

**GENÓMICA
EVOLUTIVA**
22 de Junio - 2021

VIH: La pandemia olvidada



Daiana Mir

**Unidad de Genómica y Bioinformática
Universidad de la República (Udelar) - CENUR**



- Línea temporal del descubrimiento del SIDA y el VIH
- Clasificación taxonómica, estructura y ciclo
- Indicadores globales de la epidemia de VIH
- Evolución viral y reloj molecular
- Origen y clasificación del VIH
- VIS y su origen
- Factores históricos y sociales que impulsaron el inicio de la pandemia de VIH
- Diseminación del VIH fuera de África

■ Línea temporal del descubrimiento del SIDA y el VIH

- Clasificación taxonómica, estructura y ciclo
- Indicadores globales de la epidemia de VIH
- Evolución viral y reloj molecular
- Origen y clasificación del VIH
- VIS y su origen
- Factores históricos y sociales que impulsaron el inicio de la pandemia de VIH
- Diseminación del VIH fuera de África



Pneumocystis (infección en los pulmones)



CENTERS FOR DISEASE CONTROL

June 5, 1981 / Vol. 30 / No. 21

M M W R

MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT

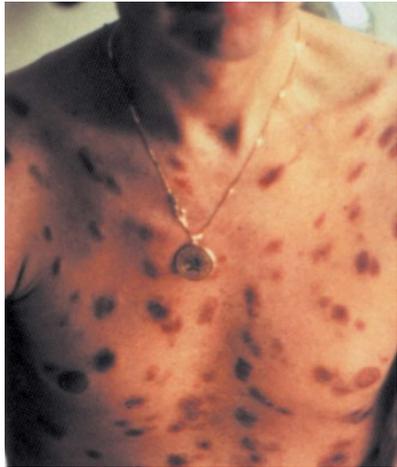
249	Epidemiologic Notes and Reports
	Dengue Type 4 Infections in U.S. Travelers to the Caribbean
250	<i>Pneumocystis</i> Pneumonia – Los Angeles
	Current Trends
252	Measles – United States, First 20 Weeks
253	Risk-Factor-Prevalence Survey – Utah
259	Surveillance of Childhood Lead Poisoning – United States
	International Notes
261	Quarantine Measures

Epidemiologic Notes and Reports

Pneumocystis Pneumonia – Los Angeles

In the period October 1980-May 1981, 5 young men, all active homosexuals, were treated for biopsy-confirmed *Pneumocystis carinii* pneumonia at 3 different hospitals in Los Angeles, California. Two of the patients died. All 5 patients had laboratory-confirmed previous or current cytomegalovirus (CMV) infection and candidal mucosal infection. Case reports of these patients follow.

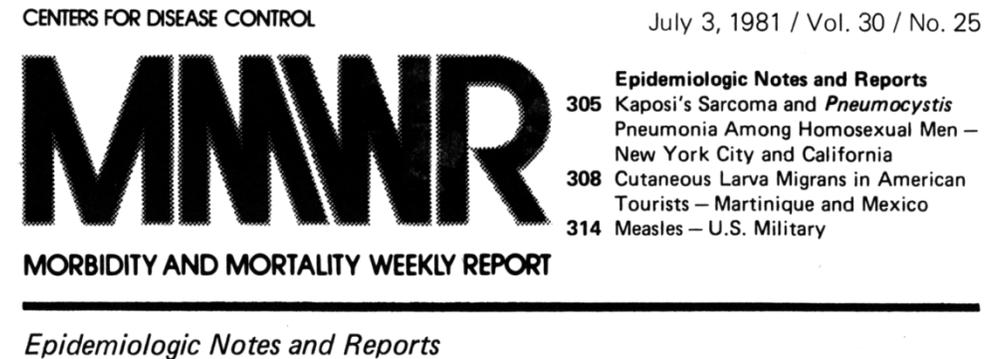
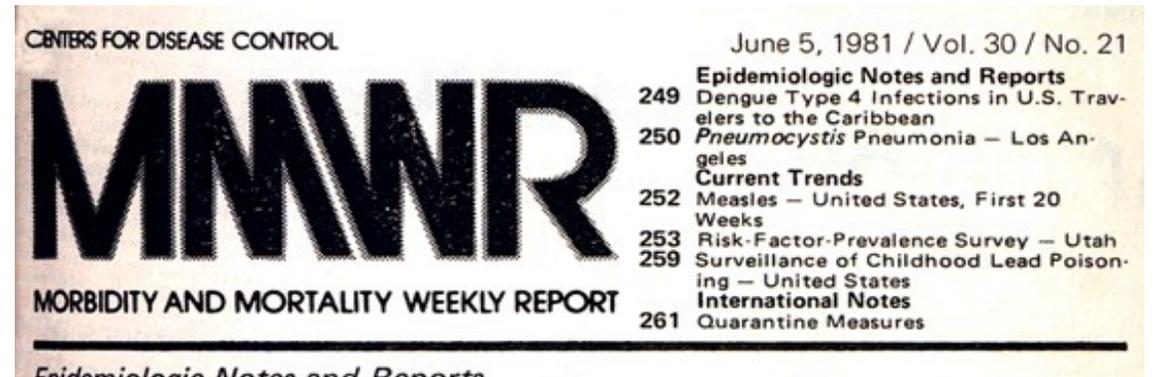
- 1980-1981
- Hombres homosexuales previamente sanos
- Ciudad de Los Angeles



Sarcoma de Kaposi
(cáncer de piel)



Centro de Control y Prevención de Enfermedades



Kaposi's Sarcoma and *Pneumocystis* Pneumonia Among Homosexual Men – New York City and California

During the past 30 months, Kaposi's sarcoma (KS), an uncommonly reported malignancy in the United States, has been diagnosed in 26 homosexual men (20 in New York City [NYC]; 6 in California). The 26 patients range in age from 26-51 years (mean 39 years). Eight of these patients died (7 in NYC, 1 in California)—all 8 within 24 months after KS was diagnosed. The diagnoses in all 26 cases were based on histopathological



Pneumocystis
(infección en los pulmones)
Sarcoma de Kaposi
(cáncer de piel)

SINDROME: Conjunto de síntomas o afecciones que se presentan juntos y sugieren la presencia de cierta enfermedad

Centro de Control y Prevención de Enfermedades

CENTERS FOR DISEASE CONTROL

June 5, 1981 / Vol. 30 / No. 21

M M W R

MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT

Epidemiologic Notes and Reports

249	Epidemiologic Notes and Reports Dengue Type 4 Infections in U.S. Travelers to the Caribbean
250	<i>Pneumocystis</i> Pneumonia – Los Angeles
252	Current Trends Measles – United States, First 20 Weeks
253	Risk-Factor-Prevalence Survey – Utah
259	Surveillance of Childhood Lead Poisoning – United States
261	International Notes Quarantine Measures

CENTERS FOR DISEASE CONTROL

July 3, 1981 / Vol. 30 / No. 25

M M W R

MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT

Epidemiologic Notes and Reports

305	Epidemiologic Notes and Reports Kaposi's Sarcoma and <i>Pneumocystis</i> Pneumonia Among Homosexual Men – New York City and California
308	Cutaneous Larva Migrans in American Tourists – Martinique and Mexico
314	Measles – U.S. Military

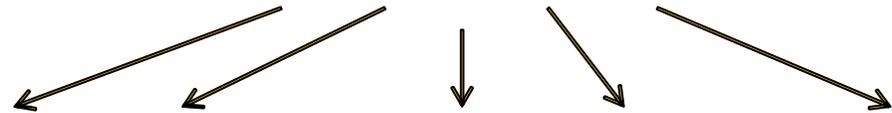
**Kaposi's Sarcoma and *Pneumocystis* Pneumonia
Among Homosexual Men – New York City and California**

During the past 30 months, Kaposi's sarcoma (KS), an uncommonly reported malignancy in the United States, has been diagnosed in 26 homosexual men (20 in New York City [NYC]; 6 in California). The 26 patients range in age from 26-51 years (mean 39 years). Eight of these patients died (7 in NYC, 1 in California)—all 8 within 24 months after KS was diagnosed. The diagnoses in all 26 cases were based on histopathological



Pneumocystis
(infección en los pulmones)
Sarcoma de Kaposi
(cáncer de piel)

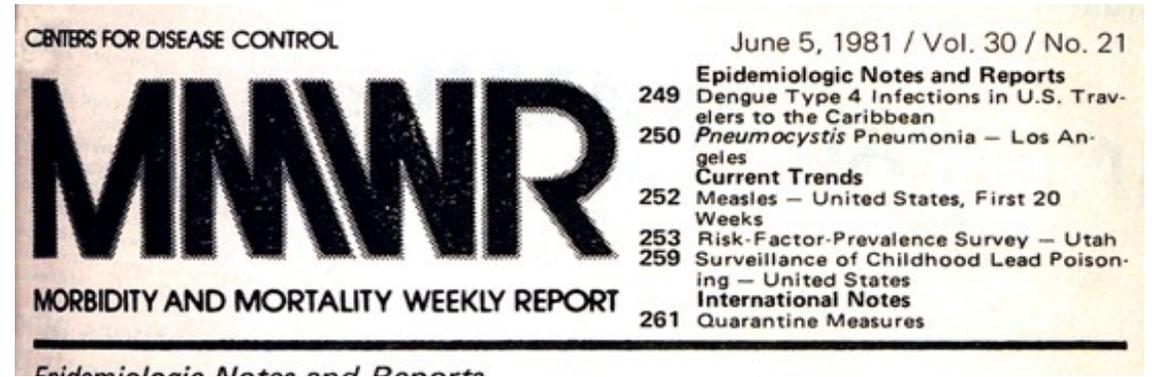
GRID D



Gay Related Immune Defense Disorder

Inmunodeficiencia Asociada a la Homosexualidad

Centro de Control y Prevención de Enfermedades



CENTERS FOR DISEASE CONTROL

July 3, 1981 / Vol. 30 / No. 25



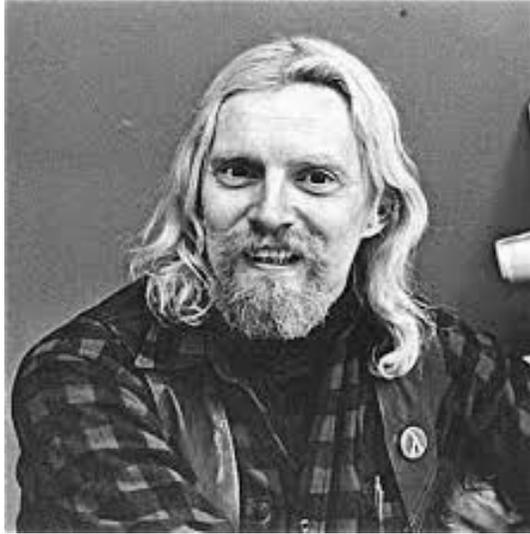
Epidemiologic Notes and Reports
305 Kaposi's Sarcoma and *Pneumocystis* Pneumonia Among Homosexual Men – New York City and California
308 Cutaneous Larva Migrans in American Tourists – Martinique and Mexico
314 Measles – U.S. Military

MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT

Epidemiologic Notes and Reports

Kaposi's Sarcoma and *Pneumocystis* Pneumonia Among Homosexual Men – New York City and California

During the past 30 months, Kaposi's sarcoma (KS), an uncommonly reported malignancy in the United States, has been diagnosed in 26 homosexual men (20 in New York City [NYC]; 6 in California). The 26 patients range in age from 26-51 years (mean 39 years). Eight of these patients died (7 in NYC, 1 in California)—all 8 within 24 months after KS was diagnosed. The diagnoses in all 26 cases were based on histopathological



Bruce Voeller
1934-1994

1982
SIDA

Conjunto de síntomas característicos de una enfermedad

┌
└
Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

■ Grupos afectados

- Homosexuales masculinos
- Hemofílicos
- Usuarios de drogas inyectables
- Mujeres y hombres heterosexuales
- Niños

■ Vías de transmisión

- Sanguínea
- Sexual
- Vertical

- **1981: Alerta por casos de Neumocistosis y Sarcoma de Kaposi.**
- **1982: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).**
- **1983: Primer caso de SIDA reportado en Uruguay.**
- **1984: agente causal → Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).**



Luc Montagnier y Françoise Barré-Sinoussi



Robert Gallo y colaboradores



Luc Montagnier del Instituto Pasteur de París
Robert Gallo del Instituto Nacional del Cáncer - US

■ 1987: Fin de la controversia por la paternidad del descubrimiento



Ronald Reagan y Jacques Chirac

- Gallo y Montagnier son descritos como los 'co-descubridores' del VIH.
- Acuerdan dividir las ganancias por patentes de los análisis de sangre para detectar el VIH.

- **1987: Fin de la controversia por la paternidad del descubrimiento**
- **1994: el gobierno de Estados Unidos reconoció que el virus había sido aislado inicialmente en Francia.**
- **2008: Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier ganan el premio Nobel por el descubrimiento del VIH.**



Harald zur Hausen

Françoise Sinoussi

Luc Montagnier

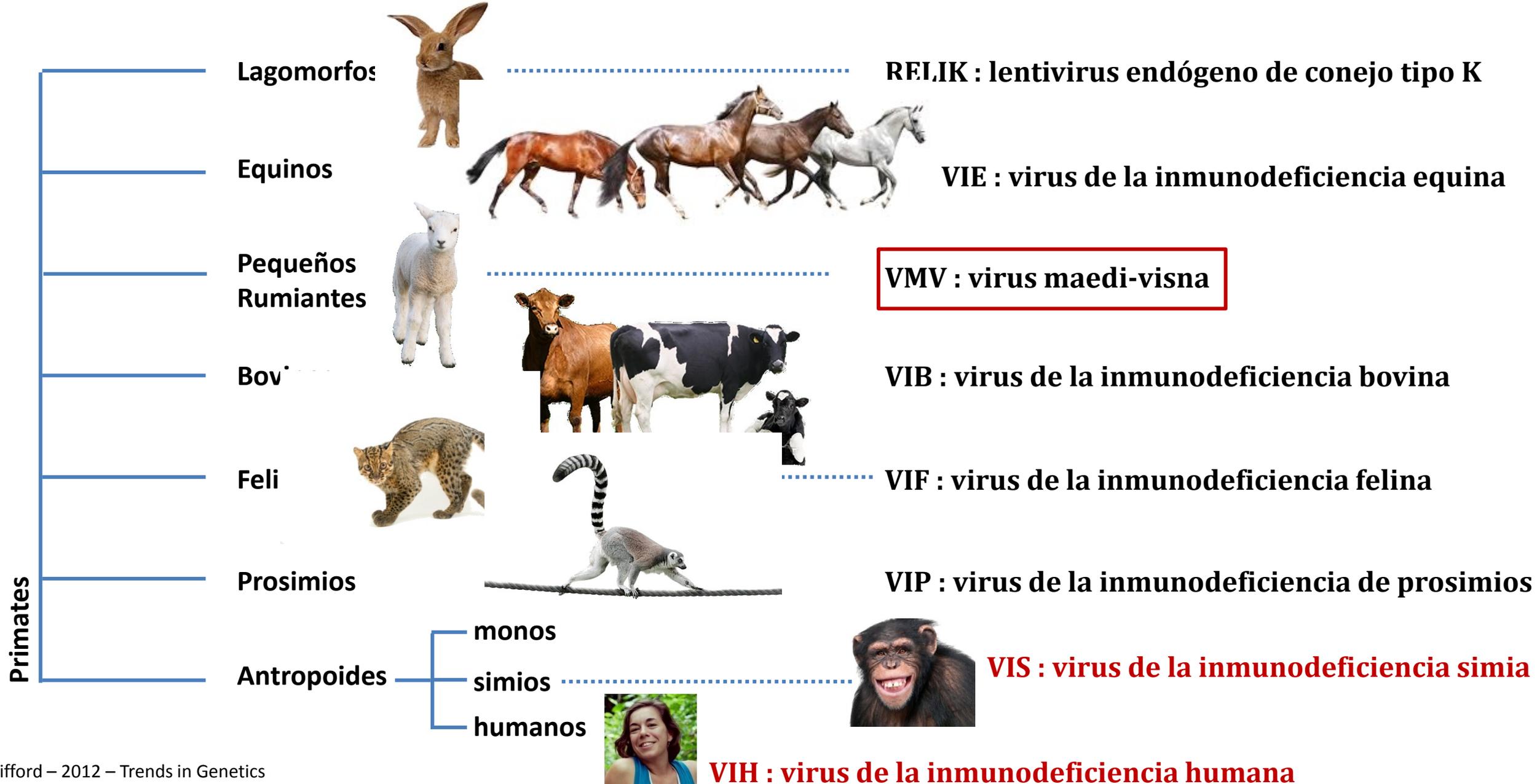
- Línea temporal del descubrimiento del SIDA y el VIH
- **Clasificación taxonómica, estructura y ciclo**
- Indicadores globales de la epidemia de VIH
- Evolución viral y reloj molecular
- Origen y clasificación del VIH
- VIS y su origen
- Factores históricos y sociales que impulsaron el inicio de la pandemia de VIH
- Diseminación del VIH fuera de África

**HIV género Lentivirus
familia Retroviridae**

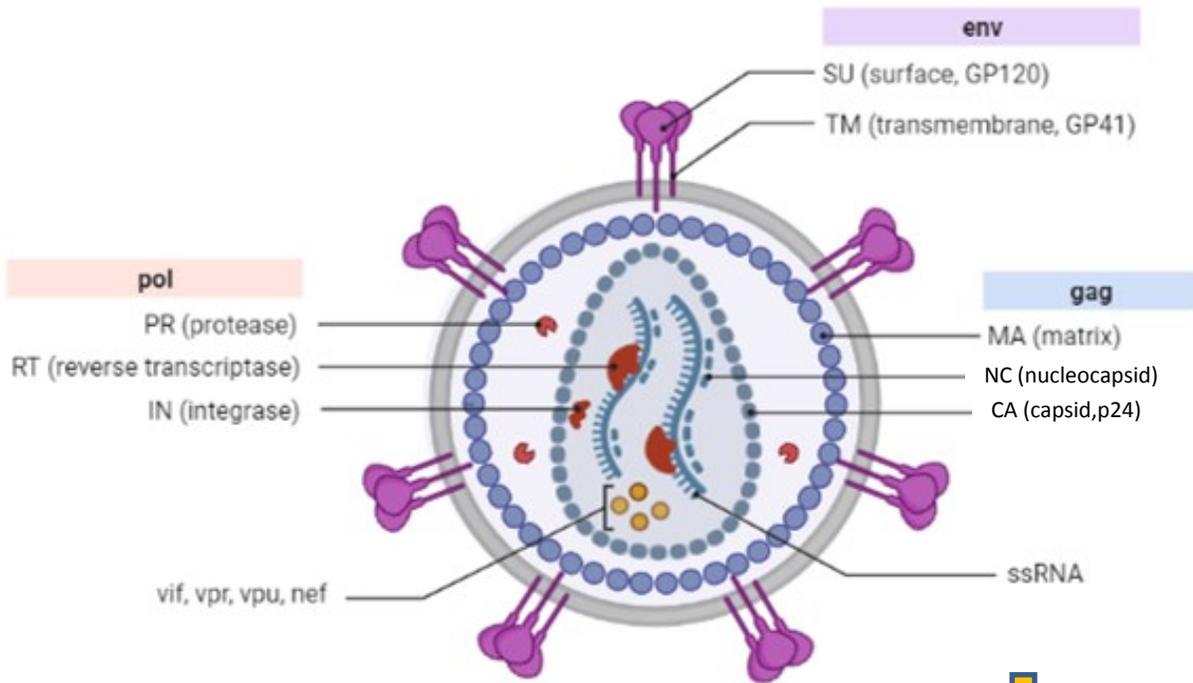
-RETRO - Genoma monocatenario de ARN de sentido positivo (2 copias), que se retrotranscribe en una forma intermediaria de ADN bicatenario (transcriptasa inversa).

-LENTI: LENTO largo intervalo entre la infección inicial y la aparición de síntomas severos.

VIH: género *Lentivirus*



VIH: morfología y genoma

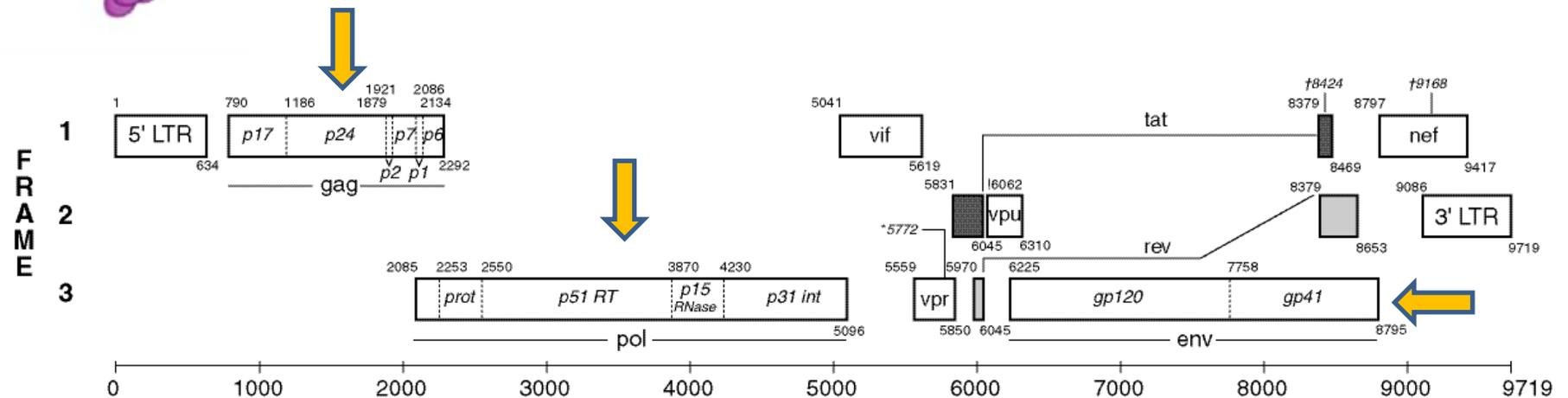


Estructurales

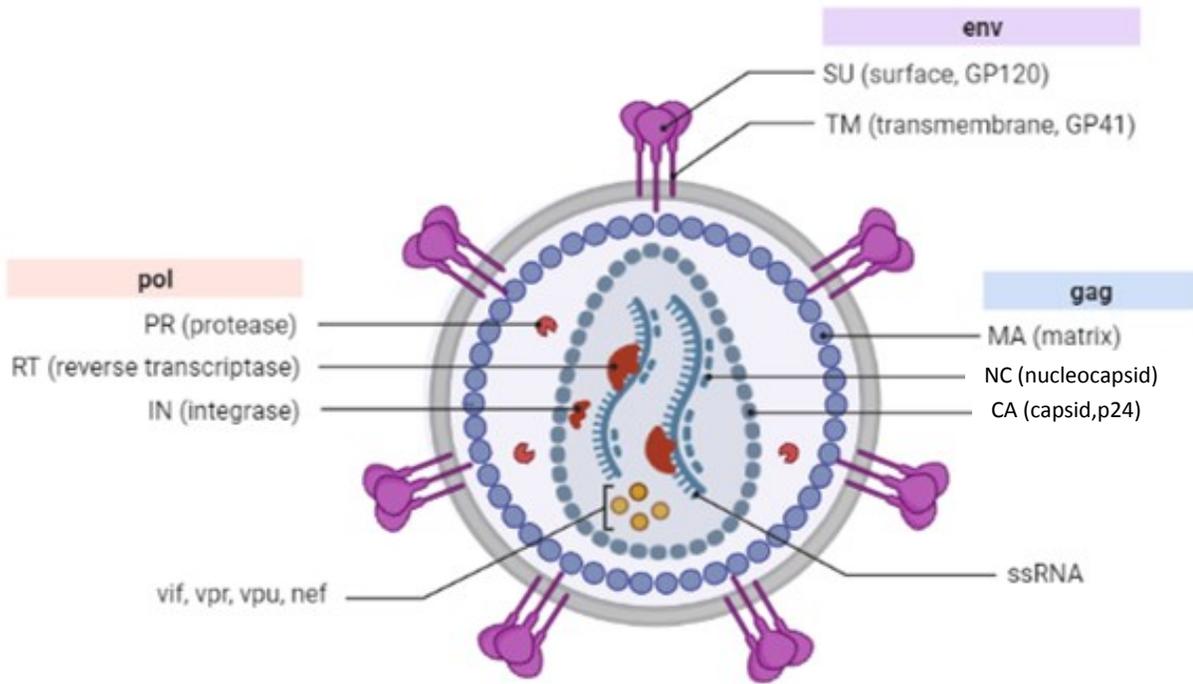
gag codifica las proteínas de la cápside , nucleocápside y matriz.

pol codifica la proteasa, retrotranscriptasa e integrasa.

env codifica las proteínas de la envoltura.



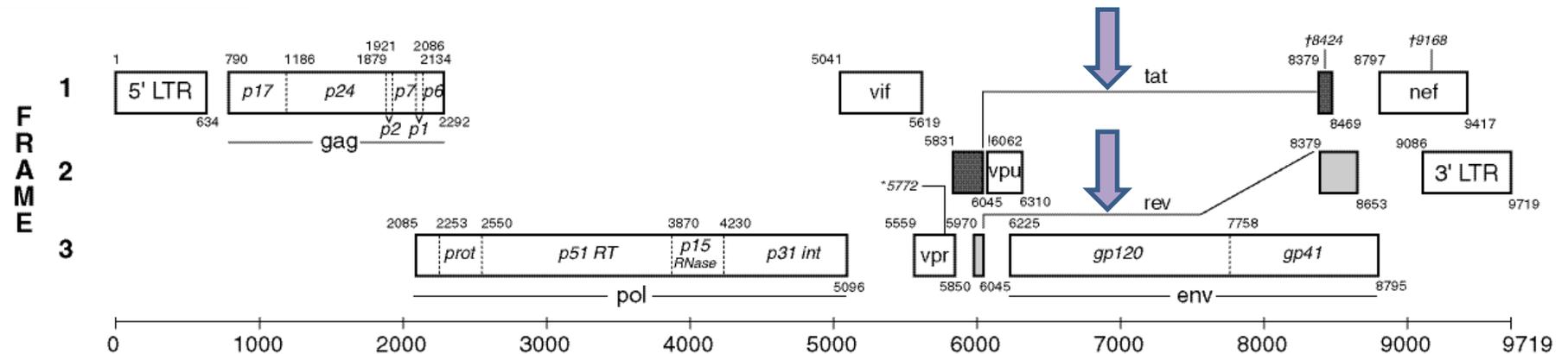
VIH: morfología y genoma



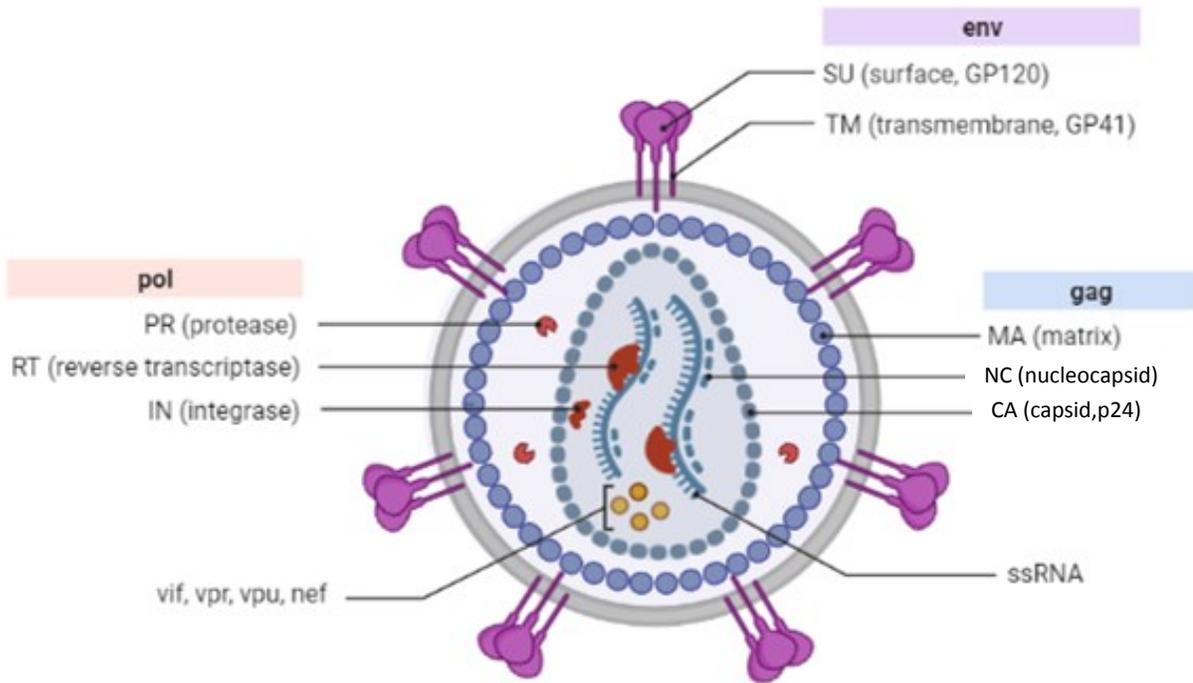
Regulatorios

rev - Factor de exportación nuclear de ARN viral.

tat - Activador transcripcional



VIH: morfología y genoma



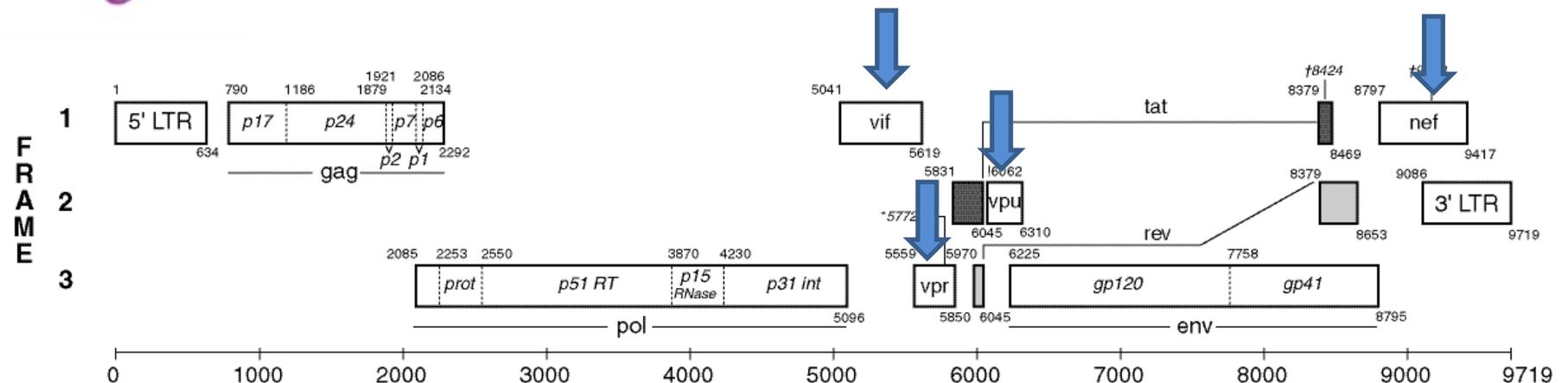
Accesorios

Vif –aumenta la infectividad viral al suprimir y degradar proteínas de la cél. huésped que inhiben la infección.

Vpr- transporta el genoma retrotranscrito al núcleo.

Vpu- promueve la liberación extracelular de las partículas virales.

Nef-interrumpe la presentación de antígenos en la superficie celular, lo cual provoca evasión inmune y previene la lisis de las células infectadas.

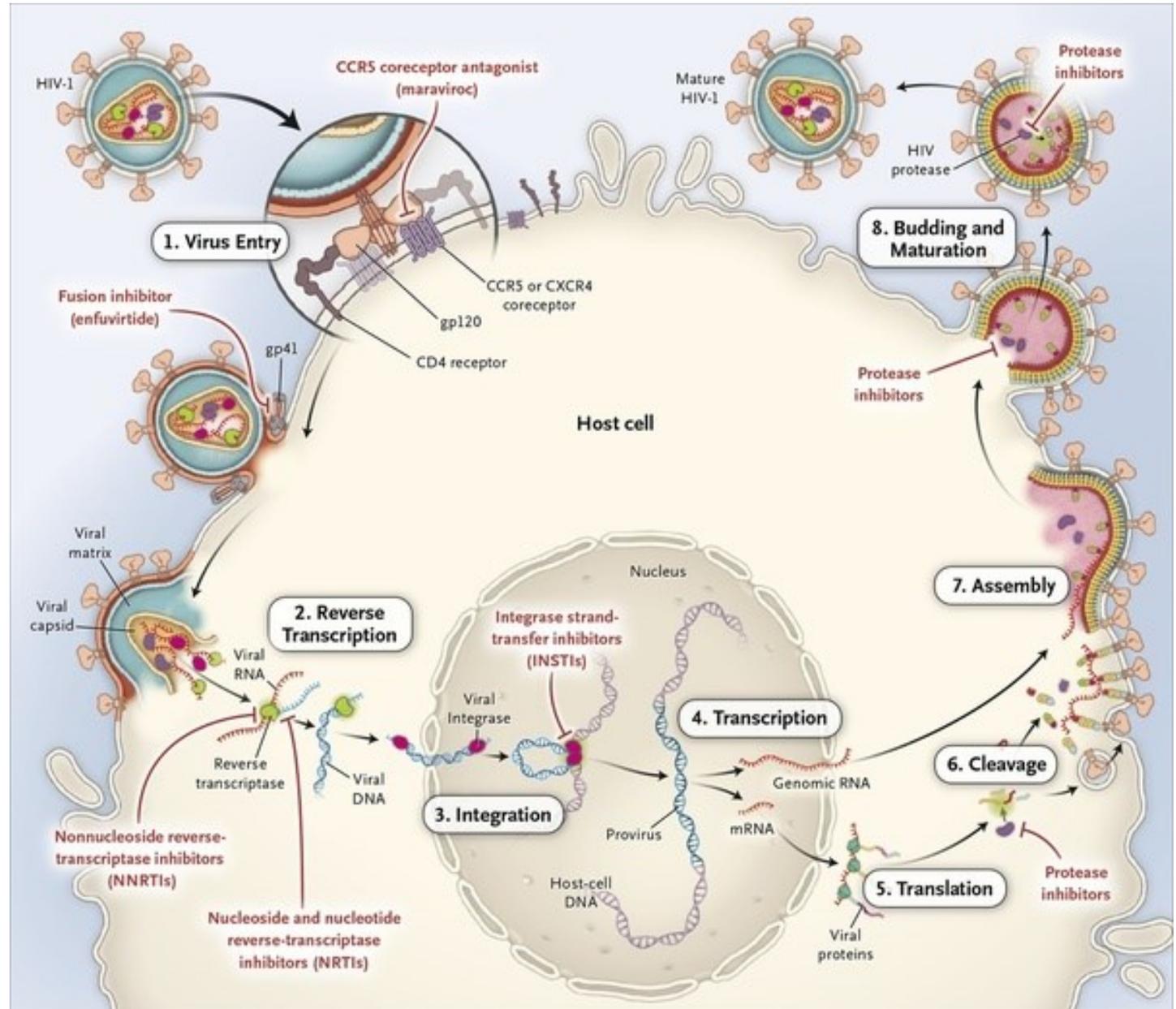


Ciclo viral

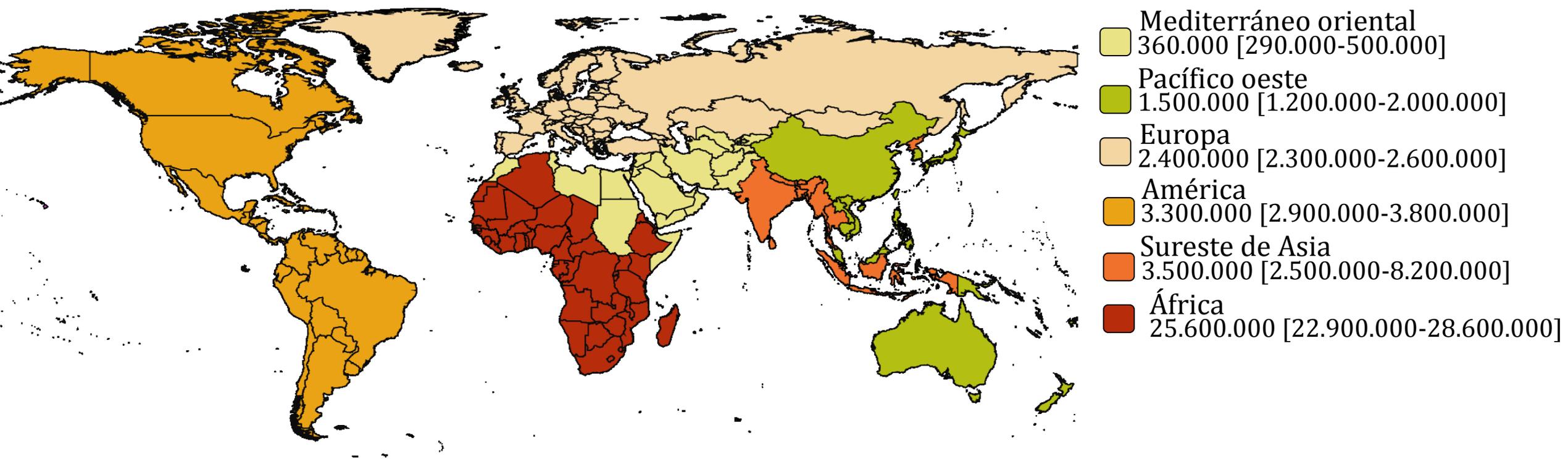
1 - Adsorción, fusión, desnudamiento y transcripción inversa

2 - Integración, transcripción y traducción de proteínas virales

3 - Montaje, brotación y maduración.



- Línea temporal del descubrimiento del SIDA y el VIH
- Clasificación taxonómica, estructura y ciclo
- **Indicadores globales de la epidemia de VIH**
- Evolución viral y reloj molecular
- Origen y clasificación del VIH
- VIS y su origen
- Factores históricos y sociales que impulsaron el inicio de la pandemia de VIH
- Diseminación del VIH fuera de África



■ 2019: ~ 38 millones de personas viviendo con VIH en el mundo.

■ 2019: ~ 14.000 personas viviendo con VIH en Uruguay.

Personas que viven con el VIH
38 000 000 [31 600 000 - 44 500 000]

2019

1 700 000
Nuevos adultos y niños infectados
[1 200 000 - 2 200 000]

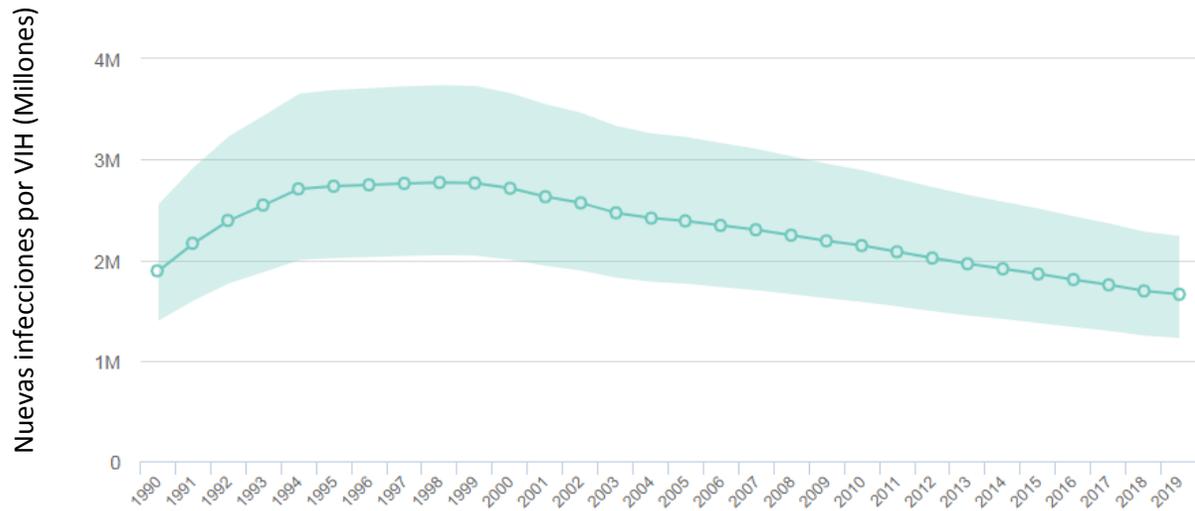
690 000
Muertes de adultos y niños x SIDA
[500 000 - 970 000]

4722 nuevos infectados/día → 197 nuevos infectados/hora

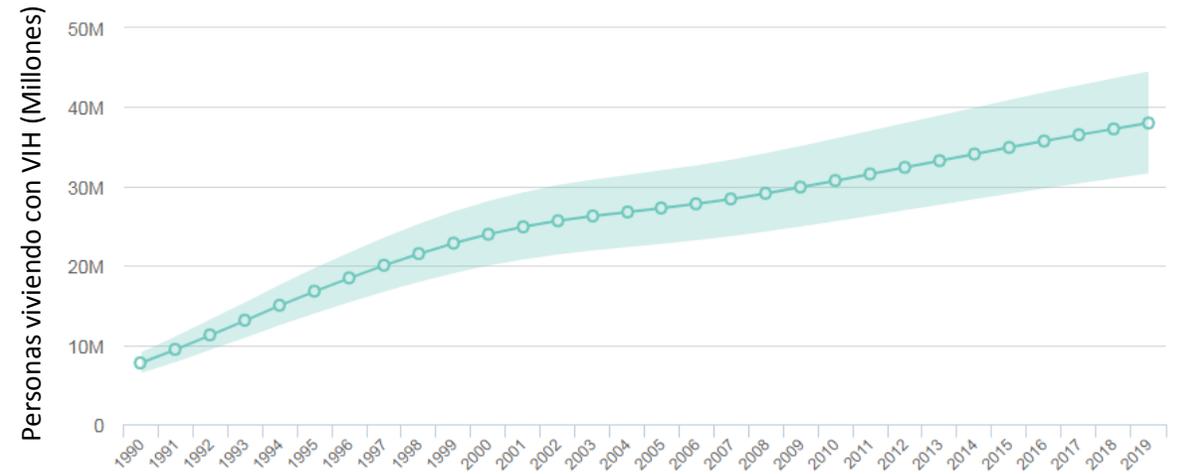
Uruguay

~ 1000 nuevos infectados/año → ~ 3 por día

Nuevas infecciones por VIH (todas las edades)

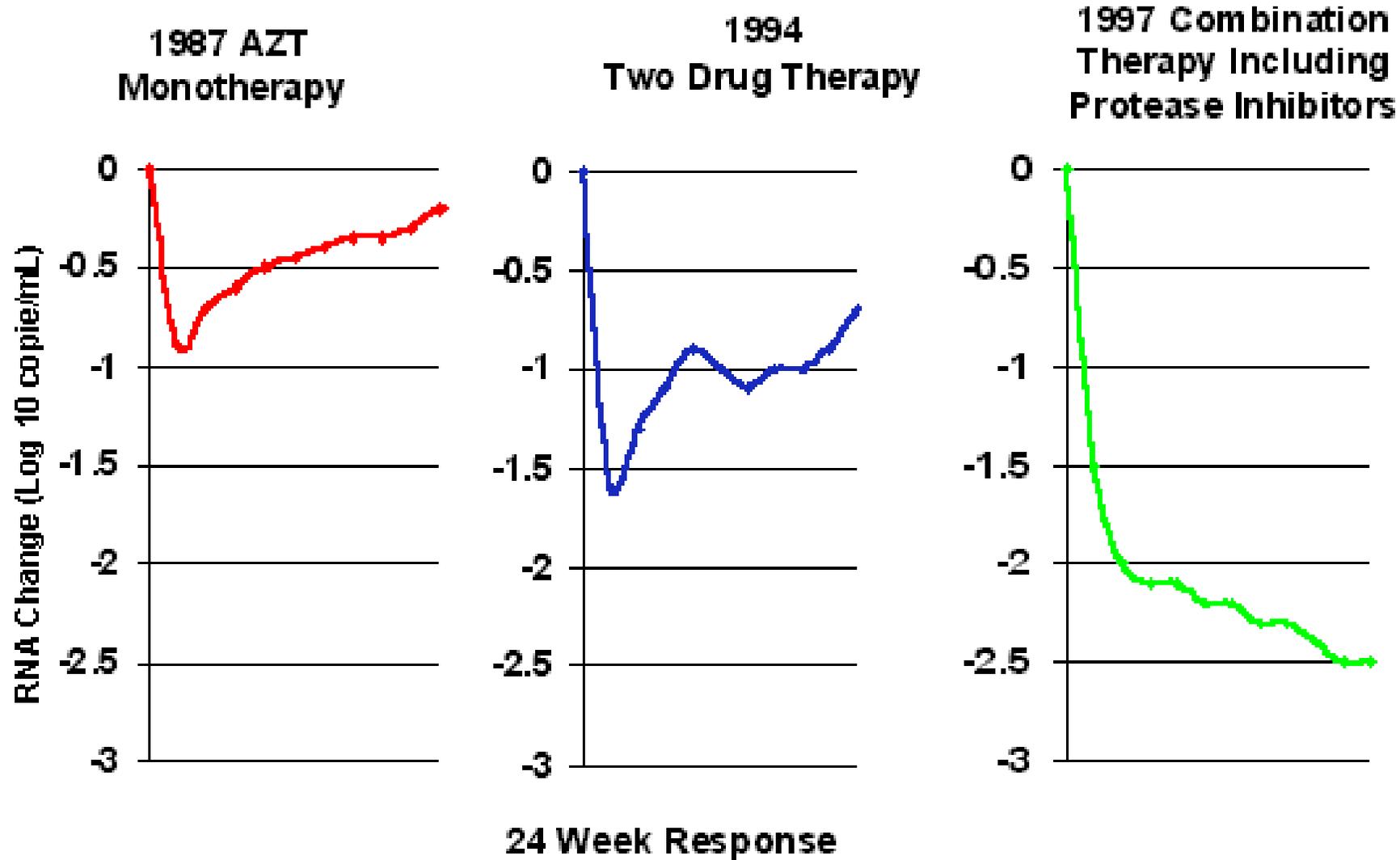


Personas que viven con VIH (todas las edades)



Evolución de la terapia antirretroviral.

OBJETIVO: SUPRESIÓN DE LA CARGA VIRAL

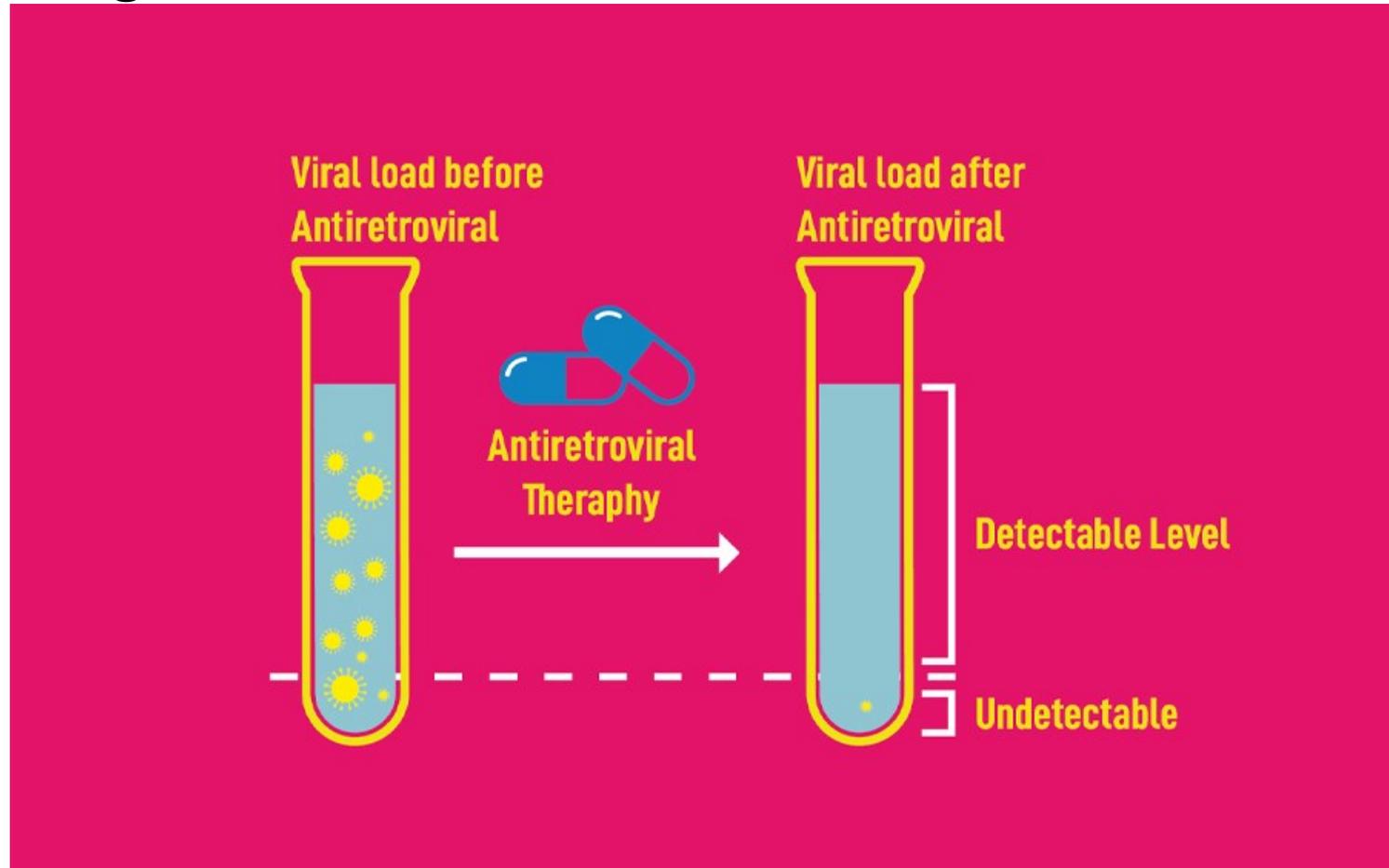


Supresión sostenida de la carga viral hasta niveles indetectables

TRATAMIENTO como PREVENCIÓN

$$I = I$$

carga viral **INDETECTABLE** = VIH **INTRANSMISIBLE**



TRATAMIENTO como PREVENCIÓN

$$I = I$$

carga viral **INDETECTABLE** = VIH **INTRASMISIBLE**

NIVEL INDIVIDUAL: Disminuye la morbimortalidad y aumenta la calidad de vida de la persona infectada.

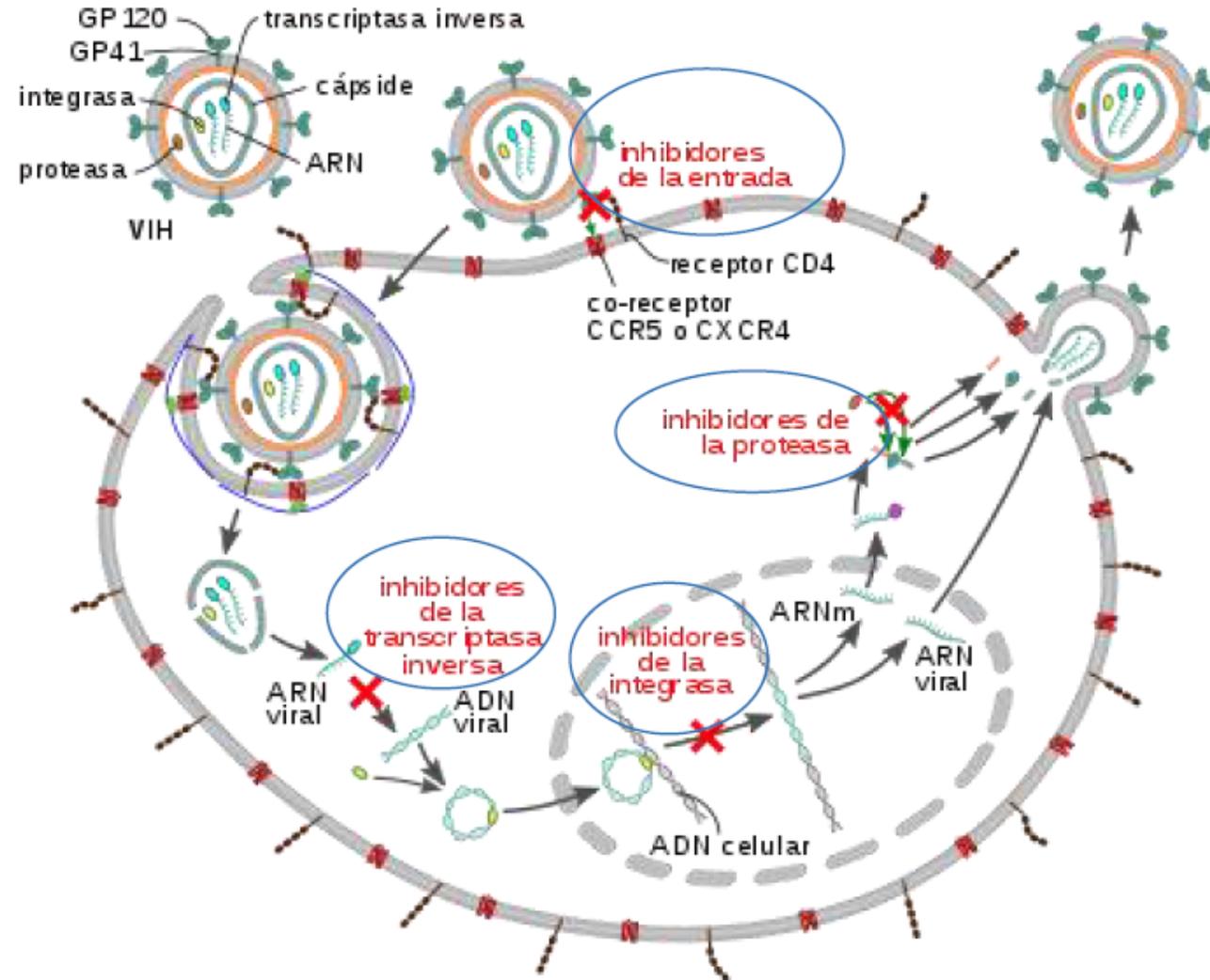
NIVEL POBLACIONAL: Previene la transmisión sexual.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TARV)

■ Combinación de fármacos antirretrovirales

OBJETIVO: SUPRESIÓN DE LA CARGA VIRAL

- INHIBIDORES DE ENTRADA
- INHIBIDORES DE LA RETROTRANSCRIPTASA
- INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (INI)
- INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)



TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TARV)

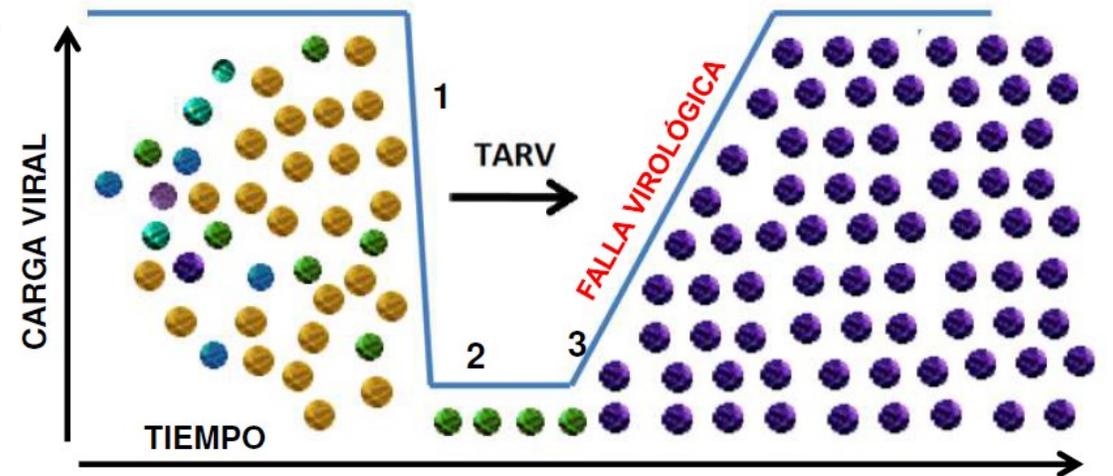
■ Combinación de fármacos antirretrovirales

OBJETIVO: SUPRESIÓN DE LA CARGA VIRAL

- INHIBIDORES DE ENTRADA
- INHIBIDORES DE LA RETROTRANSCRIPTASA
- INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (INI)
- INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)

RESISTENCIA VIRAL

Cualquier cambio que mejore la replicación de un virus en presencia de un inhibidor



IMPORTANTE FACTOR DE FRACASO TERAPÉUTICO

- Todavía no hay cura «completa»
 - No se puede eliminar el virus de una persona infectada (reservorio latente de células infectadas: médula ósea, SNC y órganos linfoides).
- No hay vacuna
 - No se puede bloquear la infección primaria
- No puede dejar de tomar los fármacos antiretrovirales
- Aparecen virus resistentes a los medicamentos
- Los medicamentos son costosos



- Línea temporal del descubrimiento del SIDA y el VIH
- Clasificación taxonómica, estructura y ciclo
- Indicadores globales de la epidemia de VIH
- **Evolución viral y reloj molecular**
- Origen y clasificación del VIH
- VIS y su origen
- Factores históricos y sociales que impulsaron el inicio de la pandemia de VIH
- Diseminación del VIH fuera de África

Tasa de Mutación

≠

Tasa de Evolución

- **Tasa de mutación = Tasa de error de la polimerasa. Por lo general, se representa como el número de mutaciones por sitio por ciclo de replicación.**
- **Tasa de evolución = Tasa de fijación de mutaciones a lo largo del tiempo. Por lo general, se representa como el número de reemplazos por sitio por año.**

La tasa de evolución depende de varios factores, entre ellos:

- Tasa de mutación.
- Selección natural (sistema inmunológico) y deriva genética.

Tasa de Mutación

≠

Tasa de Evolución

- **Tasa de mutación = Tasa de error de la polimerasa. Por lo general, se representa como el número de mutaciones por sitio por ciclo de replicación.**
- **Tasa de evolución = Tasa de fijación de mutaciones a lo largo del tiempo. Por lo general, se representa como el número de reemplazos por sitio por año.**

La tasa de evolución depende de varios factores, entre ellos:

- **Tasa de mutación.**
 - Mutaciones sinónimas
 - Mutaciones no sinónimas
 - Mutaciones sin sentido
- **Selección natural (sistema inmunológico) y deriva genética.**

Tasa de Mutación

≠

Tasa de Evolución

- **Tasa de mutación = Tasa de error de la polimerasa. Por lo general, se representa como el número de mutaciones por sitio por ciclo de replicación.**
- **Tasa de evolución = Tasa de fijación de mutaciones a lo largo del tiempo. Por lo general, se representa como el número de reemplazos por sitio por año.**

La tasa de evolución también depende de varios factores, entre ellos:

- Tasa de mutación.
- Selección natural (sistema inmunológico) y deriva genética.
- **Tasa de recambio viral (número de ciclos de replicación / unidad de tiempo).**

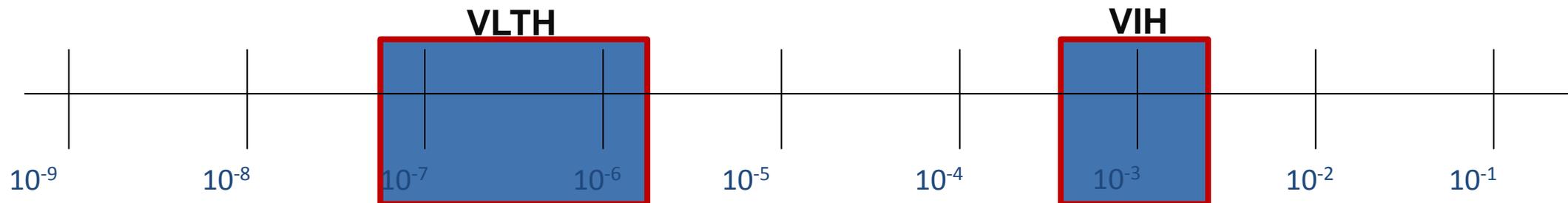
Tasa de Evolución de VIH vs VLTH

Características del VIH:

- **Alta tasa de mutación y recombinación por ciclo de replicación.**
- **Alta tasa de recambio viral** (muchos ciclos de replicación por unidad de tiempo).
- Alta diversidad genética y alta tasa de evolución.

Características de VLTH:

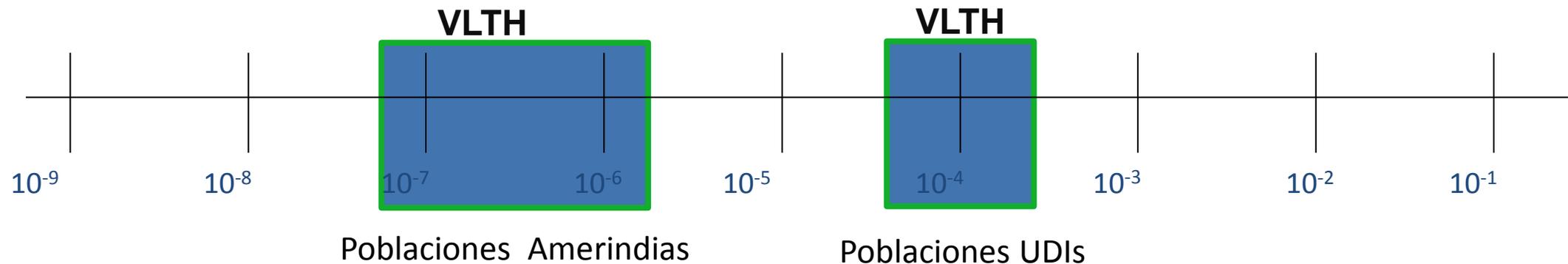
- **Alta tasa de mutación y recombinación por ciclo de replicación.**
- **Baja tasa de recambio viral** (pocos ciclos de replicación por unidad de tiempo).
- Diversidad genética “baja” y tasa de evolución “baja”.



- **Tasa de evolución = Tasa de fijación de mutaciones a lo largo del tiempo.**
Por lo general, se representa como el número de reemplazos por sitio por año.

La tasa de evolución también depende de varios factores, entre ellos:

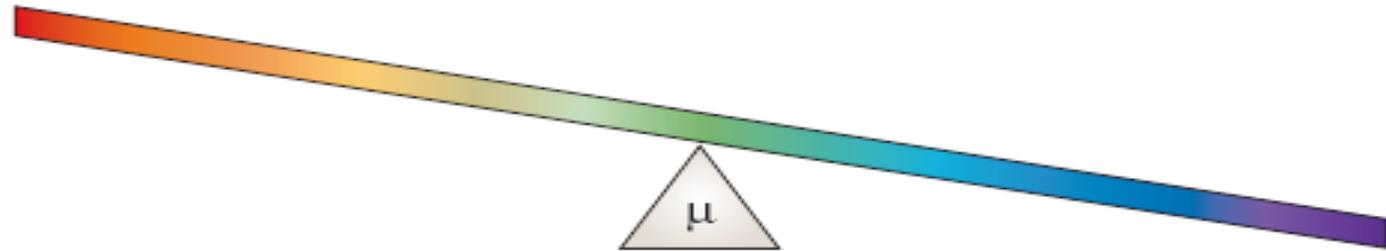
- Tasa de mutación.
- Selección natural (sistema inmunológico) y deriva genética.
- Tasa de recambio viral (número de ciclos de replicación / unidad de tiempo).
- **Modo y características de la red de transmisión (horizontal/vectorial - HET/HSH/UDI).**



Evolución Viral – tasa de mutación vs tasa de evolución

Effects on substitution rate

Generation time	Shorter	Longer
Transmission	Direct	Vector borne
	Horizontal	Vertical
Selection	Positive	Purifying



Effects on mutation rate

Genomic architecture	Single stranded	Double stranded
	RNA	DNA
	Smaller	Larger
Replication speed	Faster	Slower
Viral enzymes	–	DNA repair

Teoría del Reloj Molecular (1962)

La divergencia entre secuencias proteicas homólogas aumenta de forma lineal en el tiempo.



Es proporcional al tiempo de divergencia entre especies.



Linus Pauling



Emile Zuckerkandl

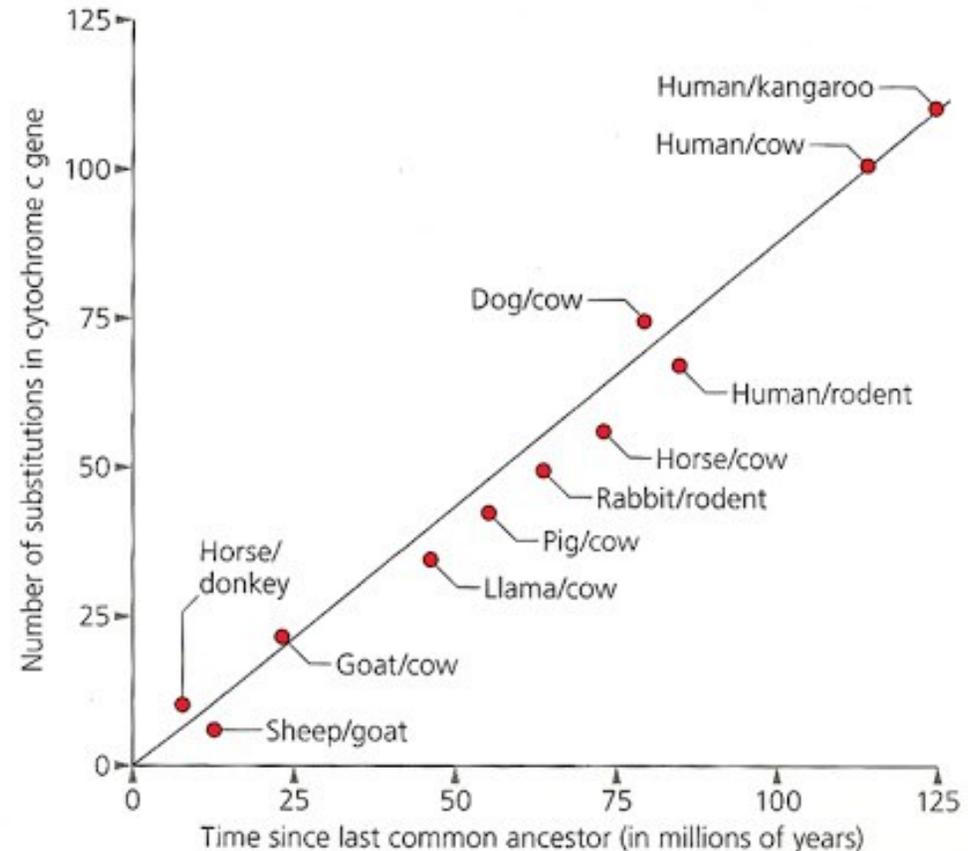
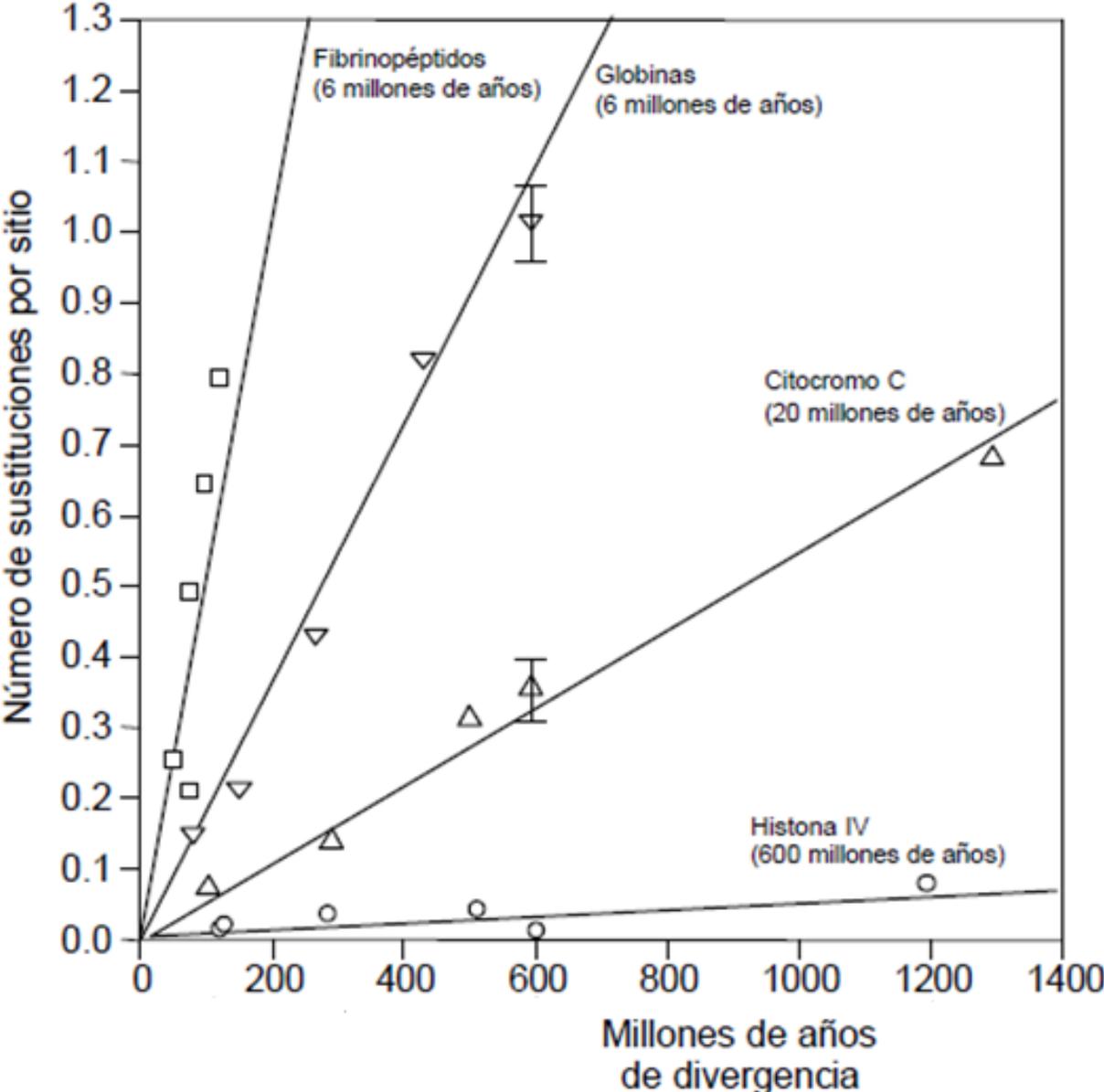


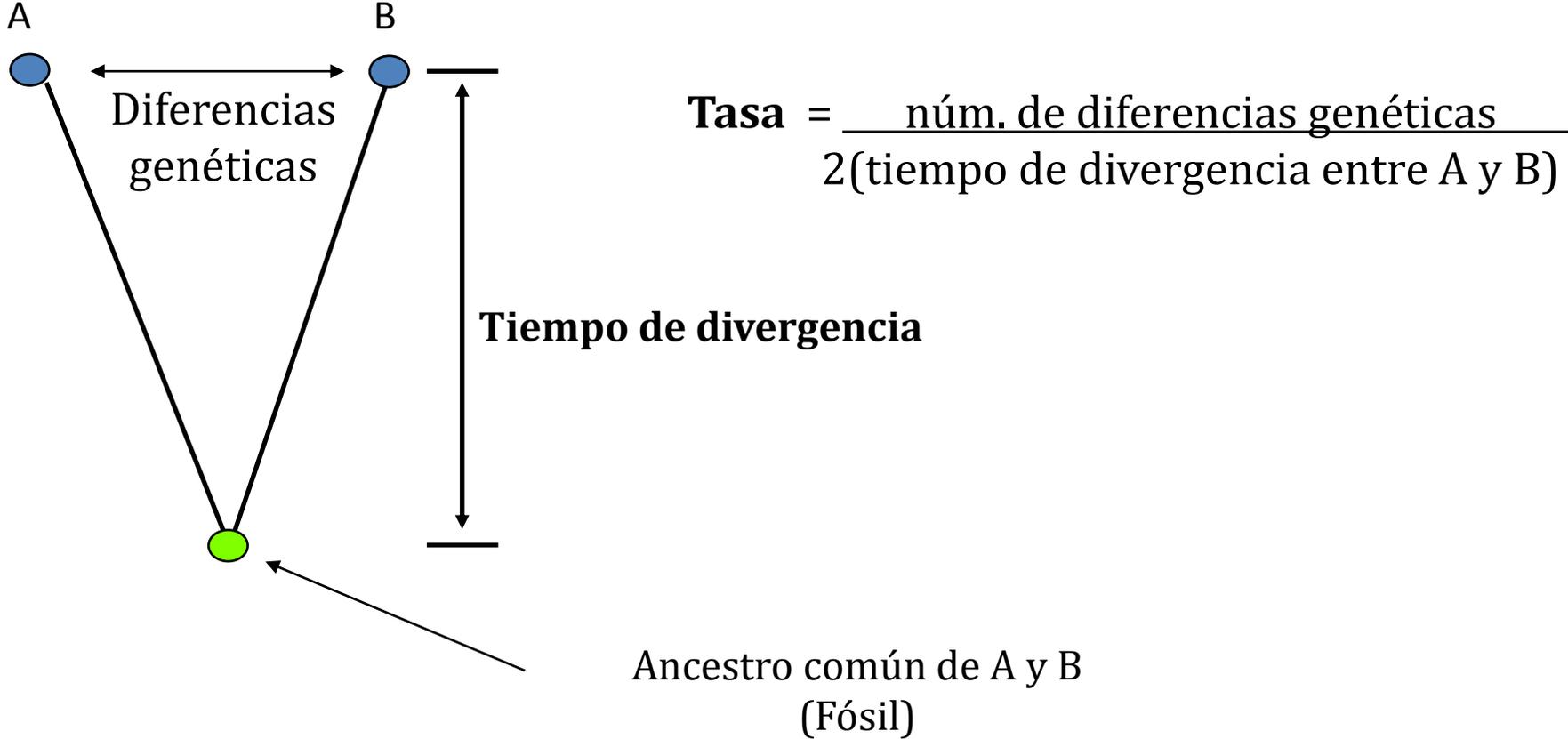
Figure 7.8 DNA mutates at a roughly clock-like rate. This graph shows how distantly related pairs of species have a large number of different substitutions in the cytochrome c gene. (Adapted from Moore and Moore, 2004)

Teoría del Reloj Molecular (1962)



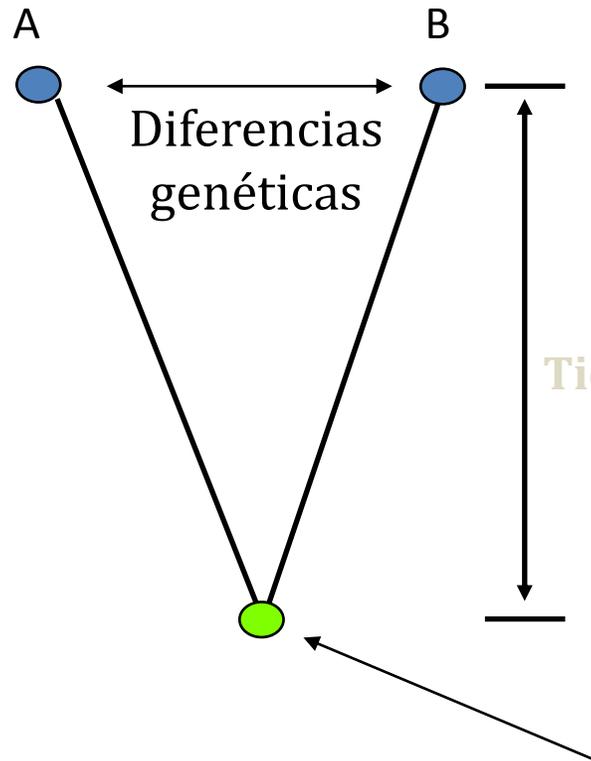
Calibración del reloj

La relación de proporcionalidad entre cambio y tiempo puede usarse para estimar el tiempo de divergencia entre especies.



Calibración del reloj

¿Cómo calibrar el reloj molecular del virus?



$$\text{Tasa?} = \frac{\text{núm. de diferencias genéticas}}{2(\text{tiempo de divergencia entre A y B})}$$

Ancestro común de A y B
(Fósil)

- Línea temporal del descubrimiento del SIDA y el VIH
- Clasificación taxonómica, estructura y ciclo
- Indicadores globales de la epidemia de VIH
- Evolución viral y reloj molecular
- **Origen y clasificación del VIH**
 - VIS y su origen
 - Factores históricos y sociales que impulsaron el inicio de la pandemia de VIH
 - Diseminación del VIH fuera de África

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

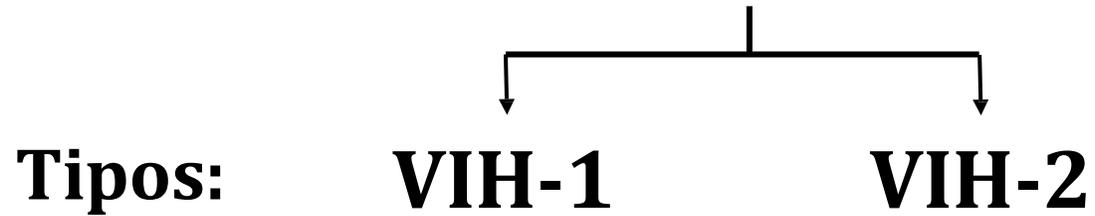
Tipos:

VIH-1

VIH-2



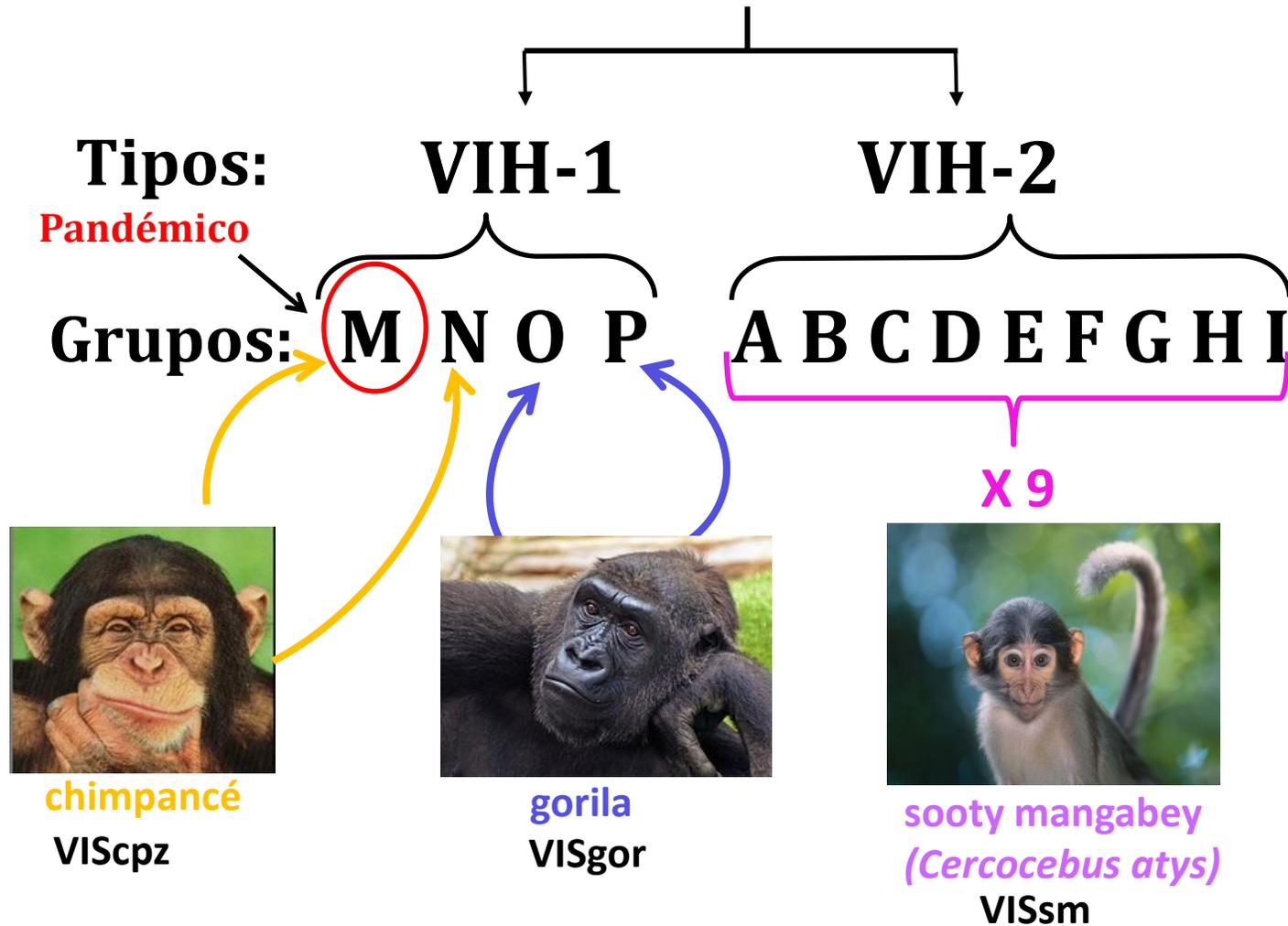
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana



Distribución geográfica	GLOBAL	AFRICA OCCIDENTAL
Transmisión Heterosexual		3 a 6 veces más bajo
Transmisión Vertical	15%-45%	0%-5%
Progreso a etapa SIDA	8-10 años	10-25 años

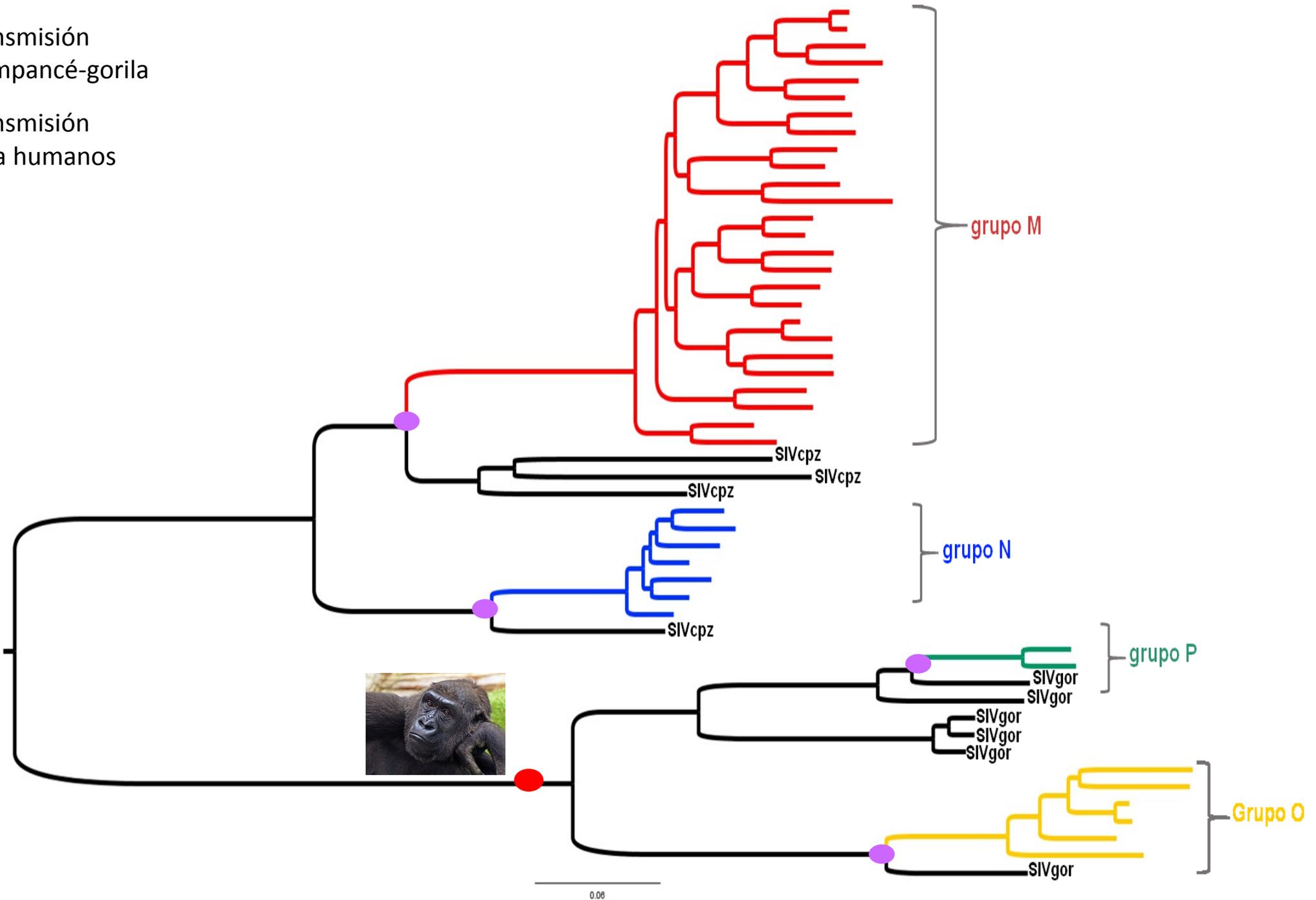
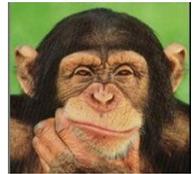
- Menos agresivo
- Menor probabilidad de transmisión
- Progreso a etapa SIDA más lento

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

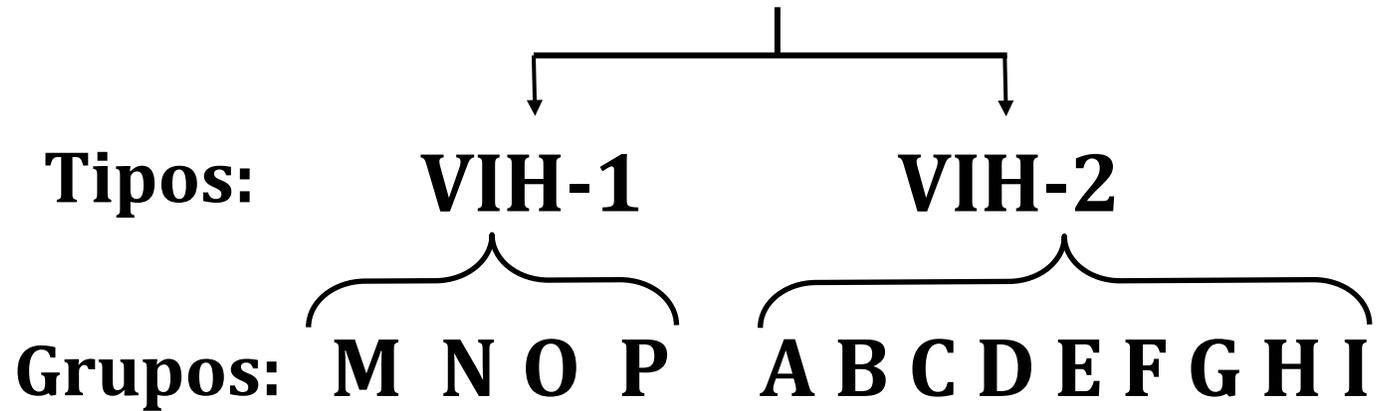


● Transmisión chimpancé-gorila

● Transmisión para humanos



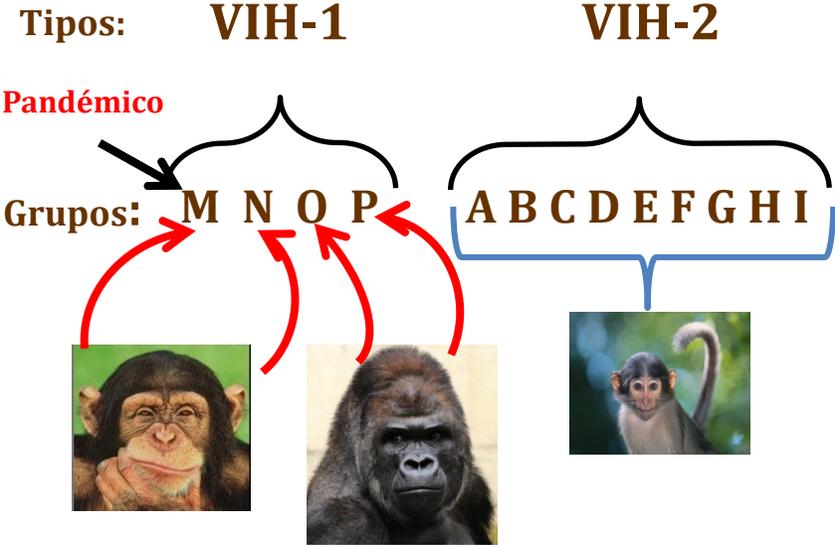
13 eventos independientes de transmisión : VIS → humanos



¿Cómo ocurrieron estos eventos de transmisión?



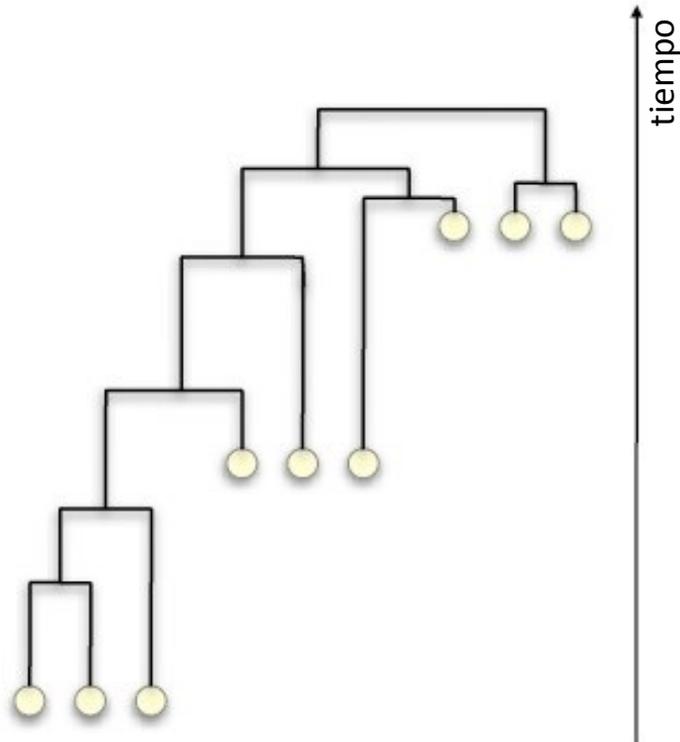
¿Dónde ocurrieron las transmisiones VIS → Humanos?



¿Cuándo ocurrieron las transmisiones VIS → Humanos?

¿Cómo calibrar el reloj molecular del virus?

- Utilizando secuencias heterocronas de poblaciones con evolución mensurable (MEP's)



- altas tasas de mutación
- amplio rango temporal de muestreo

¿Cuándo ocurrieron las transmisiones VIS → Humanos?

¿Cómo calibrar el reloj molecular del virus?

- Utilizando secuencias heterocronas de poblaciones con evolución mensurable (MEP's)

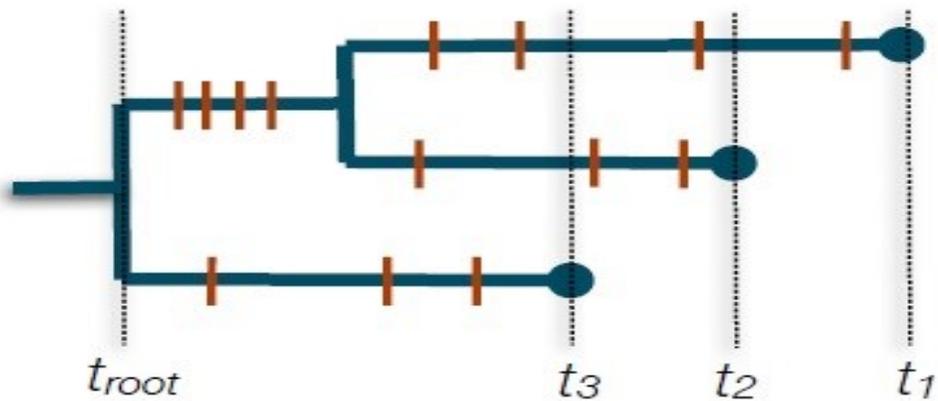


- altas tasas de mutación

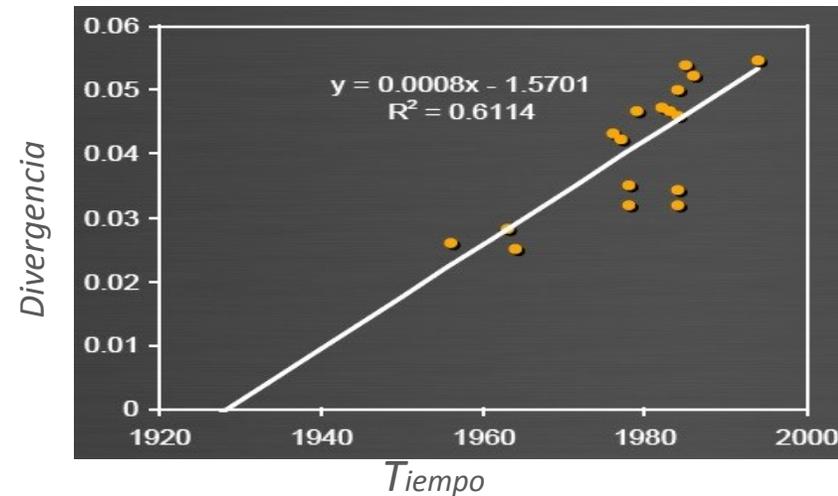
Gran impacto en el área de evolución viral, permitiendo la estimación de tiempos de divergencia sin evidencia paleontológica.

¿Cómo calibrar el reloj molecular del virus?

Los virus de ARN evolucionan a tiempo real y el reloj molecular (tasa de evolución) se calibra directamente a partir de las fechas de las muestras recolectadas en diferentes momentos.



Regresión lineal de la raíz a las hojas



$$d_i = \mu (t_i - t_{raíz})$$

Pendiente: μ \Rightarrow *tasa de sustitución*
intercepción eje x: *traíz*

~~¿Cuándo ocurrieron las transmisiones VIS → Humanos?~~

¿Cuál es la fecha del ancestro común mas reciente del grupo M del VIH-1?

- La transmisión zoonótica es anterior al ancestro común del grupo M
- El Tmrca del grupo M será el limite temporal superior al momento en que ocurrió la transmisión zoonótica VIS→Humanos que dio origen al grupo.

Published: 05 February 1998

An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic

Tuofu Zhu, Bette T. Korber, Andre J. Nahmias, Edward Hooper, Paul M. Sharp & David D. Ho 

Nature **391**, 594–597 (1998) | [Cite this article](#)

2726 Accesses | **270** Citations | **71** Altmetric | [Metrics](#)

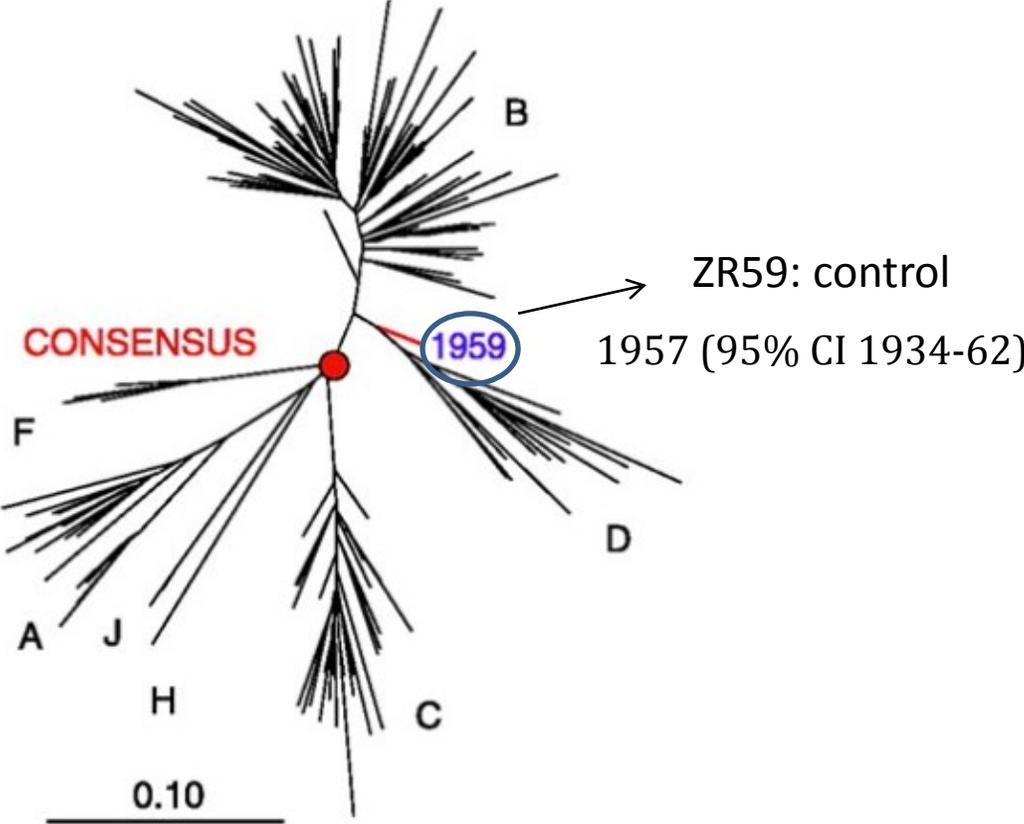
ZR59: muestra de HIV almacenada más antigua conocida.

¿Cuándo ocurrió la transmisión zoonótica que dio origen al grupo M del VIH-1?

Timing the Ancestor of the HIV-1 Pandemic Strains

B. Korber,^{1,2*}† M. Muldoon,^{2,3} J. Theiler,¹ F. Gao,⁴ R. Gupta,¹
A. Lapedes,^{1,2} B. H. Hahn,⁴ S. Wolinsky,⁵ T. Bhattacharya¹†

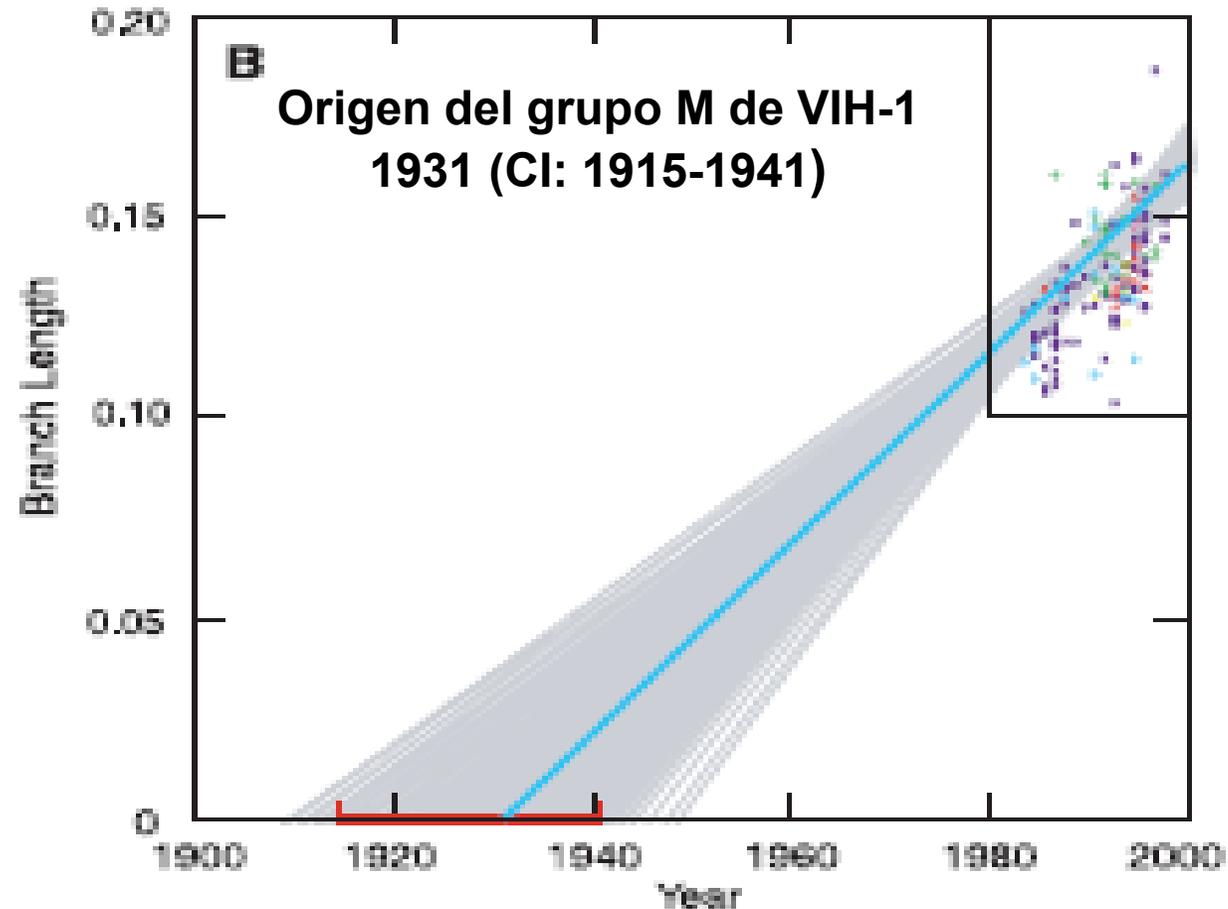
SCIENCE VOL 288 9 JUNE 2000



Timing the Ancestor of the HIV-1 Pandemic Strains

B. Korber,^{1,2*†} M. Muldoon,^{2,3} J. Theiler,¹ F. Gao,⁴ R. Gupta,¹
A. Lapedes,^{1,2} B. H. Hahn,⁴ S. Wolinsky,⁵ T. Bhattacharya^{1†}

SCIENCE VOL 288 9 JUNE 2000



The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations

Nuno R. Faria^{1,2}, Andrew Rambaut^{3,4,5}, Marc A. Suchard^{6,7}, Guy Baele², Trevor Bedford⁸, Melissa J. Ward³, Andrew J. Tatem...

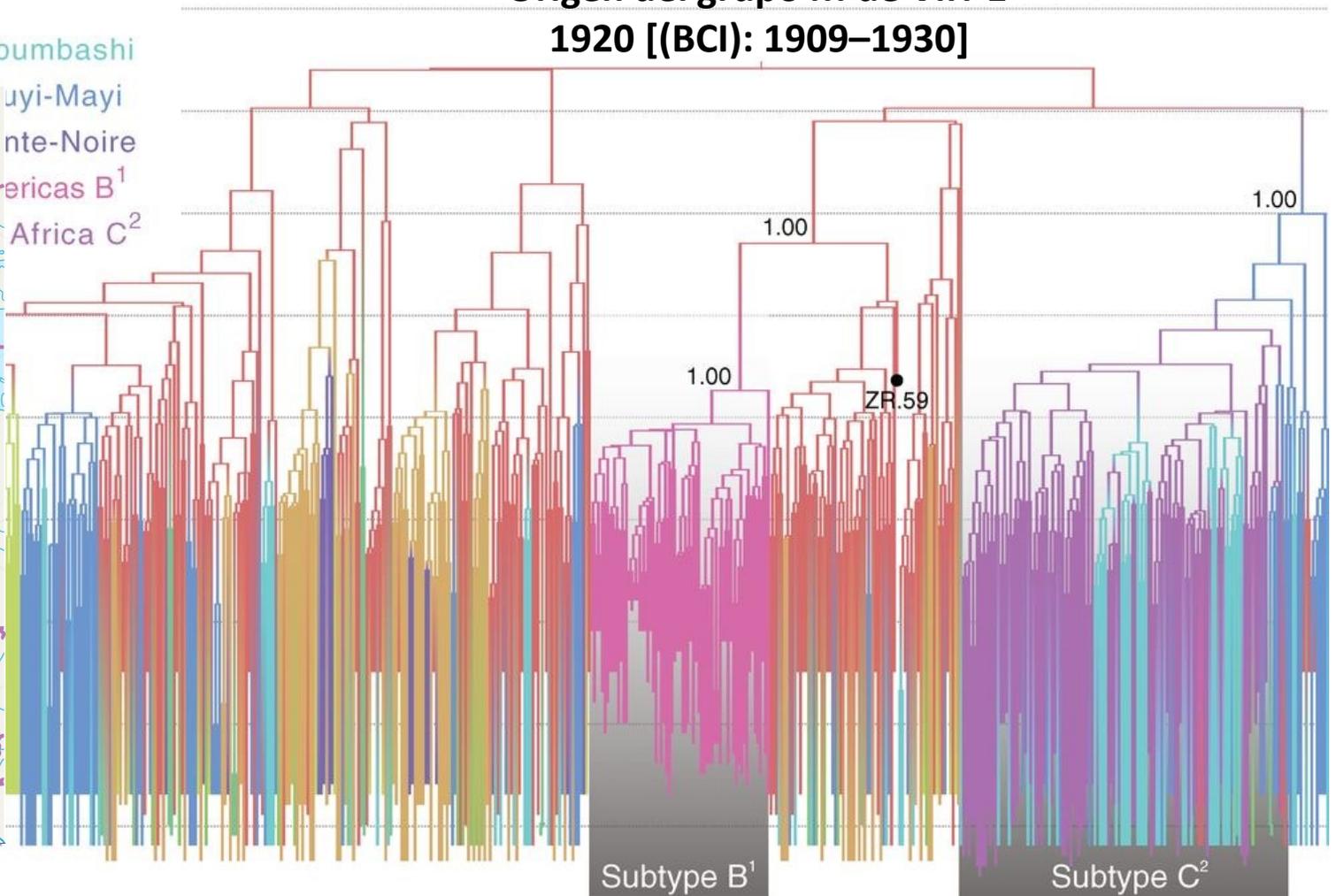
+ See all authors and affiliations

Science 03 Oct 2014:

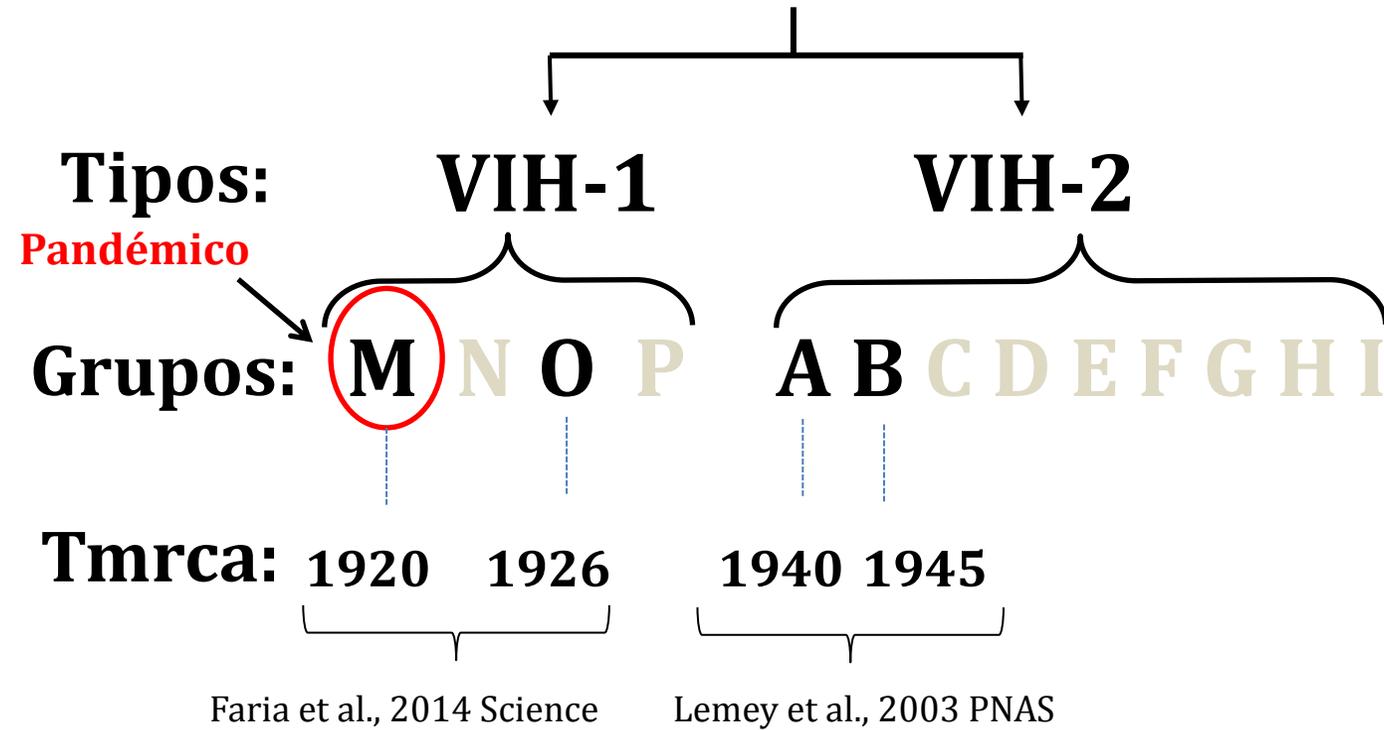
1920

Origen del grupo M de VIH-1

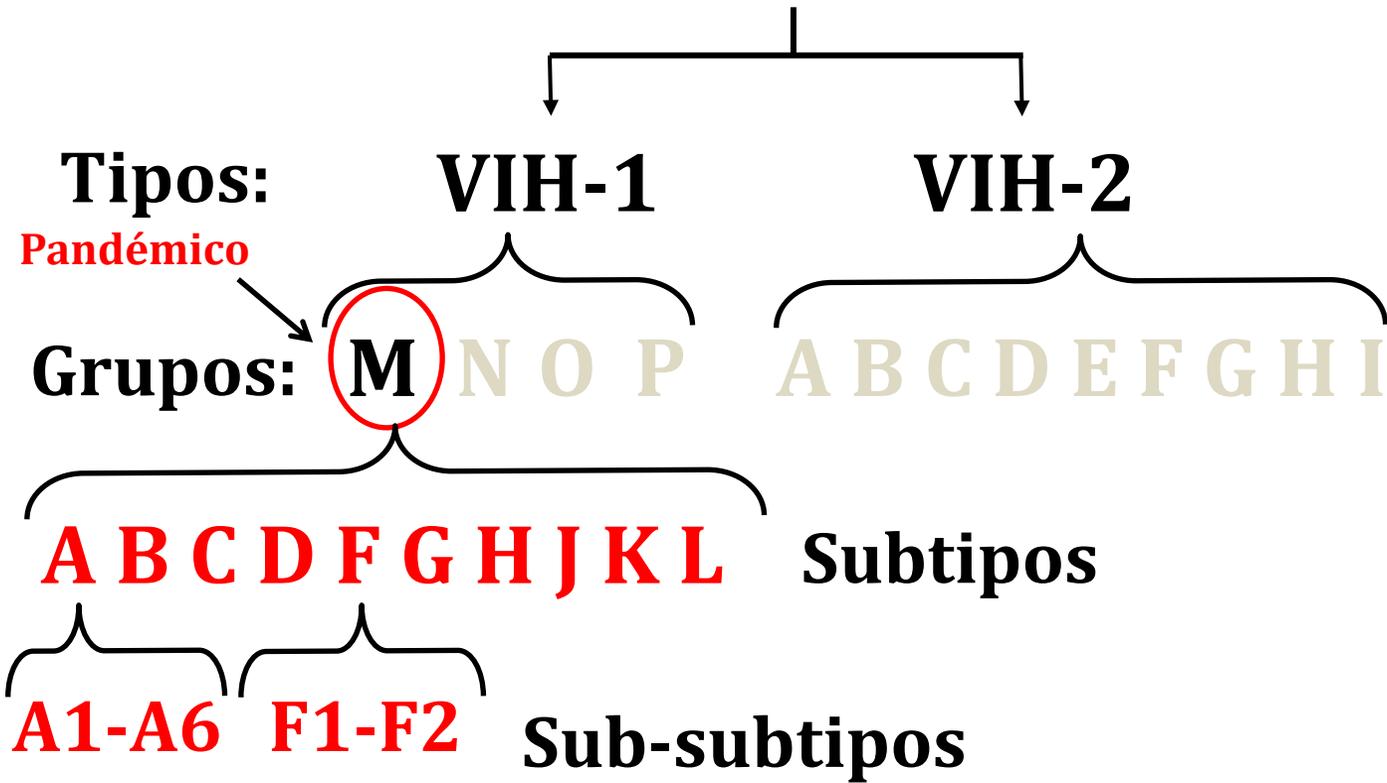
1920 [(BCI): 1909–1930]



VIH: virus de la inmunodeficiencia humana



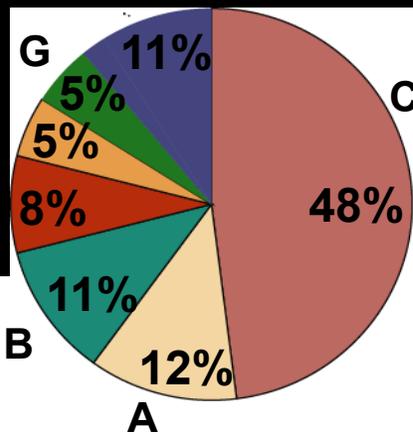
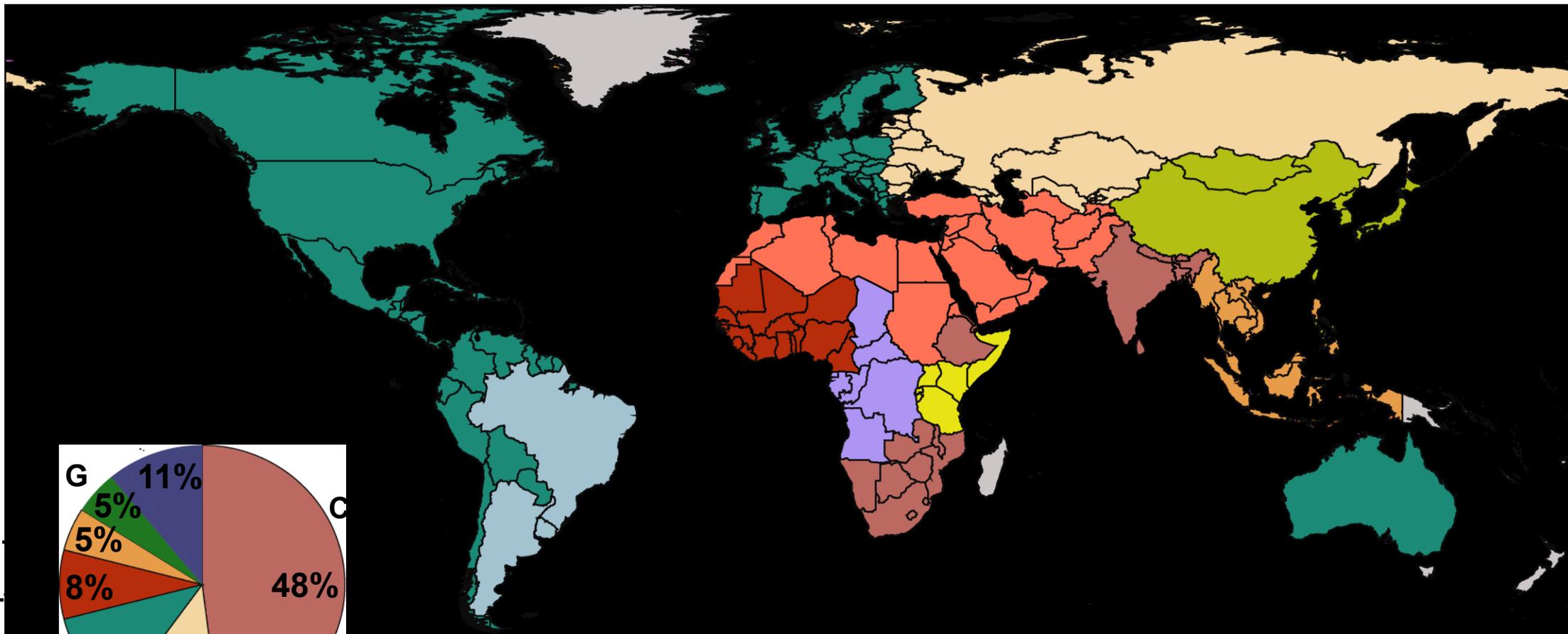
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana



CRFs Formas Recombinantes Circulantes



Distribución global de subtipos y CRFs del VIH-1 grupo M



- B, F, BF
- B, CRF02_AG y otros CRFs
- CRF01_AE, B y otros CRFs
- CRF01_AE, A
- sin datos suficientes
- A, B, AB
- CRF02_AG, G, URFs y otros CRFs
- A, C, D, G y CRFs
- A, D, C, URFs

- Línea temporal del descubrimiento del SIDA y el VIH
- Clasificación taxonómica, estructura y ciclo
- Indicadores globales de la epidemia de VIH
- Evolución viral y reloj molecular
- Origen y clasificación del VIH
- **VIS y su origen**
- Factores históricos y sociales que impulsaron el inicio de la pandemia de VIH
- Diseminación del VIH fuera de África

VIS: virus de la inmunodeficiencia simia

- El VIS es especie-específico
- Solo los primates no humanos africanos son portadores naturales de VIS.



chimpancé
VIScpz



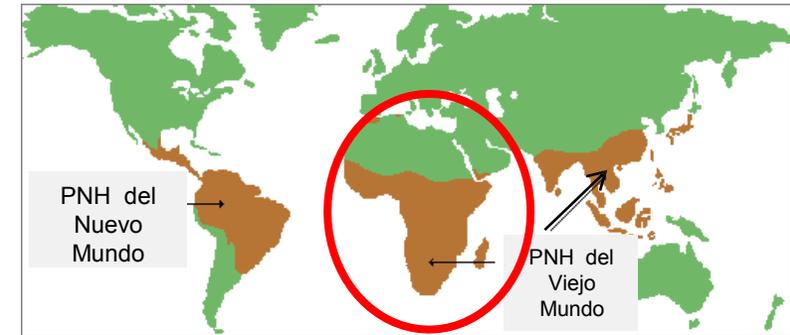
mandriles
VISmnd



mono verde africano
VISagm



babuínos
VISbab



sooty mangabeys
VISsm



mono sykes
VISsyk



mona
VISmon

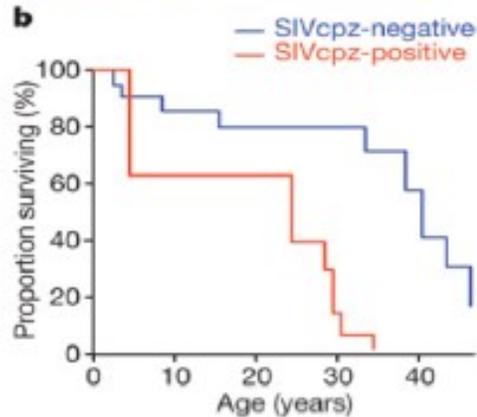


gorila
VISgor

Distintos resultados de la infección por VIS

COEVOLUCIÓN

SIV-infection in chimpanzees:
life span reduced



SIV infection in
« Natural hosts »:
Non-pathogenic

Sooty mangabey



African green monkey (AGM)



mandrill



SIV infection in macaques:
AIDS

Asian monkeys
(macaques)



¿Cuál es el origen temporal del VIS?

¿Cómo calibrar el reloj molecular del virus?

- Mediante un evento histórico.

Island Biogeography Reveals the Deep History of SIV

Michael Worobey,¹ Paul Telfer,^{2,3} Sandrine Souquière,³ Meredith Hunter,² Clint A. Coleman,² Michael J. Metzger,² Patricia Reed,^{2,3} Maria Makuwa,³ Gail Hearn,⁴ Shaya Honarvar,⁴ Pierre Roques,³ Cristian Apetrei,² Mirdad Kazanji,³ Preston A. Marx^{2*}

www.sciencemag.org **SCIENCE** VOL 329 17 SEPTEMBER 2010



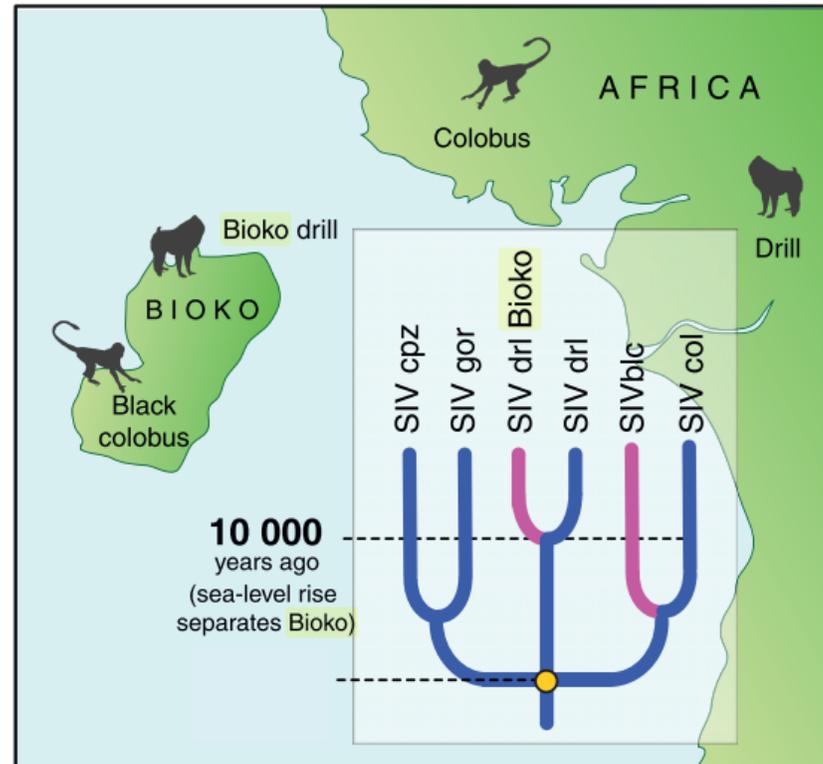
¿Cómo calibrar el reloj molecular del virus?

- Mediante un evento histórico.

Island Biogeography Reveals the Deep History of SIV

Michael Worobey,¹ Paul Telfer,^{2,3} Sandrine Souquière,³ Meredith Hunter,² Clint A. Coleman,² Michael J. Metzger,² Patricia Reed,^{2,3} Maria Makuwa,³ Gail Hearn,⁴ Shaya Honarvar,⁴ Pierre Roques,³ Cristian Apetrei,² Mirdad Kazanji,³ Preston A. Marx^{2*}

www.sciencemag.org **SCIENCE** VOL 329 17 SEPTEMBER 2010



VIS: 7.3×10^{-6} s/s/y

VS

VIH: 9.1×10^{-4} s/s/y

Si el VIScpz no coevolucionó con sus hospederos...

¿Cuál es el origen del VIScpz ?



Origen recombinante del VIScpz

Pinta en la nariz

Bigotudo

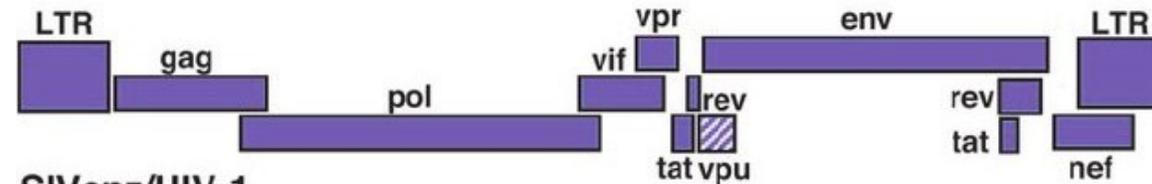
Mona



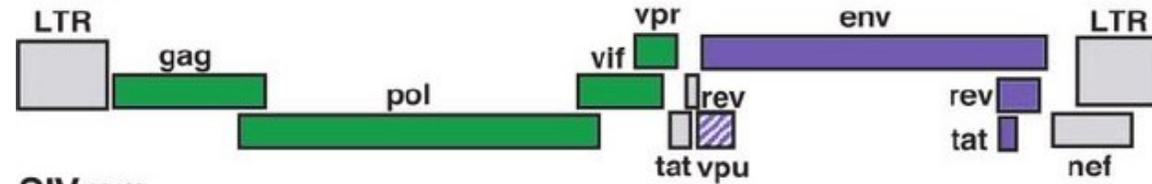
Mangabey de cabeza roja



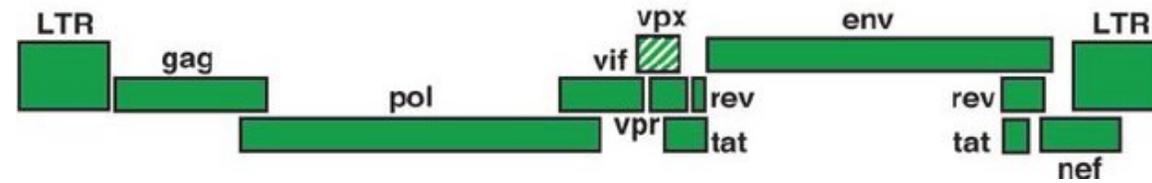
SIVgsn/SIVmus/SIVmon



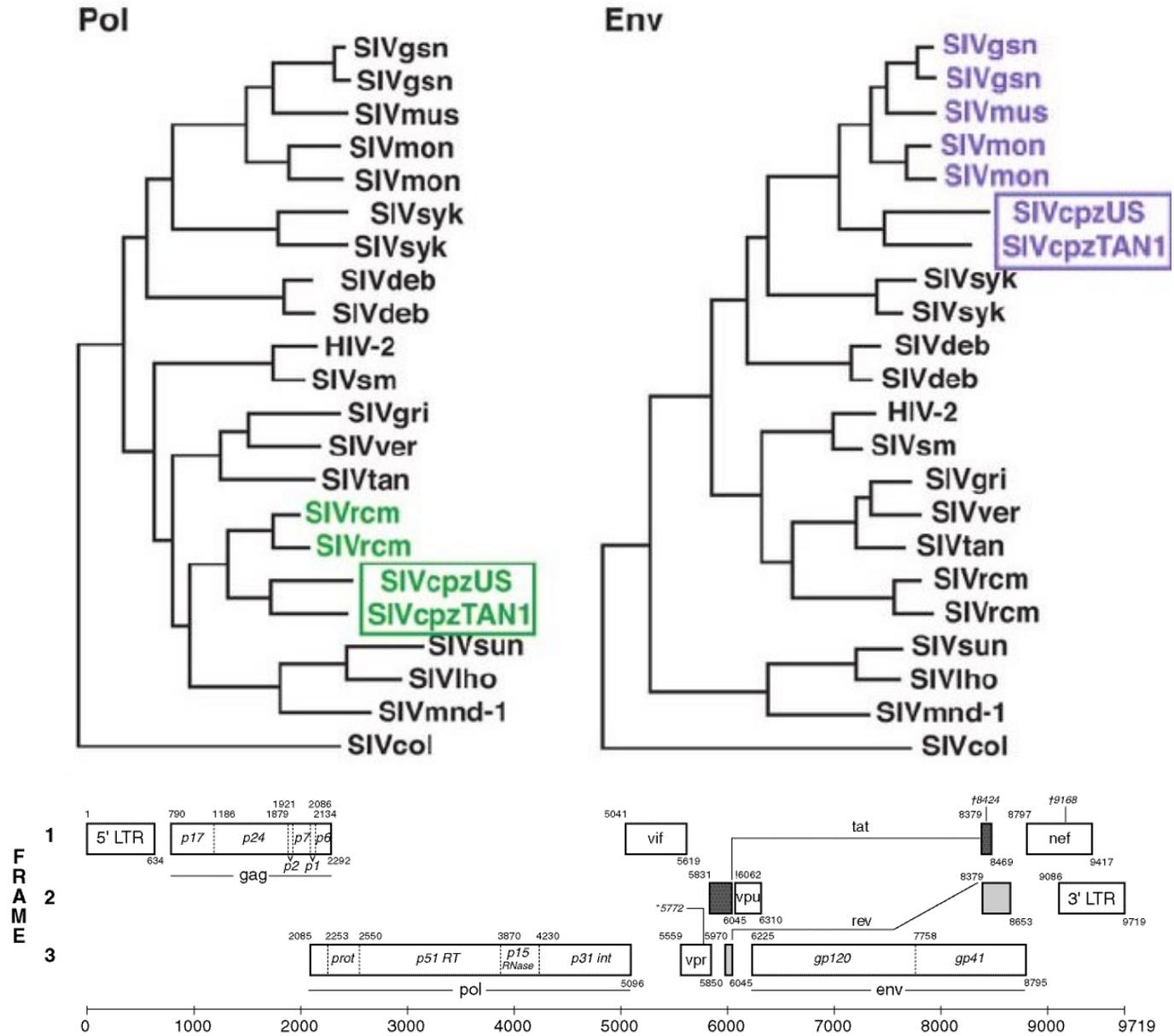
SIVcpz/HIV-1



SIVrcm



Origen recombinante del VIScpz



Origen del VISgor

Pinta en la nariz

Bigotudo

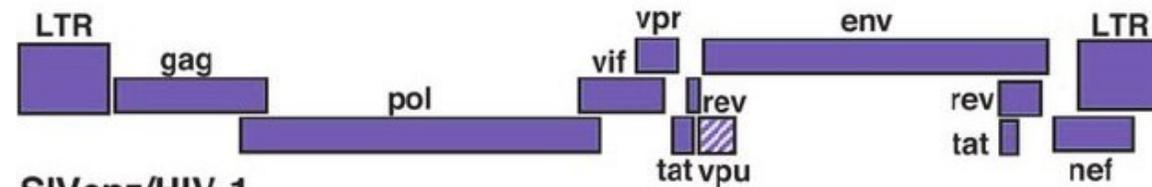
Mona



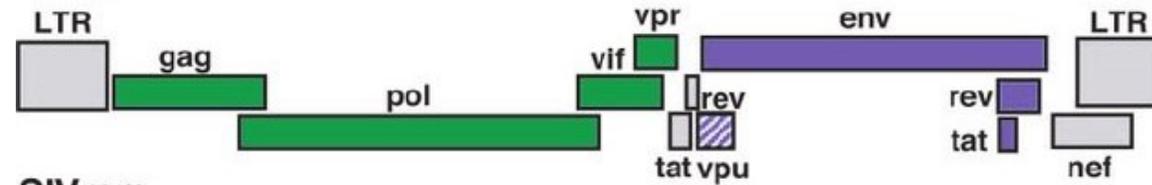
Mangabey de cabeza roja



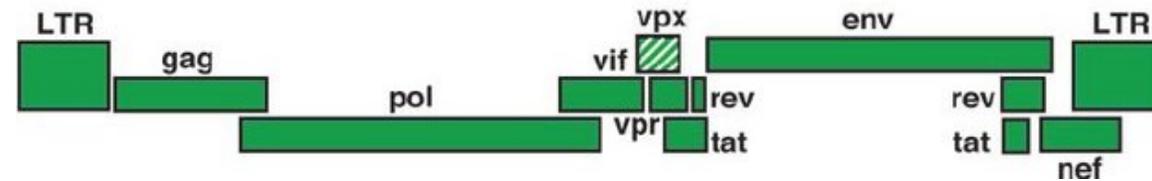
SIVgsn/SIVmus/SIVmon



SIVcpz/HIV-1



SIVrcm



Chimpancé

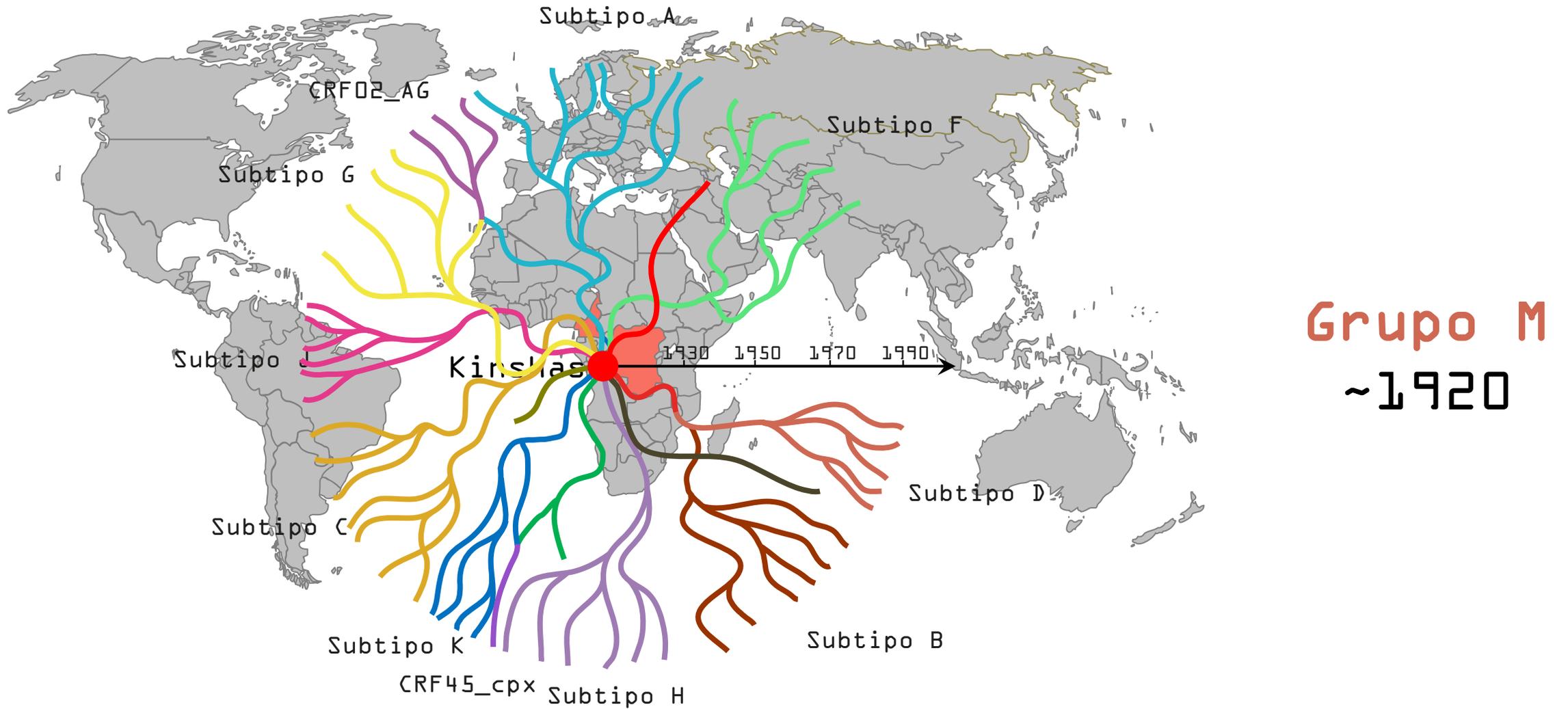


Gorila



VISgor

- Línea temporal del descubrimiento del SIDA y el VIH
- Clasificación taxonómica, estructura y ciclo
- Indicadores globales de la epidemia de VIH
- Evolución viral y reloj molecular
- Origen y clasificación del VIH
- VIS y su origen
- **Factores históricos y sociales que impulsaron el inicio de la pandemia de VIH**
- Diseminación del VIH fuera de África

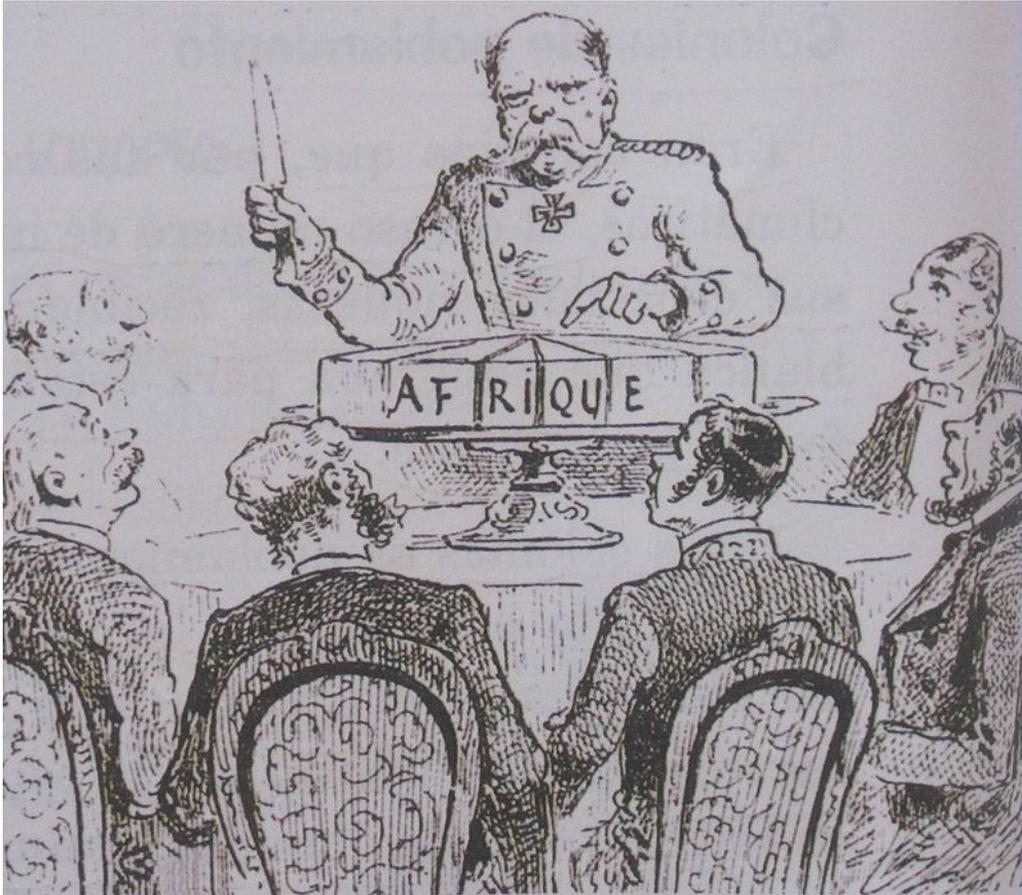


- ¿Por que fue en ese momento y lugar el comienzo de la diseminación viral?
- ¿Qué sucedió en el mundo durante el S.XIX que pudo haber influenciado el inicio de la epidemia a principios del S.XX?

El reparto de África

Conferencia de Berlín 1884-1885

Se inaugura oficialmente el colonialismo europeo en África



Se reunieron en Berlín representantes de 12 países europeos, más Estados Unidos y Turquía, para concretar sus respectivos territorios en África. No hubo representantes africanos.

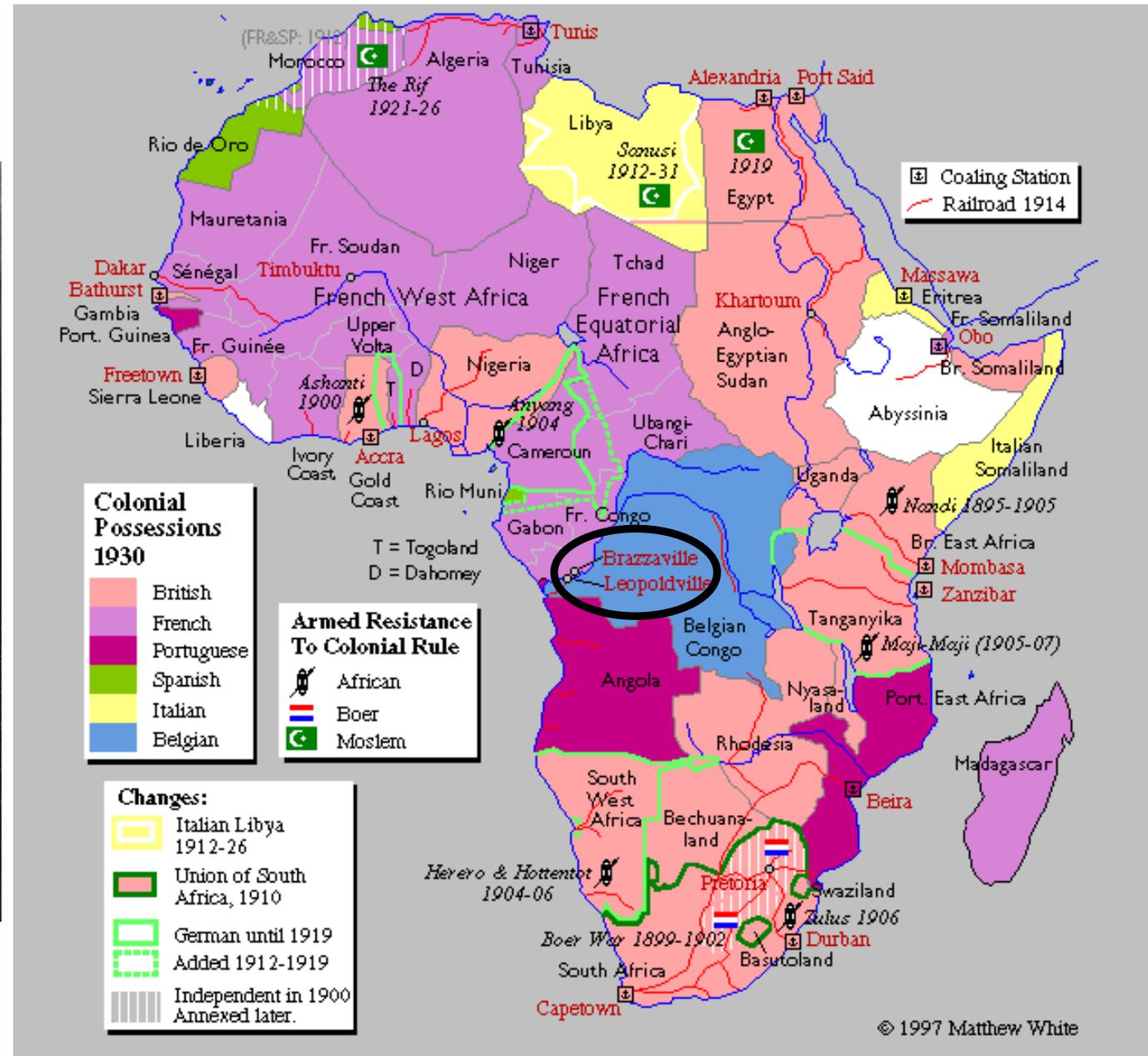


El reparto de África



Su Majestad el Rey Leopoldo II

Dueño del “Estado Libre del Congo” 1885-1908.



Iatrogenia

Estado de enfermedad o efectos adversos resultantes de un tratamiento médico

- **Campañas de vacunación y tratamiento masivo en África en las primeras décadas del siglo XX (malaria, sífilis, pian, tuberculosis y lepra).**



Inventada por Charles Pravaz (francés) y Alexander Wood (escocés) en 1853.

- **1917 a 1919 → 5000 individuos fueron tratados por tripanosomiasis en República Centroafricana solamente con 6 jeringas.**
- **1910 a 1930 → 3.7 millones de inyecciones administradas en el Congo Belga.**

Iatrogenia

Estado de enfermedad o efectos adversos resultantes de un tratamiento médico

- Campañas de vacunación y tratamiento masivo en África en las primeras décadas del siglo XX (malaria, sífilis, pian, tuberculosis y lepra).



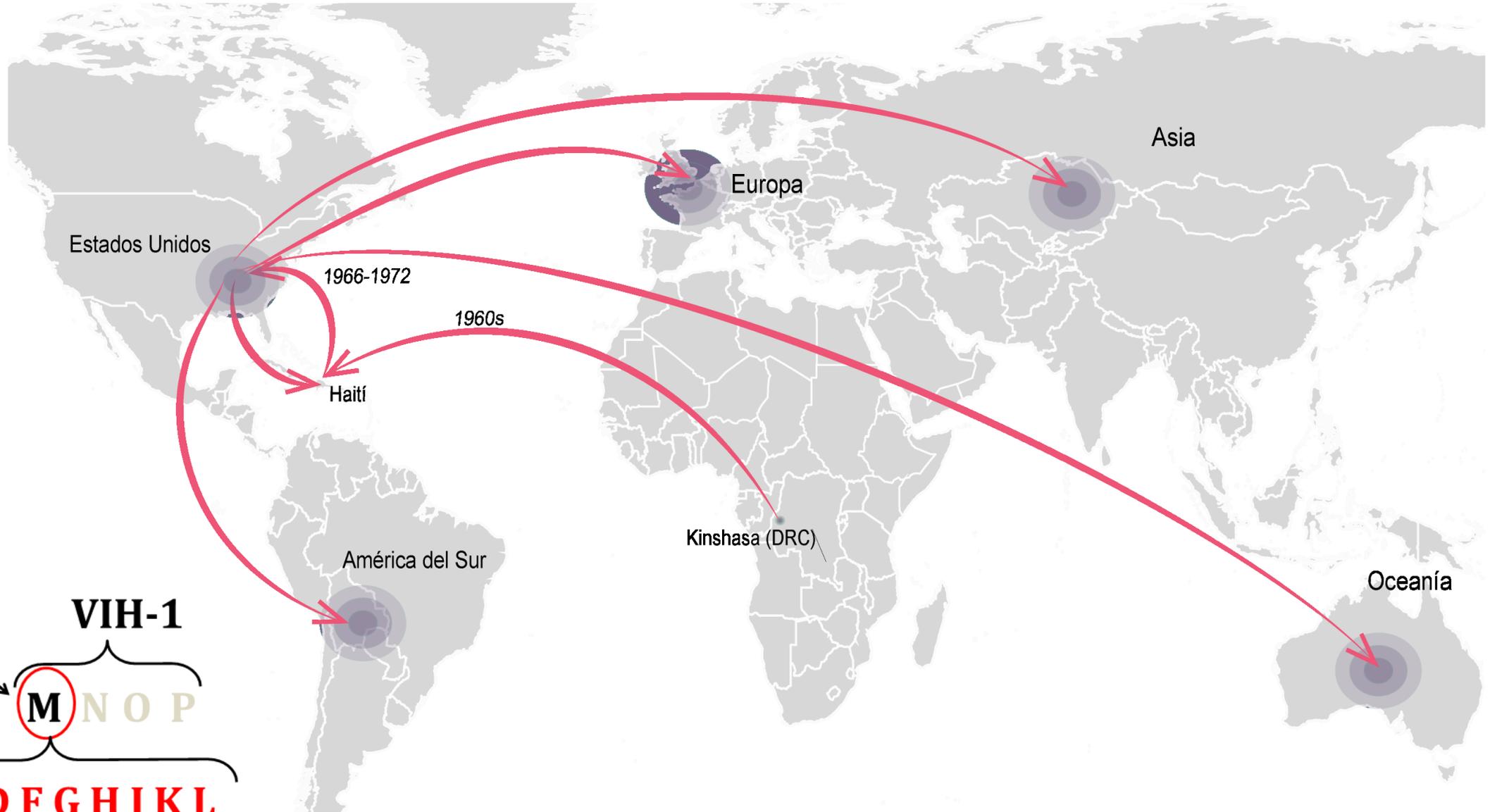
- 1917 a 1919 → 5000 individuos fueron tratados por tripanosomiasis en República Centroafricana solamente con 6 jeringas.
- 1910 a 1930 → 3.7 millones de inyecciones administradas en el Congo Belga.



Prácticas que pudieron contribuir significativamente al inicio de la epidemia de VIH a principios del S.XX

- Línea temporal del descubrimiento del SIDA y el VIH
- Clasificación taxonómica, estructura y ciclo
- Indicadores globales de la epidemia de VIH
- Evolución viral y reloj molecular
- Origen y clasificación del VIH
- VIS y su origen
- Factores históricos y sociales que impulsaron el inicio de la pandemia de VIH
- **Diseminación del VIH fuera de África**

Diseminación espacial del Subtipo B del VIH-1.



Tipos: VIH-1
Pandémico

Grupos: M N O P

A B C D F G H J K L



República Democrática del Congo (RDC)

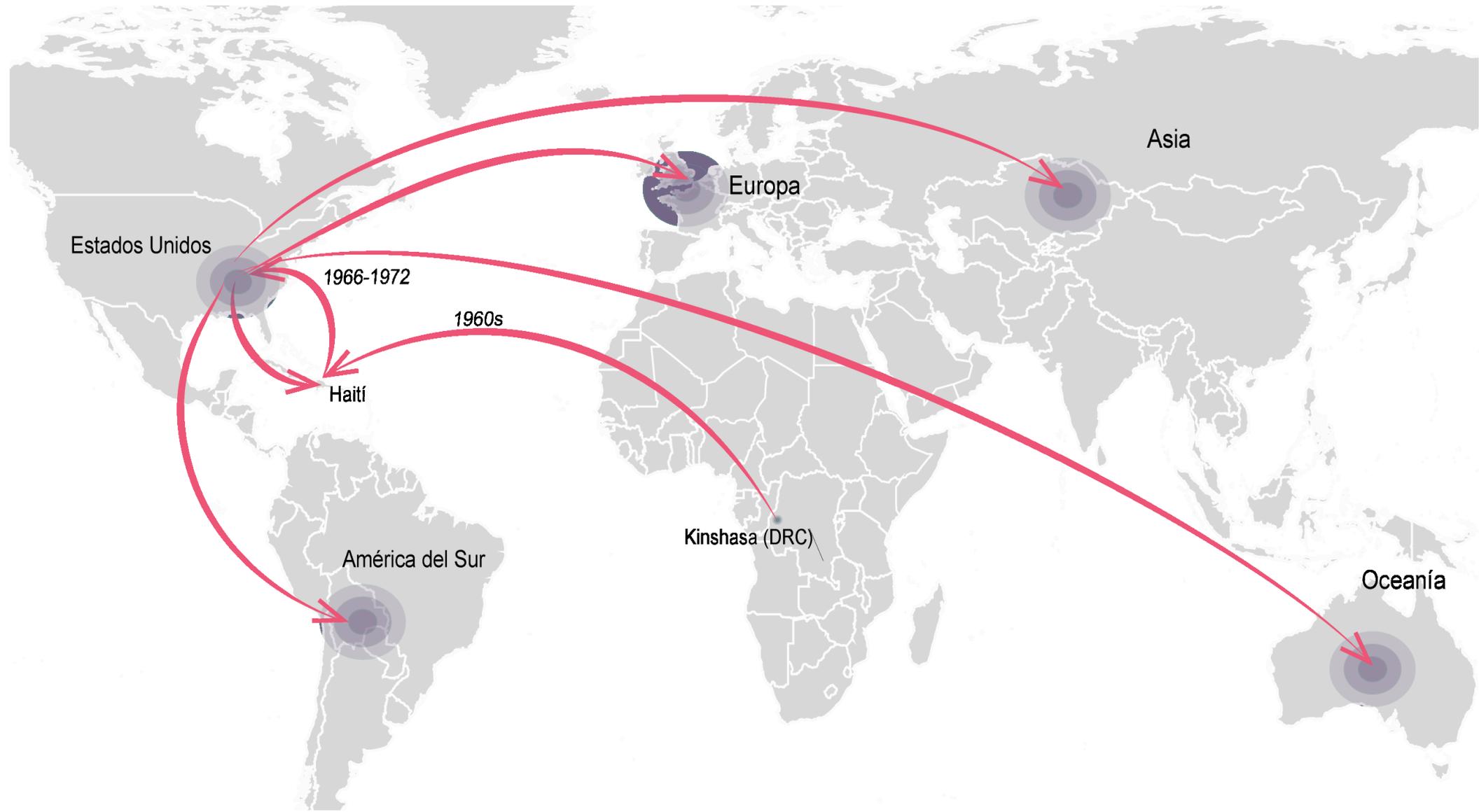


Estudiantes en la École Technique con el Economista Agrícola Garvey Laurent, de Haití (centro), octubre de 1961, Leopoldville, RDC.



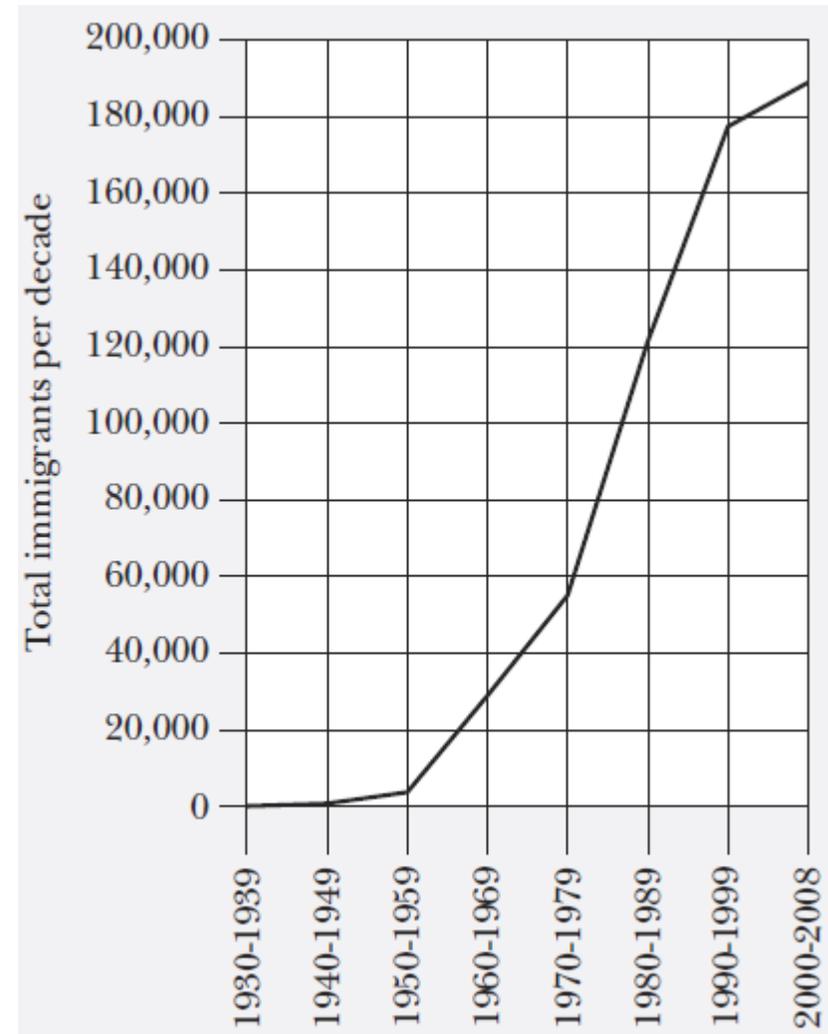
Primer contingente haitiano en la RDC. Febrero de 1961.

Diseminación del subtipo B del VIH-1 en USA.



Pasaje del subtipo B del VIH-1 desde Haití a USA

- Destino frecuente de migrantes haitianos , principalmente hacia Miami durante los años 60 y 70.



Pasaje del subtipo B del VIH-1 desde Haití a USA

- Destino frecuente de migrantes haitianos , principalmente hacia Miami durante los años 60 y 70.
- Popular destino de turismo sexual de hombres homosexuales de USA y Europa .

"Los nativos no conocen ningún tabú sexual"

"...el erotismo en los negros se considera algo natural."



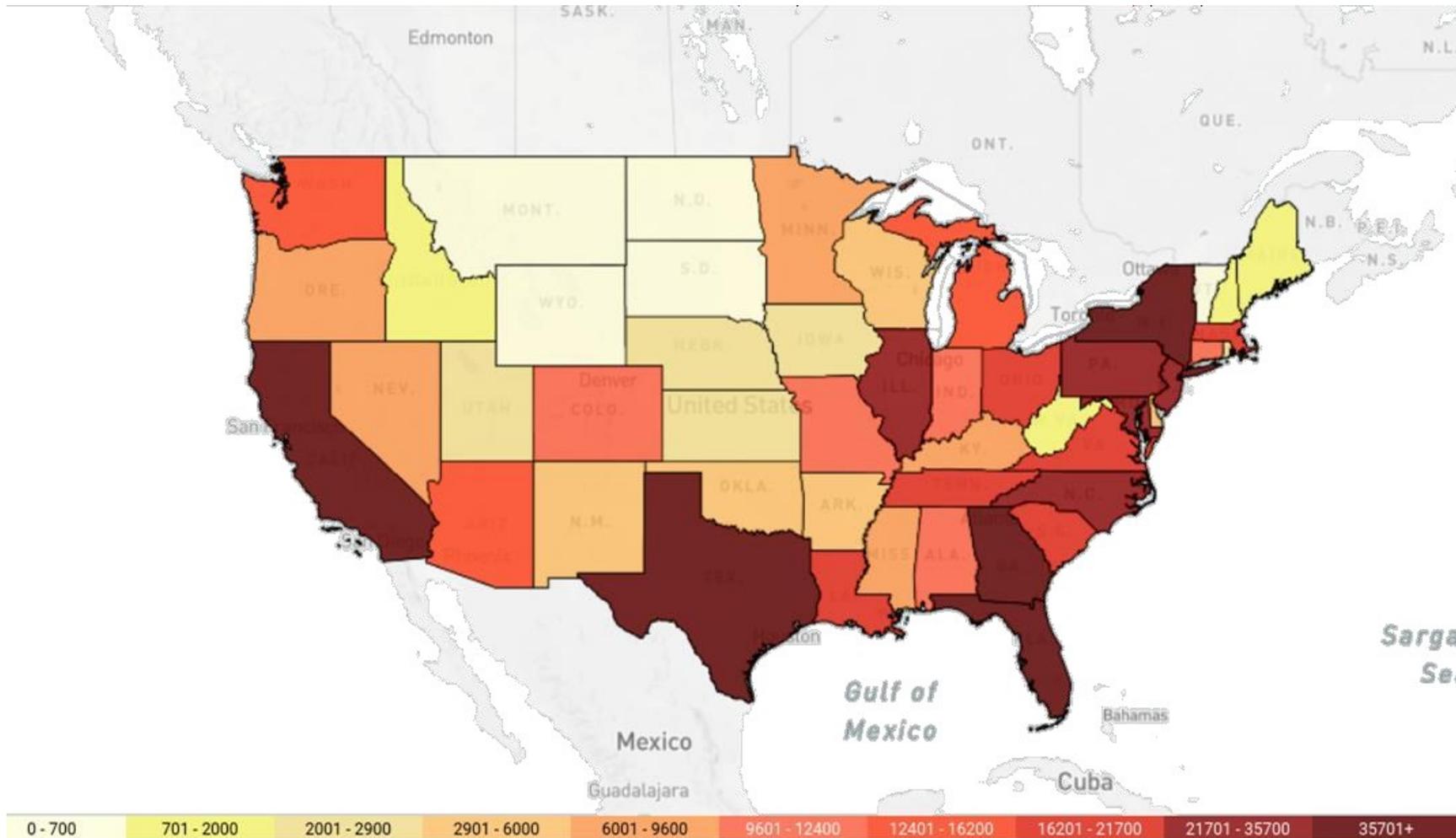
Pasaje del subtipo B del VIH-1 desde Haití a USA

- Destino frecuente de migrantes haitianos , principalmente hacia Miami durante los años 60 y 70.
- Popular destino de turismo sexual de hombres homosexuales de USA y Europa.
- Hemo-Caribbean: centro de plasma de Puerto Príncipe → Luckner Cambronne (El Vampiro del Caribe) 1971-1972 → 6000 lts de plasma por mes a Estados Unidos



Diseminación del subtipo B del VIH-1 en E.E.U.U.

Nº de personas viviendo con VIH en el 2020



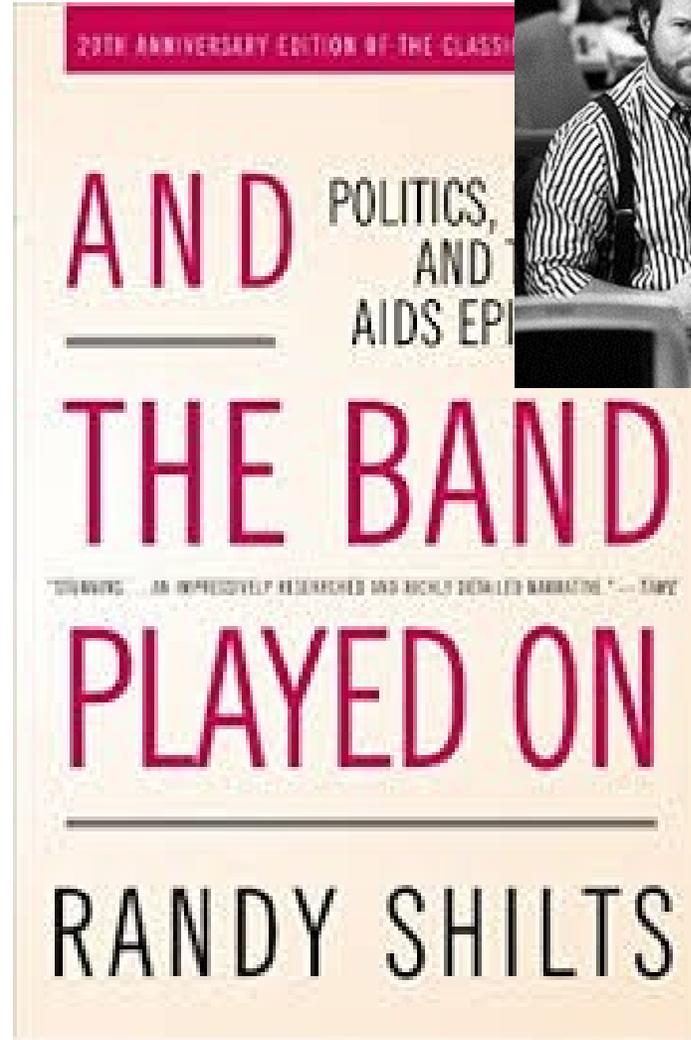
**~1 millón de
personas
viviendo con
VIH**

El Paciente 0

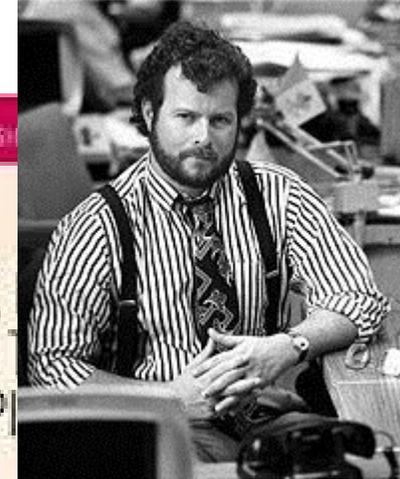


Gaetan Dugas

(20 de febrero de 1953 - 30 de marzo de 1984)



Y la banda siguió tocando.
Publicado en 1987



Estreno en 1993



Gaetan Dugas

(20 de febrero de 1953 - 30 de marzo de 1984)

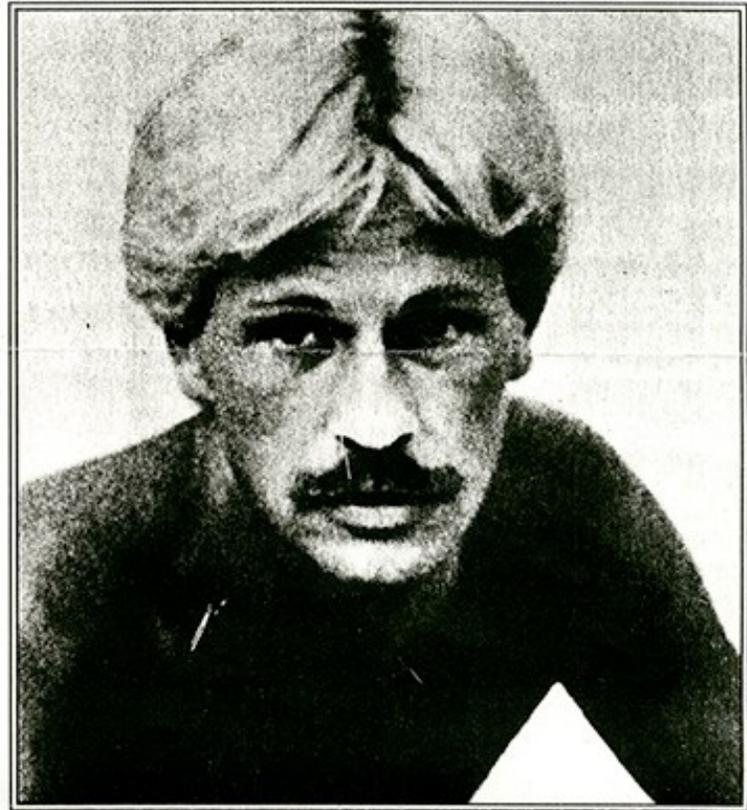


“El hombre que nos dio el SIDA”

People magazine

“Paciente 0, tb conocido como Gaetan Dugas,
cuyo feroz apetito sexual dio ímpetu a una
epidemia que se llevó su vida y la de miles mas. “

INTRIGUERS



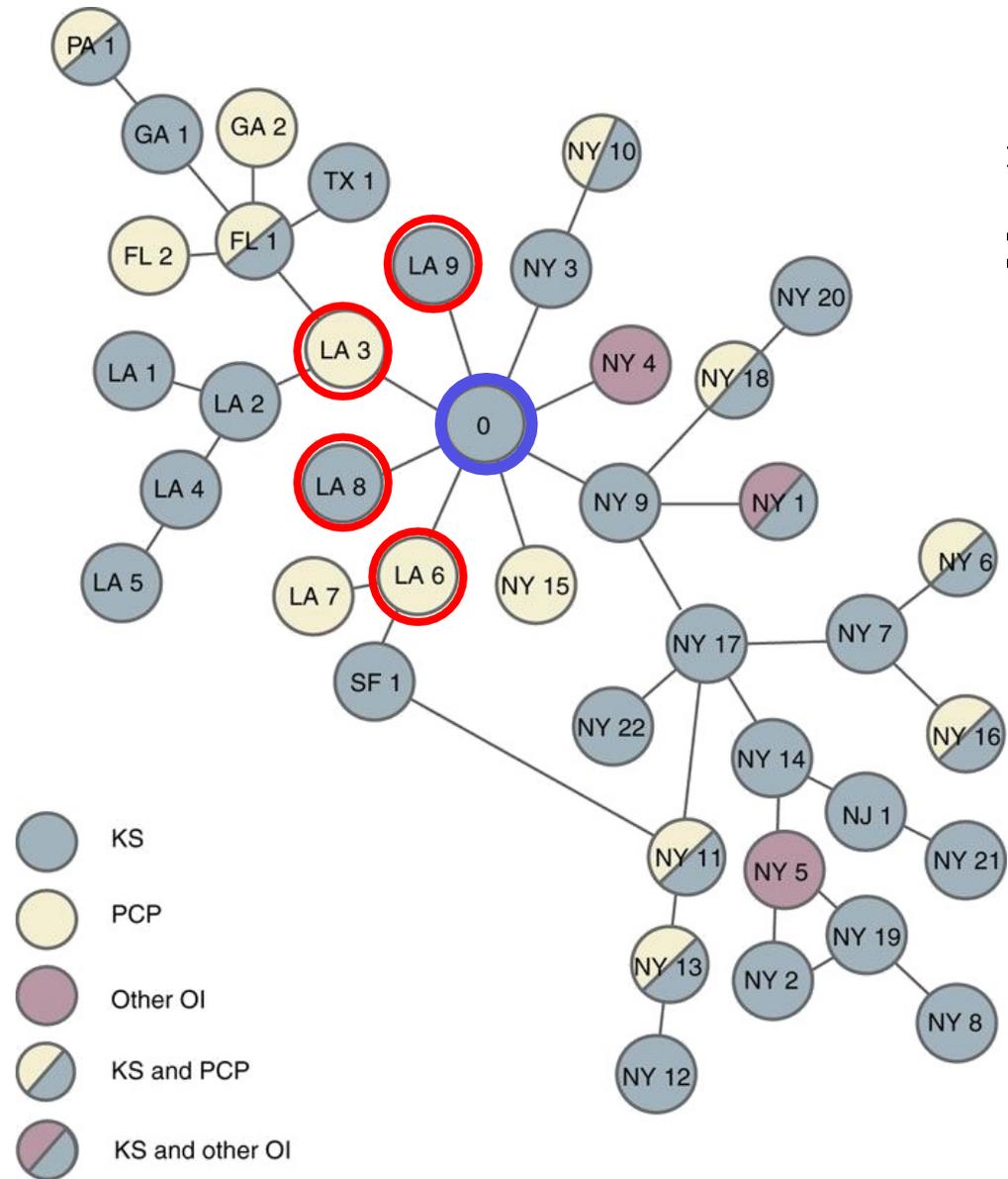
PATIENT ZERO

... also known as Gaetan Dugas,
whose fierce sexual drive gave
impetus to an epidemic that claimed
his life and thousands more

For medical researchers he was a missing link, the human explosive whose promiscuous presence may have triggered an epidemic beyond his imagining. Of 248 American homosexuals diagnosed as having AIDS by the spring of 1982, at least 40 had been either sexually involved with the man whom epidemiologists have come to call Patient Zero or had been intimate with someone who had.

In most respects Gaetan Dugas was an ordinary man, remarkable only for his sexual stamina and a personal charm that time has judged fatal. A French Canadian who worked as a flight steward, he was identified by name last fall in Randy Shilts's monumental study of the AIDS epidemic, *And the Band Played On*. Dugas told a researcher that over a 10-year period he had made some 2,500 homosexual contacts in gay bars and bathhouses, mainly in New York and California. Though diagnosed with AIDS-related Kaposi's sarcoma as early as 1980, he never fully understood or accepted his role as a major transmitter of the virus. Sexually active to the end, Dugas died in his native Quebec City in 1984. He was 32 years old. □

1984 – Reconstrucción de red de contactos sexuales



Entre los resultados obtenidos:

El SIDA se había desarrollado en cuatro hombres del sur de California (LA) después de que tuvieran contacto sexual con un hombre no californiano, el Paciente 0.

fuera (Outside) California → “0”

≠

Paciente cero

Ciudad: LA - Los Angeles, NY - New York City, SF - San Francisco

Estado: FL - Florida, GA - Georgia, NJ - New Jersey, PA - Pennsylvania, TX - Texas

Exoneran a Gaetan Dugas, el llamado paciente cero del sida

EL CANADIENSE fue señalado durante años como el hombre que llevó el VIH a Estados Unidos; le adjudicaron dos mil 500 amantes; científicos desmienten el caso

Por Jorge Alcalde >
colaborador@espanol.azusa.edu

El Colón del sida. Con ese ominoso nombre ha estado a punto de pasar a la historia Gaetan Dugas, un joven homosexual canadiense, asistente de vuelo, señalado durante años como el paciente cero del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en Estados Unidos.

Es decir, el primer enfermo de sida, que introdujo el virus a ese país y provocó que de allí se expandiera por el norte del continente. En medio del desconocimiento, el miedo y la ola de prejuicios que inundaron los primeros años de boga de la enfermedad (entre 1980 y 1985), la historia de Gaetan sirvió de combustible para el sensacionalismo.

> el dato

El VIH empezó a considerarse una epidemia en Estados Unidos a partir de los años 80, cuando siete de cada diez infectados eran homosexuales.

El *New York Times* retrataba al joven como "el hombre que nos trajo el sida". Un crudo libro de Randy Shilts titulado *Y la bondad siguió tocando*, que analizaba los albores de la epidemia y su impacto en el mundo de la política y la cultura de EE.UU. mostraba la imagen de un Dugas promiscuo y sociopático, un atleta sexual con más de dos mil 500 amantes que infectó a docenas de parejas, quizá



EL ASISTENTE de vuelo, en una imagen de archivo.

epidemias más graves que hemos conocido". Son palabras del doctor Richard McKay, investigador de Cambridge, experto en historias de la ciencia, que acaba de publicar el estudio que, definitivamente, puede limpiar la imagen de Dugas. No, él no fue el paciente cero del sida en América. De hecho, es prácticamente imposible saber quién fue.

McKay, junto con genetistas de la

aunque se sabía de personas infectadas desde casi una década antes. Sin embargo, no existía mucha información sobre cómo fue la evolución de las infecciones en los primeros años. Entre otras cosas, porque las técnicas de reconstrucción del ADN convencionales no permiten investigar restos víricos de más de 30 años con suficiente precisión.

Con nuevas herramientas genéticas

afectados por sida en Estados Unidos son, precisamente, de San Francisco y datan de 1981.

¿De dónde procedió entonces la idea de la relación de Gaetan Dugas con la expansión del mal? Una vez llegado el virus a San Francisco, empezó a aumentar el número de casos que relacionaban la enfermedad con hombres homosexuales. Los epidemiólogos comenzaron a

GAETAN DUGAS

NACIÓ: 20 de febrero de 1951, Canadá
MURIÓ: 30 de marzo de 1984, Canadá
ACTIVIDAD: Asistente de vuelo
EMPRESA: Air Canada

