e biológicas com outros retrovírus, igualmente patogénicos para animais. A subfamília *Lentivirinae*, a que pertencem os vírus da Imunodeficiência Humana, engloba outros agentes, habitualmente classificados de acordo com o hospedeiro que infectam. Deste modo, os lentivírus dos primatas, associam num mesmo subgrupo, além do HIV-1 e do HIV-2, vírus que infectam símios, como o SIV<sub>MAC</sub>, SIV<sub>AGM</sub>, o SIV<sub>SMM</sub> e outros. O estudo comparativo, sobre genética molecular e biologia dos retrovírus humanos e animais tem permitido, nos últimos anos, avançar significativamente na compreensão dos possíveis mecanismos que conduzem à imunodepressão que caracteriza a SIDA. A presença de um gene *desactivador* de linfócitos *activados*, apenas presente nos lentivírus dos primatas, bem como o conhecido tropismo daquele vírus para linfócitos CD<sub>4</sub> e não encontrados noutros grupos, são aspectos biológicos que merecem referência. A capacidade citolítica e sincicial dos HIV, em cultura de linfócitos, o tipo de estruturas virais implicadas, em conjunto ou dissociadamente, neste mecanismo e que não se conseguiu ainda confirmar *in vivo*, nos doentes seropositivos com graves sintomas e com rápida e crítica linfopenia, são outros tantos aspectos a referir. Num segundo tempo, apresentaremos uma breve análise do que nos foi dado observar, em indivíduos infectados por HIV-2 e integrados no seu próprio *habitat*, apresentando-se assintomáticos uns, e outros em plena evolução da doença.

## SUMMARY

### The immunodeficiency viruses

In the first part of this article some structural and biological aspects of the HIV viruses are presented, in our opinion among the most interesting ones, connected with the AIDS viruses. Viral infection and its evolution, particularly related with infection by HIV-2, will be presented later, in the light of our experience, obtained over several years work with African people infected by the virus. The AIDS viruses are complex retroviruses, with their own identity, but also with marked structural and biological resemblances to other retroviruses, equally pathogenic for animals. The *lentivirinae* subfamily to which the AIDS viruses belong includes other agents, usually classified according to the host they infect. In this way, the lentiviruses of the primates contain in the same group, besides those of HIV-1 and HIV-2, viruses that infect monkeys such as SIV<sub>MAC</sub>, SIV<sub>AGM</sub>, SIV<sub>SMM</sub>, etc. The comparative study of molecular genetics and biology of human and animal retroviruses in recent years has permitted significant progress in the understanding of the possible mechanisms that lead to the Immunodepressive Acquired Syndrome that characterizes AIDS. The presence of a gene that deactivates the activated lymphocytes only present in the lentiviruses of the primates, as well as the known tropism of those viruses to CD<sub>4</sub> lymphocytes, and not found in the other groups, are biological aspects that are pointed out. We also refer to other characteristics of HIVs such as the cytolytic and syncytial capacity of these viruses in lymphocyte culture. Finally we present an analysis of what we were able to observe in individuals infected by HIV-2 in their own and African *habitat*.

## INTRODUÇÃO

Até 1978 desconhecia-se a existência de retrovírus humanos. No entanto, a suspeita da sua presença em células de origem humana, era de há muito aceite pela maioria dos membros da comunidade científica. Importantes argumentos apoiavam tal suposição. Efectivamente, desde 1908 que se conhecia ser viral e oncogénico, o agente filtrável responsável pela leucemia das galinhas. Nesse mesmo ano, os investigadores dinamarqueses, Ellermann e Bang<sup>1</sup>, haviam-no

transmitido, de animal a animal, através de extractos de células leucémicas.

As décadas de 1950 e 1960 foram pródigas no isolamento de muitos retrovírus de animais, incluindo vírus murinos, felinos e de macacos.

A identificação do primeiro retrovírus humano por Robert Gallo et al.<sup>2-4</sup> veio pois coroar, meritoriamente, um esforço ao longo de anos, por esta e outras equipas científicas, nomeadamente japonesas<sup>5</sup> dedicadas à tarefa de isolamento de agentes virais, a partir de células hematopoiéticas.

Os HTLVs — tal como hoje são conhecidos os retrovírus humanos HTLV-I e HTLV-II — são agentes linfotrópicos, associados a leucemias T, do adulto, bem como a certas formas de linfomas malignos<sup>6</sup>. Possuem em comum, características muito particulares que cobrem um largo espectro de propriedades hoje bem conhecidas. Provocam alterações morfológicas das células T que infectam, como sejam a formação de células gigantes multinucleadas e a transformação celular. Provocam a estimulação mitogénica das células T e estimulam a secreção de linfoquinas. Conduzem, por fim, à morte celular. A sua transmissão faz-se através do sangue, da via sexual (semen) ou, congenitamente. Partilham um ião  $Mg^{2+}$  dependente da transcriptase inversa, e uma proteína da cápside, considerada *major* (p24). Imunologicamente existem, entre os seus antígenos de envólucro e de *core* reacções cruzadas<sup>6,7</sup>.

Neste contexto, forçoso é dizer-se que a história da identificação do Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida (HIV) não poderá fazer-se sem que seja recordado, ainda que brevemente, ter sido também o HIV, por algum tempo, designado como o terceiro HTLV ou HTLV-III, na medida em que sendo um retrovírus linfotrópico de células T CD4, parecia partilhar ele de grande parte das propriedades dos HTLVs. As diferenças vieram posteriormente porém, a ser evidenciadas e aqueles vírus, passaram mais correctamente, a ser enquadrados nas subfamílias em que se dividem hoje os retrovírus dos vertebrados.

São três essas famílias, as quais diferem entre si por propriedades biológicas: a *oncovirinae* com o seu marcado potencial oncogénico, a *lentivirinae*, cujos vírus causam lenta e progressiva doença inflamatória nos hospedeiros susceptíveis e a morte das células *in vitro* e a sub família *spumavirinae*, cujos membros embora não causando doença aparente nos animais que infectam conduzem, no entanto, à vacuolização de células em cultura.

Não obstante as diferenças que atrás assinalámos e que separam entre si todos estes retrovírus, partilham eles também, marcadas semelhanças estruturais e biológicas. A mais importante delas é, sem dúvida, a presença de uma transcriptase inversa. Polimerase, descoberta em 1970, independentemente por David Baltimore<sup>8</sup> e Howard Temin<sup>9</sup> ela permite a transcrição retrógrada do ARN viral em ADN, com formação de um provírus<sup>10</sup> integrável no genoma da célula hospedeira.

A estrutura das partículas virais bem como a estrutura do genoma dos retrovírus em geral, possui propriedades comuns que, mais adiante, de forma breve recordaremos, a que referirmo-nos a um dos retrovírus da subfamília *lentivirinae*, até hoje o mais estudado — O Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida ou HIV.

### Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida

Depois da descoberta dos HIVs<sup>11,12</sup>, hoje designados por HIV-1 e HIV-2, eles passaram a ser conhecidos como um grupo distinto, mas composto por vírus relacionados.

A partícula é envolvida por uma dupla camada fosfolipídica, organizada a partir da membrana plasmática da célula hospedeira, da qual se liberta mediante um fenómeno de gemulação, conhecido como *budding*. Na estrutura plasmática celular que constitui o envólucro viral, designado habitualmente por *envelope* integram-se proteínas características do vírus, as quais formam uma estrutura quaternária muito típica, configurando-se em espículas. No que se refere ao HIV-1, cada glicoproteína tem dois componentes: a Gp 41, ligada à membrana e designada por transmembranar e a Gp 120 que se estende para fora dela. Ambas tiveram por precursora a Gp 160 que, uma vez glicosilada e cindada por uma protease celular, forma a principal glicoproteína, com

espículas. As espículas da GP 120 podem ser visualizadas em microscopia electrónica. Estas excrescências estão implicadas quer na fixação, fenómeno designado por *adsorção*, quer na *penetração* do vírus na célula hospedeira. Layne et al.<sup>13</sup> admitem que uma simples Gp 120 é suficiente para iniciar a interacção vírus — receptor CD4 da célula, enquanto que a *absorção* e *penetração* requerem um adicional recrutamento de interacções Gp 120-CD4.

O nucleóide do vírus ou *core*, é rodeado por uma proteína, a P18, que forma um revestimento interno à membrana e está associada assim a ela. Uma outra proteína, a P24, codificada como a anterior pelo gene *gag* encontra-se disposta geometricamente à volta do ARN do *core*. Uma terceira proteína, a P15, pertencente também ao grupo das proteínas codificadas pelo gene *gag* actuando semelhantemente a uma histona, liga-se ao genoma de ARN. Os HIVs possuem, no *core*, duas moléculas idênticas de ARN, de cadeia simples, portadoras cada uma delas de informação genética completa do vírus e de várias cópias do enzima transcriptase inversa. Estes como todos os outros retrovírus, possuem ainda associada a cada cadeia do genoma, uma molécula de um ARN, perto da extremidade 5' que actua como *primer* para a síntese do ADN, durante a transcrição inversa. As duas cadeias de ARN possuem ligações de hidrogénio, perto da extremidade 5', configuração que parece melhor permitir a transcrição inversa da cadeia simples de ARN para a dupla cadeia da ADN, do provírus.

O genoma diploide dos retrovírus apresenta, em todos eles, idêntica organização estrutural, traduzindo-se esta num 3' — *gag-pol-env* 5'. Cada um destes diferentes genes codifica para proteínas do vírus, respectivamente do *core*, *transcriptase inversa* e proteínas do envólucro ou *envelope*.

O HIV-1 e o HIV-2 partilham de uma similar organização genética, mas diferem significativamente em termos de nucleótidos e sequências de aminoácidos, de acordo com os estudos de Montagnier e a sua equipa<sup>14</sup>. Ele refere ainda que os genes *gag* e *pol* — os mais conservados — exibem respectivamente 56 e 60% de homologia nas sequências nucleótidas e ambos menos que 60% de identidades de aminoácidos.

Existem assim proteínas estruturais do HIV-2 correspondentes às do HIV-1, mas possuidoras de pesos moleculares diversos. também as espículas de um e de outro vírus se apresentam morfologicamente diferentes.

Quando um retrovírus infecta uma célula, a ADN polimerase ARN — dependente (ou transcriptase inversa), sintetiza cópias de ADN de cadeia dupla, a partir do genoma de ARN, de cadeia simples. Esta síntese tem lugar no citoplasma da célula, por utilização do ARN, ligado ao genoma por pontes de hidrogénio e que actua como *primer*. Em cada extremidade do ARN viral tanto na 5' como na 3' existem pequenas sequências designadas por *r* (de *redundante*) compostas de 30 a 60 bases. Na extremidade 5' e 3', outras sequências existem com número mais elevado de bases, sendo designadas por *u* (de *única*). U5 e U3 estão perto de cada uma das extremidades 5' e 3', respectivamente. A região U3 é conhecida, como possuindo sinais essenciais para a transcrição do provírus em ARN.

Todas estas sequências fazem parte das LTRs (*Long Terminal Repeat*), que flanqueiam o provírus e estão implicadas quer na integração daquele na célula alvo quer como promotores e controladores da transcrição dos genes de provírus.

Depois de sintetizado o ADN proviral ele irá passar da sua forma linear a circular, atingindo o núcleo da célula, onde se integra no genoma da mesma. Cada célula poderá conter 1 só provírus integrado. Muitas porém, contêm várias cópias provirais<sup>15</sup>. O provírus integrado será posteriormente transcrito em ARN, por acção de uma ARN polimerase celular. Uma vez produzido o genoma diploide do vírus e as suas proteínas estruturais, a partícula irá *encapsidar-se* e

fazer a sua maturação junto da membrana plasmática que, nesse local, se apresentará mais espessa. Tal espessamento é, muitas vezes, visível em microscopia electrónica. A gemulação ou *budding* que posteriormente ocorre e que constitui o fenómeno de libertação do vírus, não é, portanto, um simples arrastamento da membrana plasmática mas, tão-só, uma acumulação de proteínas virais que se associam àquela.

Os HIVs como retrovírus que são partilham com eles as propriedades referidas, nomeadamente para os HTLVs — vírus ARN oncogénicos — a que inicialmente foram ligados. No entanto, existem também diferentes aspectos de ordem morfológica, biológica e estrutural que têm sido comparados, na tentativa de melhor se entender a patogenidade que apresentam, quer *in vitro* quer *in vivo*.

A forma cilíndrica da cápside dos HIVs distingue-os dos HTLV-I e HTLV-II, que se apresentam esféricos<sup>16</sup>. Enquanto os primeiros produzem, *in vitro*, efeito *citopático* conducente à morte das células, os segundos causam *transformação e imortalização* de células T normais. Tal comportamento é acompanhado também de uma diferente actividade da transcriptase inversa. Ela torna-se detectável e, facto assaz relevante, mantem-se persistentemente no meio sobrenadante das células infectadas pelos HTLVs. Pelo contrário, naquelas em que está presente o HIV, um *pico* assinala a presença do enzima, assistindo-se seguidamente ao seu declínio. Enquanto que o primeiro fenómeno traduz uma actividade viral persistente — em células imortalizadas — o segundo é, tão-só, o resultado de uma multiplicação activa do HIV, em células que de seguida serão destruídas<sup>11</sup>.

Na tentativa de se conseguir *in vitro*, nas culturas celulares, infectadas com HIV, uma observação mais prolongada, veio a seleccionar-se várias linhas celulares mais resistentes ao efeito citopatógeno<sup>17,18</sup>. Hoje, estas estirpes celulares são frequentemente usadas nos laboratórios, dedicados a este tipo de investigação.

Também HIVs e HTLVs diferem ultraestruturalmente. Não existem, tão-pouco, entre eles, reacções cruzadas, ao contrário do que primitivamente fora suposto existir. Os HIVs têm, mostrado uma complexidade na sua organização genética bem maior que a de outros retrovírus anteriormente conhecidos. Para além dos genes necessários à replicação viral, o genoma dos HIVs possui outros quadros abertos de leitura designados por ORF (*open reading frames*), os quais cavalgam, em parte, os genes designados por estruturais. São possuidores de funções muitos particulares, de activação e regulação, umas melhor conhecidas que outras. Pelo menos 6 genes potenciais parecem codificar proteínas com funções muito específicas.

Entre estes genes reguladores, presentes no genoma dos vírus da imunodeficiência humana, um dos mais conhecidos é sem dúvida o *tat* (*tat-III*), o qual tem por função aumentar a expressão dos genes, sob o controlo do LTR do vírus. A sua expressão, em células infectadas, estimula a produção dos produtos virais, por aumento da translação do ARN mensageiro. Este gene parece assim ligado à sua patogenidade<sup>14,18</sup>. Genes homólogos existentes no HTLV-I (*Tat-I*) e HTLV-II (*Tat-II*), com funções a nível da transcrição, (gene transactivador da transformação), são responsáveis pela *transformação* dos linfócitos, causada por estes vírus<sup>20</sup>.

Outro gene igualmente regulador da expressão funcional do vírus e que, tal como o *tat* poderá ser responsável pela sua patogenidade, é o *rev*. A elevada multiplicação do vírus nas células infectadas, por sua acção conduz à destruição das mesmas. Devash et al.<sup>21</sup> encontraram anticorpos contra o *rev* em todos os estádios da infecção por HIV-1.

Ao contrário dos genes anteriores, o gene *nef* parece ter uma expressão negativa, oposta, deste modo, à referida para os primeiros<sup>22,23</sup>. Ele, juntamente como o gene *vif*, está invariavelmente presente em todos os lentivírus dos primatas.

Devash, estudando também o gene *vif*<sup>21</sup>, detectou que ele codifica para a formação de uma proteína cuja função não é ainda bem conhecida, mas parecendo necessária ao reconhecimento de linfócitos CD4 positivos. Mutantes em que este gene não está presente, têm revelado produzirem cerca de 1000 vezes menos partículas virais infecciosas. Em doentes infectados por HIV-1, ele detectou anticorpos contra a proteína produzida por este gene, na fase precoce da infecção, desaparecendo os mesmos, posteriormente, quando a doença progredia para ARC e SIDA. Interessante é também chamar a atenção para o gene *vpu*, pois que ele é encontrado somente, no grupo recentemente designado por HIV-1/SIV<sub>CPZ</sub>.

O *vpx* — outro gene singular — é encontrado tão-somente em dois grupos — SIV<sub>AGM</sub> e HIV-2/SIV<sub>SMM</sub>/SIV<sub>MAC</sub>. Mas a proteína por ele codificada não tem ainda a sua função totalmente elucidada<sup>14,24</sup>. Por outro lado, o gene *vpr* é encontrado em todos os lentivírus dos primatas, excepto no grupo SIV<sub>AGM</sub><sup>25</sup>.

A presença de um gene *desactivador* de linfócitos *activados*, apenas presente nos lentivírus dos primatas e não existente tão-pouco nos oncovírus, é um outro factor biológico muito característico. Este, entre outros, poderá ser um dos mecanismos conducentes à imunodepressão na Sida.

É de notar ainda que os HIVs isolados, tanto do mesmo individuo como de hospedeiros diferentes, têm mostrado a mesma organização genética, qualquer que seja a zona geográfica do globo de onde provenham. Todavia, muitos isolados diferem — por vezes em mais de 20% — nas sequências por eles codificadas. tal variabilidade verifica-se, especialmente, no que toca a proteínas de envólucro e quando se trata de isolados provenientes de individuos africanos.

O estudo comparativo, sobre genética molecular e biologia dos retrovírus humanos e animais, tem levado a chamar-se a atenção cada vez mais para o grupo dos lentivírus, do qual fazem parte os vírus humanos da imunodeficiência adquirida, como outros vírus animais, com eles partilhando algumas das propriedades.

Nos últimos anos, além destes referidos vírus humanos, isolaram-se vírus idênticos de carneiros, cabras, cavalos, gatos, macacos. Os vírus da imunodeficiência dos símios, conhecidos como SIVs, têm mostrado ser estreitamente aparentados com os vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida e o seu estudo comparativo, tem motivado reflexões deveras interessantes. Pelo menos de quatro espécies de macacos foram isolados já lentivírus. Assim, inicialmente foi considerado existirem 4 grupos genéticos diferentes. No entanto, dois tipos de vírus identificados como SIV<sub>MAC</sub> e SIV<sub>MM</sub>, isolados respectivamente dos macacos Rhesus (*ou macaca mullata*) e do *mangabey* foram posteriormente considerados candidatos a serem integrados no mesmo grupo, dado possuírem marcasas semelhanças nas suas sequências genéticas. Deste modo, esses quatro grupos iniciais foram reduzidos apenas a três.

A semelhança dos aminoácidos codificados pelo gene *pol*, do vírus isolado do macaco verde africano (SIV<sub>AGM</sub>) e do isolado do macaco mandril (SIV<sub>MND</sub>) ou babuíno, outro macaco africano, são suficientemente afastadas (55-60%) para colocá-los também num só grupo.

Curiosa ainda foi a recente descoberta de um outro lentivírus, a partir de um chimpanzé mantido em cativeiro, no Gabão, pela equipa de Huet<sup>26</sup>. Designado por SIV<sub>CPZ</sub>, o seu isolamento veio de novo levantar a questão da origem do HIV-1. A sua identificação veio mostrar que este é, de entre os vírus dos símios, o que possui uma organização genética mais próxima do HIV-1, pois que ela inclui os genes 5' gag-pol-vif-vpr, tat-rev-vpu-env e nef 3'. Será este pois, o elo que faltava na hipotética cadeia de ligação entre os vírus dos primatas e o vírus humano? É cedo para, com um mínimo de

prudência, tirarem-se já conclusões, em matéria tão complexa, pois que os dados mostram-se ainda incompletos. Enquanto não fôr conhecida a prevalência destes vírus, nesta espécie de macacos, e enquanto se desconhecem a distribuição geográfica daqueles, entre estes primatas antropóides, não será possível obter qualquer resposta satisfatória.

Pode no entanto admitir-se, na base dos dados já conhecidos sobre a organização genética dos lentivírus dos primatas que estes vírus, podem ser classificados em quatro grupos, baseados especialmente na semelhança dos produtos do seu gene *Pol*<sup>25</sup>.

No que se refere ao HIV-2, a identidade dos produtos codificados pelo gene *pol* tem sido considerada muito próxima dos SIV<sub>MAC</sub> e SIV<sub>MM</sub>.

A quantificação relativa dos genomas dos lentivírus isolados do homem e de outros primatas deverá certamente ajudar a elucidar a história, a evolução e a origem dos vírus que causam a Sida em humanos<sup>27</sup>

### Estudos sobre a Patogenicidade do HIV-2 na África Ocidental

Com o apoio financeiro da Fundação Calouste Gulbenkian, Secretaria de Estado da Cooperação do MNE e Comunidade Económica Europeia, há cerca de 4 anos que uma equipa multidisciplinar, constituída por elementos dos Departamentos de Microbiologia e de Clínica das Doenças Tropicais do Instituto de Higiene e Medicina Tropical de Lisboa, vem estudando — na África Ocidental — um grupo populacional, constituído por indivíduos HIV-2 seropositivos e seronegativos, sensivelmente do mesmo nível social e vivendo em idênticas condições ambientais<sup>28,29</sup>. O objectivo principal deste projecto tem sido o de conhecer a patogenicidade do HIV-2, nos indivíduos infectados.

A observação clínica tem sido realizada periodicamente e diversos parâmetros laboratoriais têm sido regularmente avaliados, a quando de cada exame dos participantes. Do grupo inicialmente estudado, no ano de 1986, fizeram parte cerca de 40 doentes internados num serviço de Medicina, bem como idêntico número de hospitalizados dum serviço de cirurgia e sobre os quais faremos uma particular referência. Parte dos pacientes internados na enfermaria de Medicina, encontrava-se em deficientes condições físicas e alguns deles apresentavam um quadro clínico suspeito de SIDA. A doença veio a ser por nós confirmada laboratorialmente e a maioria desses HIV-2 seropositivos, sintomáticos, faleceram nesse mesmo ano<sup>30</sup>.

Do conjunto dos não hospitalizados, fazendo parte da população geral, foram então seleccionados, para seguimento posterior, num grupo de indivíduos que, na sua grande maioria, não apresentava quaisquer sintomas de doença. Escasso número de pessoas exibiu um quadro de ARC. Algumas outras, possuíam apenas micropoliadenopatias localizadas ou generalizadas.

Facto a assinalar, a nosso ver com interesse, é o de que, as referidas microadenopatias, de alguns dos seropositivos, se mantiveram durante dois, três ou mesmo quatro anos, e raramente aumentaram de dimensões, ultrapassando, nesses casos, 1 cm de diâmetro, mesmo nos indivíduos que mais tarde evoluíram para um quadro de Sida e vieram a falecer.

A manutenção de um bom estado geral, a ausência de queixas e/ou de sintomas de doença, bem como a normalidade dos valores relativos aos parâmetros laboratoriais estudados, na maioria dos seropositivos, quase nos fez crer, durante os três primeiros anos de observação, na reduzida capacidade patogénica do HIV-2, face aos quadros apresentados por indivíduos americanos e europeus HIV-1 seropositivos.

Os últimos dois anos, têm-nos porém revelado, no grupo seguido, uma ligeira mas evidente modificação da situação, com o aparecimento discreto mas progressivo de deterioração imunológica por parte de alguns indivíduos. O aparecimento de sintomas de SIDA tem surgido posteriormente, nalguns casos referidos.

Febre, diarreia, perda de peso e lesões cutâneas têm sido alguns dos sintomas mais frequentemente assinalados.

Alguns dos doentes faleceram, especialmente no final do passado ano e já no ano em curso.

A flutuação observada no valor dos parâmetros laboratoriais de alguns indivíduos, com coincidente variabilidade na detecção de sintomas e/ou queixas por parte dos observados, têm sido um dos dados interessantes, por nós assinalados, para o qual apenas temos aventado algumas hipóteses.

O predomínio do HIV-2 neste região geográfica de África, facto que será referido por um de nós no trabalho que se segue, bem como a detecção de serologia positiva para HIV-1 e HIV-2, apenas nalguns seropositivos, mas não em todos, tem sido outro aspecto intrigante.

Na comunicação que com esta se relaciona, serão apresentados apenas uma parte dos resultados já obtidos pela nossa equipa, na realização deste projecto.

### BIBLIOGRAFIA

1. ELLERMANN V., BANG O.: Experimentelle Leukämie bei Hühnern. *Centralhe J Bakt Abt 1 (orig)* 1908; 46: 595-609.
2. POIESZ B.J., RUSCETTI F.W., GAZDAR A.F., BUNN P.A., MJNNA J.D., GALLO R.C.: 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 USA* 1980; 77: 7415-7419.
3. POIESZ B.J., RUSCETTI F.W., REITZ M.S., KALYANARAMAN V.S., GALLO R.C.: Isolation of new type C retrovirus (HTLV) in primary cultured cells of a patient with serazy T-cell leukemia. *Nature* 1981; 294: 268-271.
4. GALLO R.C., MANN D., BRODER S., RUSCETTI F.W., MAEDA M., KALYANARAMAN V.S., ROBERT — GUROFF M., REITZ M.S. Jr.: Human T-cell leukemia — lymphoma virus (HTLV) is in T but not B lymphocytes from a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci* 1982; 79: 5680-5683.
5. HINUMA Y., NAGATA K., HANAOKA M., NAKAI M., MATSUMOTO T., KINOSHITA K — J., SHIRAKAWA S., MIYOSHI J.: Adult T-cell Leukemia: antigen in an Atl cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6476-6480.
6. KALYANARAMAN V.S., SARNGA DHARAN M.G., POIESZ B.J., RUSCETTI F.W., GALLO R.C.: Immunological properties of a type — C retrovirus isolated from culture human T — lymphoma cells and comparison to other mammalian retroviruses. *J. Virol* 1981; 38: 906-915.
7. RHO H.M., POIESZ B.J., RUSCETTI F.W., GALLO R.C.: Characterization of the reverse transcriptase form a new retrovirus (HTLV) produced by a human cutaneous T-cell lymphoma cell line. *Virology* 1981; 112: 355-360.
8. BALTIMORE D.: RNA — dependent DNA polymerase in virions of RNA tumor viruses. *Nature* 1970; 226: 1209.
9. TEMIN H.M., MIZUTANI M.: RNA — directed DNA polymerase in virions of Rous sarcoma. *Nature* 1970; 226: 1211-1213.
10. TEMIN H.M.: Nature of provirus of Rous sarcoma. *Natl cancer Inst Monagr* 1964; 17: 557-570.
11. BARRE — SINOUSI F., CHERMANN J.C., REY R., NUGEYRE M.T., CHAMARET S., GRUEST J.: DAUGUET C., AXLE — BLIN C., VERZINET — BRUM F., ROUZIQUX C., ROZENBAUM W., MONTAGNIER L.: Isolation of a T — lymphotropic retrovirus from a patient a risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868-871.
12. CLAVEL F., GUÉTARD D., BRUN — VEZINET et al.: Isolation of a new human retrovirus from west African patients with AIDS. *Science* 1986; 223: 343-346.

13. LAYNE S.P., MERGES M.J., DEMBO M. et al.: HIV requires multiple gp 120 molecules for CD4 — mediated infection. *nature* 1990; 346: 227-279.
14. GUYADER M., EMERMAN M., SONIGO P., CLAVE F., MONTAGNIER L., ALIZON M.: Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2. *Nature* 1987; 326: 662-669.
15. FAN H., JAENISCH R. and MACJAAC P.: Low-multiplicity infection of Moloney murine leukemia virus in mouse cells: Effect on number of viral DNA copies and virus production in producer cells. *J Virol* 1976; 28: 802-809.
16. WEISS R.: Human T-cell retrovirus. Em: WEISS R. et al: RNA tumor viruses; Molecular biology of the tumor viruses, 2<sup>e</sup> edition, New York, Cold Spring Harbor Laboratory 1985; 2: 1205-1285.
17. MONTAGNIER L., GRUEST J., CHAMARET S. et al.: Adaptation of lymphadempathy — associated virus (LAV) to replication in EBV — transformed B lymphoblastoid cell lines. *Science* 1984; 225: 63-66.
18. POPOVIC M., SARNGADHARAN M.G., READ E.: Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984; 224: 497-500.
19. ARYA S.K., GUO C., JOSEPHS S.F., WONG-STAAAL F.: *Trans* — Activator Gene Human T — Lymphotropic. *Science* 1985; 229: 69-73.
20. GREENE W.C., LEONARD W.J., WANO Y., et al: Transactivator gene of HTLV-II induces IL-2 receptor and IL-2 cellular gene expression. *Science* 1986; 232: 887.
21. DEVASH Y., REGAN K., WOOD D.: Antibodies against AIDS proteins. *Nature* 1990; 345-581.
22. ALLAN J.S., COLIGAN J.E., LEE T.H.: A new HTLV-III/LAV antigen detected by antibodies from AIDS patients. *Science* 1985; 230: 810-813.
23. GUY B., KIENY M.P., RIVIERE I., PEUCH C., DOTT K., GIRARD M., MONTAGNIER L., LECOCQ J.P.: HIV F/3' *orf* encodes a phosphorylated GTP-binding protein resembling an oncogene product. *nature* 1987; 330: 266-270.
24. HENDERSON L.E., SOWDER R.C., COPELAND T.D., BENVENISTE R.E., OROSZLAN S.: Isolation and characterization of a Novel Protein (X-ORF Product) from SIV and HIV-2. *Science* 1988; 241: 119-201.
25. TRISTEM M., MARSHALL G., KARPAS A., PETRK J., HILL F.: Origin of VPX in lentivirus. *Nature* 1990; 347: 341-342.
26. HUET T., CHEYNIER R., MEYER-HANS A., ROELANTS G., WHIN-HOBSON S.: Genetic organization of a Chimpanzee lentivirus related to HIV-1. *Nature* 1990; 345: 356-358.
27. KESTLER III H.W., LI Y., NHIDU Y. M., BUTLER C.V., OCHS M.F., JAENEL G., KING N.W., DANIEL M.D.: Comparison of Simian immunodeficiency virus isolates. *Nature* 1988; 331: 619-621.
28. CANAS FERREIRA W.F., SANTOS PINTO A., COSTA C., SILVA A.P., CHAMPALIMAUD J.L., MANSINHO K., ARAÚJO C., DIAS F., PRIETO E., SOUSA R.A.: Sero-Epidemiology of HIV-2 and HIV-1 infection and risk factors in people of urban and rural areas in Guinea-Bissau (West-Africa). *Comunicação oral. Abstract of IV International Conference on AIDS and Associated cancers in Africa. 1989; Marselha, França.*
29. SANTOS PINTO A., CANAS FERREIRA W.F., PRIETO E., SOUSA R.A., ARAÚJO C., CHAMPALIMAUD J.L., COSTA C., SILVA A.P., MANSINHO K., DIAS F.: A clinical and Serological follow-up of HIV-2 positive patients from Guinea-Bissau. *V International Conference on AIDS. 1989; Montreal.*
30. CANAS FERREIRA W.F., SANTOS PINTO A., CHAMPALIMAUD J.L., COSTA C., SILVA A.P., MANSINHO K., ARAÚJO C., DIAS F., PRIETO E., SOUSA R.A.: The epidemiology of AIDS in West Africa (Guinea-Bissau). Prevalence of antibodies to HIV-1 and HIV-2 and clinical manifestations in hospitalized patients. *Abstracts of European Conference on Clinical Aspects of HIV infection. 1987; Brussels, Belgium.*

Pedido de Separatas:  
Wanda F. Canas Ferreira  
Faculdade de Ciências Médicas  
Campo Mártires da Pátria  
1100 Lisboa