

El virus GB-C y su interacción con el virus de la inmunodeficiencia humana

Carlos A Duarte

Departamento de Bioinformática, División de Química-Física,
Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, CIGB
Ave. 31e/ 158 y 190, AP 6162, CP 10600, Cubanacán, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba
E-mail: carlos.duarte@cigb.edu.cu

RESUMEN

A pesar del éxito relativo de la terapia antirretroviral de alta eficacia, la epidemia de VIH/SIDA sigue siendo uno de los principales problemas mundiales de salud. Ante las limitaciones de la terapia actual y la imposibilidad de desarrollar una vacuna preventiva, es imperativa la búsqueda de enfoques novedosos en la terapéutica y la prevención del VIH/SIDA. El virus GB-C, o mal llamado virus de la hepatitis G, es un microorganismo de descripción reciente. Este virus se ha clasificado como un miembro de la familia *Flaviviridae*, infecta linfocitos B y T, y no se ha podido vincular a ningún proceso patológico. Diversos laboratorios han encontrado una peculiar correlación entre la infección activa por el VGB-C y una progresión lenta hacia el SIDA. Aunque estos hallazgos no han sido reproducidos por otros grupos, los estudios más abarcadores sugieren que la relación es compleja y depende del estadio clínico en que se encuentra el sujeto. Experimentos de inhibición *in vitro* han confirmado que uno o varios elementos dentro del VGB-C interfieren con la replicación del VIH. Estos resultados respaldan la hipótesis de que tras la correlación descrita en pacientes, subyacen elementos de causalidad cuya identificación pudiera conducir a la apertura de nuevas avenidas terapéuticas o preventivas contra el VIH.

Palabras clave: VIH, VGB-C, inhibición, *Flaviviridae*, progresión

Biotecnología Aplicada 2007;24:189-193

REVISIÓN

ABSTRACT

GB Virus type C and its relationship with Human Immunodeficiency Virus. Despite of the relative success of Highly Active Anti Retroviral Therapy (HAART), HIV/AIDS pandemic still remains as one of the major threats to world health. Due to the limitations of the current treatments and the lack of success in the development of a preventive vaccine, the discovery of novel mechanisms involved in HIV replication has become of paramount importance. GB Virus type C or Hepatitis G Virus is a recently described microorganism belonging to the *Flaviviridae* family and infecting both T and B lymphocytes. Up to now, infection with this virus has not been associated with any known pathology. Studies conducted in diverse laboratories have suggested a relationship between GBV-C infection and progression to AIDS in HIV seropositive individuals. Although these findings have not been consistently reproduced in all laboratories, broader analysis suggests the existence of a complex relationship depending on the stage of the disease. *In vitro* inhibition experiments have confirmed that one or several GBV-C proteins do interfere with HIV replication. These findings support the hypothesis that GBV-C can be indeed the cause of a slower progression to AIDS in co-infected individuals. The study of the underlying mechanisms could open new avenues in the therapy or prevention of AIDS.

Keywords: HIV, GBV-C, AIDS, inhibition, *Flaviviridae*, progression

Introducción

Con 38.6 millones de personas infectadas y 2.8 millones de defunciones en el 2005, la epidemia del VIH/SIDA sigue siendo uno de los principales problemas mundiales de salud. A pesar del impacto positivo que ha tenido la aplicación de la Terapia Anti-Retroviral de Alta Eficacia (TARVAE) en la supervivencia de los pacientes, el problema está aún muy lejos de considerarse resuelto, ya que este tratamiento no elimina los reservorios virales, es tóxico, costoso y, a largo plazo, aparecen genes mutantes con resistencia a las drogas usadas [1-4].

Se han evaluado más de cuarenta candidatos vacunales en estudios clínicos en humanos. La mayoría de estos se ha descartado luego de la fase I [5-12], y sólo tres han completado [13] o iniciado estudios de eficacia [14]. Todo lo que se sabe hasta la fecha indica que lograr una vacuna eficaz, capaz de poner freno a la pandemia, sigue siendo una meta a muy largo plazo.

En esta situación, las investigaciones de carácter más básico, que permitan abrir nuevas avenidas para la terapia o la prevención del SIDA, deben recibir la mayor prioridad. Este es el caso de la asociación entre el virus GB tipo C (VGB-C), también conocido como virus de la hepatitis G, y el VIH. Diferentes grupos han vinculado la infección por el VGB-C con una progresión más lenta hacia el SIDA. Este artículo resume los hallazgos en torno a esta interesante relación.

Breve historia del descubrimiento del VGB

En 1967, Deinhardt y cols [15] inocularon monos tamarinos (*Leontopithecus rosalia*) con el suero de GB, un paciente con hepatitis aguda. Los monos también mostraron evidencias bioquímicas e histológicas de hepatitis viral aguda. Tanto el paciente GB como los

1. Sánchez JM, Ramos Amador JT, Fernández de Miguel S, González Tomee MI, Rojo Conejo P et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on the morbidity and mortality in Spanish human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* (2003); 22(10):863-7.

2. Bárbaro G, Scozzafava A, Mastrolorenzo A, Supuran CT. Highly active antiretroviral therapy: current state of the art, new agents and their pharmacological interactions useful for improving therapeutic outcome. *Curr Pharm Des* (2005); 11(14):1805-43.

3. Puthanakit T, Aurpibul L, Oberdorfer P, Akarathum N, Kanjananit S, Wannarit P et al. Hospitalization and mortality among HIV-infected children after receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* (2007); 44(4):605-6.

simios se recuperaron espontáneamente de la enfermedad.

Durante los años 70 y 80 se hicieron múltiples pases en monos tamarinos (*Leontopithecus rosalia*) y titíes (*Callithrix jacchus*), a partir del suero de los tamarinos infectados originalmente con el suero de GB. Se demostró que el agente GB era de origen viral [16] y el material de su onceno pase fue depositado en la ATCC como H205 GB pase 11.

Los investigadores de Laboratorios Abbott usaron este pase 11 de GB como inóculo en tamarinos, y lograron identificar un virus semejante a los flavivirus, mediante análisis de diferencia representacional (ARD) e inmunopesquisa de una biblioteca de ADNc. Así se llegó a clonar el genoma de los virus VGB-A y VGB-B [17].

Estudios posteriores permitieron identificar sueros humanos con anticuerpos contra las proteínas no estructurales de VGB-A y VGB-B, pero la presencia del virus en estos pacientes no pudo ser confirmada mediante reacción en cadena de la polimerasa (RCP).

Empleando oligonucleótidos degenerados en la RCP para el gen de la helicasa del VGB-A, VGB-B y virus de la hepatitis C (VHC), se logró identificar un sujeto positivo en África occidental. La secuencia obtenida era similar, pero distinta de la de los virus VGB-A y VGB-B, por lo que se concluyó que correspondía a un tercer virus, el cual se denominó VGB-C [18]. El genoma completo del VGB-C fue secuenciado más tarde [19].

De forma independiente, Linnen y cols. [20] aislaron un nuevo virus, denominado virus de la hepatitis tipo G (VHG), a partir de un paciente diagnosticado con hepatitis no-ABC. Este virus mostró 86% de similitud nucleotídica y 96% de homología aminoacídica con el VGB-C, por lo que se consideraron dos aislamientos del mismo virus: VGB-C/VHG.

Características generales del VGB-C/VHG

El VGB-C/VHG es un virus ARN, envuelto, y de cadena positiva. Pertenece a la familia *Flaviviridae*, género hepacivirus, que infecta al hombre de forma frecuente y se replica en linfocitos T y B pero no en hepatocitos [21]. La mayoría de los hospederos inmunocompetentes son capaces de eliminar el virus poco tiempo después de desarrollar una respuesta de anticuerpos contra la glicoproteína externa, aunque en algunos individuos la viremia puede persistir durante décadas [22-23].

A pesar de su elevada homología con el virus de la hepatitis C (VHC) (29% de homología aminoacídica), el VGB/VHG no provoca hepatitis, por lo que la denominación de virus de la hepatitis G fue, a todas luces, errónea. En consecuencia, en el resto de este artículo se referirá como VGB-C.

La organización del genoma del VGB-C es similar a la del VHC. Posee una sola cadena de ARN de sentido positivo que codifica para un marco abierto de lectura (ORF, del inglés *Open Reading Frame*) largo, que es traducido en una poliproteína de alrededor de 3000 aminoácidos. A partir de la comparación con el VHC, se piensa que las proteínas de la envoltura (E1 y E2) son cortadas por una proteasa celular, mientras que

las proteínas no estructurales (NS) son escindidas por las proteasas virales NS2 y NS3 [24].

Un detalle curioso es que no ha sido posible definir la región del genoma que codifica para la proteína de la cápsida. Para explicar esta interesante omisión se han esgrimido varias hipótesis; entre ellas, que el virus emplea la proteína de la cápsida del VHC, o que esta es codificada por la cadena de ARN negativa [24].

Hasta la fecha se han descrito cinco genotipos, los cuales se pueden identificar con facilidad por un análisis de RFLP (del inglés *Restriction Fragment Length Polymorphism*) [25]. La amplia distribución en todos los continentes y su carácter no patógeno sugiere una larga historia evolutiva, y muy lenta para este virus [26-27].

Prevalencia del VGB-C

La prevalencia del virus VGB-C es mucho más baja en personas sanas (entre 1% y 9.4%) [28-32] que en pacientes con VIH/SIDA, o grupos de riesgo como los hemofílicos, donde se reporta entre un 40.3% y un 54.7% [33-34], pacientes hemodializados (30.2%), hombres que tienen sexo con otros hombres (30.2%) y drogadictos (74.4%) [33].

Como el VIH, su transmisión ocurre por vía parenteral o por contacto sexual, y esta coincidencia se expresa en una elevada frecuencia de coinfección con ambos virus. Las cifras de prevalencia en pacientes con SIDA han mostrado notable variación entre los estudios, oscilando entre un 17.7% y un 85%. Las variaciones se pudieran explicar por el empleo de diversos métodos y reactivos para el diagnóstico, las diferencias entre los genotipos virales y el estado inmunológico de los pacientes [29, 30, 32, 35-46].

Asociación entre VGB-C y VIH

Evidencias positivas

Varios estudios de detección de ARN o anticuerpos contra la proteína E2 del VGB-C en pacientes con VIH/SIDA han encontrado una correlación inversa entre la infección por este virus y la progresión a SIDA.

El primer reporte en esa dirección es el de Toyoda y cols. [47], quienes encontraron que la progresión a SIDA y la muerte eran más lentas en pacientes con doble infección, aunque las diferencias no resultaron estadísticamente significativas. Por esta razón, estos autores sólo pudieron concluir que la infección con VGB no tiene un impacto negativo sobre el curso de la infección por VIH.

Unos meses después, un reporte similar con análisis de Kaplan-Meier incluido, mostró una supervivencia significativamente mayor en pacientes positivos al ARN del VGB-C que en pacientes negativos al VGB-C [48]. Estos hallazgos fueron luego confirmados por Tillmann y cols. [49], quienes además encontraron que la coinfección con el VGB-C también estuvo asociada con una mejor calidad de vida en los pacientes de VIH/SIDA.

Lefrere y cols. [50] compararon un grupo de pacientes positivos al ARN del VGB-C, con otro grupo de personas no expuestas, y después de ajustar los datos para las variables edad, sexo, carga viral basal de VIH y conteo basal de linfocitos CD4, hallaron que

4. Shah CA. Adherence to high activity antiretroviral therapy (HAART) in pediatric patients infected with HIV. Issues and interventions. *Indian J Pediatr* (2007); 74(1):55-60.

5. Naylor PH, Szein MB, Wada S, Maurer S, Holterman D, Kirkley JE et al. Preclinical and clinical studies on immunogenicity and safety of the HIV-1 p17-based synthetic peptide AIDS vaccine-HGP-30-KLH. *Int J Immunopharmacol* (1991); 13(1): 117-27.

6. Rubinstein A, Goldstein H, Pettoello-Mantovani M, Mizrahi Y, Bloom BR, Furer E et al. Safety and immunogenicity of a V3 loop synthetic peptide conjugated to purified protein derivative in HIV-seronegative volunteers. *AIDS* (1995); 3:243-51.

7. Keefer MC, Graham BS, McElrath MJ, Matthews TJ, Stablein DM, Corey L et al. Safety and immunogenicity of Env 2-3, a human immunodeficiency virus type 1 candidate vaccine, in combination with a novel adjuvant, MTP-PE/MF59. NIAID AIDS Vaccine Evaluation Group. *AIDS Res Hum Retroviruses* (1996); 12(8):683-93.

8. Gorse GJ, Keefer MC, Belshe RB, Matthews TJ, Forrest BD, Hsieh RH et al. A dose-ranging study of a prototype synthetic HIV-1MN V3 branched peptide vaccine. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Vaccine Evaluation Group. *J Infect Dis* (1996); 173(2):330-9.

9. Li D, Forrest BD, Li Z, Xue P, Hanson CV, Duan S et al. International clinical trials of HIV vaccines: II. Phase I trial of an HIV-1 synthetic peptide vaccine evaluating an accelerated immunization schedule in Yunnan, China. *Asian Pac J Allergy Immunol* (1997); 15(2):105-13.

10. Toledo H, Baly A, Castro O, Resik S, Laferté J, Rolo F et al. A Phase I Clinical Trial of a Multi-Epitope Polypeptide TAB9 combined with Montanide ISA 720 adjuvant in Non-HIV-1 infected human volunteers. *Vaccine* (2001); 19(30):4328-36.

11. McMichael A, Mwau M and Hanke T. Design and tests of an HIV vaccine. *Br Med Bull* (2002); 62:87-98.

12. McMichael AJ, Hanke T. HIV vaccines 1983-2003. *Nat Med* (2003); 9(7):874-80.

13. Pitisuttithum P, Gilbert P, Gurwith M, Heyward W, Martin M, van Griensven F et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy Trial of a Bivalent Recombinant Glycoprotein 120 HIV-1 Vaccine among Injection Drug Users in Bangkok, Thailand. *J Infect Dis* (2006); 194:1661-71.

14. Pitisuttithum P. HIV-1 Prophylactic Vaccine Trials in Thailand. *Curr HIV Res* (2005); 3(1):17-30.

15. Deinhardt F, Holmes AW, Capps RB, Popper H. Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys. I. Transmission of disease, serial passages, and description of liver lesions. *J Exp Med* (1967); 125(4):673-88.

16. Almeida JD, Deinhardt F, Colmes AW, Peterson DA, Wolfe I and Zuckerman AJ. Morphology of the GB hepatitis agent. *Nature* (1976); 261:608-9.

17. Simons JN, Pilot-Matias TJ, Leary TP, Dawson GJ, Desai SM, Schlauder GG et al. Identification of Two Flavivirus-Like Genomes in the GB Hepatitis Agent. *Proc Natl Acad Sci USA* (1995); 92:3401-5.

la progresión a SIDA era más rápida en sujetos negativos al ARN del VGB-C. Una observación similar, aunque menos concluyente, se realizó en madres infectadas [42].

Se encontró también correlación inversa entre la presencia de ARN de VGB-C y los niveles de linfocitos CD4 en pacientes de África occidental [51]. Por otra parte, la carga viral (ARN de VIH) en pacientes coinfectados sometidos a la TARVAE disminuye más rápido y aparecen con más frecuencia los casos de respuesta virológica total, que en pacientes infectados sólo con VIH [52, 53].

A esta correlación observada en varios estudios se pueden ofrecer dos interpretaciones:

- La presencia del VGB-C provoca de manera directa o indirecta la inhibición de la replicación del VIH.

- El VGB-C sólo es un marcador de la presencia de otros factores que ocasionan una respuesta favorable al VIH, y su replicación se ve favorecida en los pacientes que conservan un alto número de linfocitos T.

De hecho, los resultados de otros investigadores no han sido consistentes con los hallazgos antes mencionados, lo cual ha creado cierto nivel de cuestionamiento sobre la relación entre ambos microorganismos.

Evidencias negativas

Brumme y cols. [38] no encontraron ningún efecto de la positividad al VGB-C sobre la respuesta a la TARVAE, lo cual contrasta con los resultados mencionados en el epígrafe anterior [52, 53].

En un estudio en África no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad de pacientes seropositivos al VIH-1 o VIH-2 con o sin infección por el VGB, ni asociación entre el VGB-C y la carga viral del VIH en plasma o conteo de linfocitos T CD4 [54]. La infección por el VGB-C tampoco afectó la transmisión vertical del VIH [42, 55].

No se encontró asociación entre el VGB-C y la progresión a SIDA en pacientes positivos al VIH-2 en la cohorte de seropositivos al VIH-2 de la ANRS francesa [56]. Tampoco se encontró correlación estadísticamente significativa entre la infección por el VGB-C y el conteo de linfocitos CD4 ni con la carga viral del VIH [57, 58].

Según Bjorkman y cols. [59], el estatus de VGB-C no predijo la progresión a SIDA en la cohorte estudiada. Estos mismos autores observaron que la viremia tendía a desaparecer sin que aparecieran anticuerpos anti-E2 en los pacientes progresores, lo cual sugiere que el estatus del VGB-C en los pacientes con VIH puede ser un fenómeno secundario en lugar de un factor pronóstico independiente.

Un hallazgo similar se encontró al estudiar la cohorte de Ámsterdam [60] donde, más que una consecuencia positiva de la presencia de ARN del VGB-C, se encontró un efecto negativo de la pérdida del ARN de este virus en la progresión. La hipótesis esbozada por estos autores es que el VGB-C depende de un número crítico de linfocitos CD4 para su persistencia, y que la disminución de esta subpoblación, asociada a la progresión a SIDA, es la causa y no la consecuencia de su eliminación. O visto desde el ángulo inverso, los pacientes de lenta evolución preservan mejor sus linfocitos T, y esto permite, a su vez, una replicación

óptima del VGB-C. No obstante, esta explicación no está exenta de contradicciones, ya que el VGB-C se comporta como un organismo oportunista: un sistema inmune competente es capaz de eliminarlo en la mayoría de los casos, mientras que su infección es persistente en un individuo inmunocomprometido.

Asociación entre el VGB y el VIH en dependencia del estadio de infección de los pacientes

Williams y cols. [41] encontraron que la viremia con VGB-C se asoció significativamente a una mayor sobrevida en pacientes con VIH positivos con 5 a 6 años de seroconversión, pero no con pacientes de seroconversión reciente (entre 12 y 18 meses). Además, la pérdida de ARN de VGB-C a los 5 a 6 años después de la seroconversión al VIH se asoció con la peor prognosis.

Por último, un meta-análisis Bayesiano a partir de 11 estudios recogidos en 8 publicaciones, no encontró relación concluyente entre el VGB-C y la mortalidad por VIH durante los primeros años de la infección, mientras que sí se encontró una disminución del riesgo relativo de muerte en pacientes en estadio clínico avanzado que mostraban coinfección con el VGB-C [61].

Efecto inhibitorio sobre la replicación del VIH *in vitro*

Los hallazgos en pacientes VIH/SIDA indican una correlación entre la presencia del VGB-C y una evolución favorable de los pacientes con SIDA; sin embargo, este tipo de correlación no necesariamente es indicativa de causalidad. Por esta razón, se ha investigado la acción directa del VGB-C sobre la replicación del VIH en diferentes sustratos. Estos experimentos han demostrado que, en efecto, la infección de linfocitos humanos de sangre periférica con el VGB-C reduce los niveles de replicación del VIH [62, 63]. Este efecto inhibitorio no es una simple función de la interferencia entre las maquinarias replicativas o competencia por los materiales celulares, ya que los virus defectivos que sólo expresan un número limitado de genes son todavía capaces de inhibir la replicación del VIH [64].

Sobre los posibles mecanismos de acción

Los estudios señalan varios mecanismos posibles para explicar la relación entre el VGB-C y el VIH. A continuación se resumen las principales hipótesis que se derivan de estos resultados.

Hipótesis 1. Inducción de quimosinas inhibitorias

Es conocido que quimosinas como RANTES y SDF-1 pueden bloquear la entrada del VIH a las células, ya que se unen a los correceptores del VIH, a pesar de que su papel real en la infección ha sido objeto de extenso debate. Xiang y cols. [63] reportaron que la infección de cultivos de linfocitos humanos por el VGB-C induce precisamente la producción de MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES y SDF-1, y disminuye la expresión de CCR5 *in vitro*. Los mismos autores [64] encontraron que un fragmento de 85 aa de la proteína NS5A del VGB-C

18. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, Pilot-Matias TJ, Muerhoff AS, Schlauder GG et al. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nat Med* (1995); 1(6):564-9.

19. Leary TP, Muerhoff AS, Simons JN, Pilot-Matias TJ, Erker JC, Chalmers ML et al. Sequence and genomic organization of GBV-C: a novel member of the flaviviridae associated with human non-A-E hepatitis. *J Med Virol* (1996); 48(1):60-7.

20. Linnen J, Wages J Jr, Zhang-Keck ZY, Fry KE, Krawczynski KZ, Alter H et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* (1996); 271: 505-8.

21. Tucker TJ, Smuts HE, Eedes C, Knobel GD, Eickhaus P, Robson SC, Kirsch RE. Evidence that the GBV-C/hepatitis G virus is primarily a lymphotropic virus. *J Med Virol* (2000); 61(1):52-8.

22. Thomas DL, Vlahov D, Alter HJ, Hunt JC, Marshall R, Astemborski J, Nelson KE. Association of antibody to GB virus C (hepatitis G virus) with viral clearance and protection from reinfection. *Infect Dis* (1998); 177(3):539-42.

23. Tillmann HL, Heringlake S, Trautwein C, Meissner D, Nashan B, Schlitt HJ et al. Antibodies against the GB virus C envelope 2 protein before liver transplantation protect against GB virus C de novo infection. *Hepatology* (1998); 28(2):379-84.

24. Xiang J, Daniels KJ, Soll DR, Schmidt WN, La Breque DR, Stapleton JT. Visualization and characterization of GB virus C (hepatitis G virus) particles: evidence for a nucleocapsid. *J Viral Hepat* (1999); 6: 516-22.

25. Schleicher SB, Flehmig BF. Genotyping of GB virus C by restriction pattern analysis of the 5 untranslated region. *J Med Virol* (2003); 71:226-32.

26. Smith DB, Basaras M, Frost S, Hayden D, Cuceanu N, Prescott LF et al. Phylogenetic analysis of GBV-C/hepatitis G virus. *J Gen Virol* (2000); 81:769-80.

27. Pavesi A. Detection of signature sequences in overlapping genes and prediction of a novel overlapping gene in hepatitis G virus. *J Mol Evol* (2000); 50: 284-95.

28. Ren FR, Wang Y, Li H, Chen HS, Zhao HY. Hepatitis G virus infection in screened Chinese blood donors. *Vox Sang* (1998); 74(1):51-2.

29. Clevenberg P, Durant J, Halfon P, Tran A, Manos T, Rahelinirina V et al. High prevalence of GB virus C/hepatitis G virus infection in different risk groups of HIV-infected patients. *Clin Microbiol Infect* (1998); 4(11):644-647.

30. Rendina D, Vigorita E, Bonavolta R, D'Onofrio M, Iura A, Pietronigro MT et al. HCV and GBV-c/HGV infection in HIV positive patients in southern Italy. *Eur J Epidemiol* (2001); 17(9):801-7.

31. Chams V, Fournier-Wirth C, Chabanel A, Herve P, Trepo C. Is GB virus C alias "hepatitis" G virus involved in human pathology? *Transfus Clin Biol* (2003); 10(4):292-306.

32. Berzsenyi MD, Bowden DS, Roberts SK. GB virus C: insights into co-infection. *J Clin Virol* (2005); 33(4):257-66.

inhibe la replicación del VIH en células Jurkat. NS5A induce SDF-1 y disminuye la expresión del correceptor CXCR4, lo cual pudiera explicar su efecto inhibitorio sobre el VIH. Sin embargo, este mismo grupo había reportado antes que la coinfección no alteraba la expresión de los receptores del VIH en la superficie de las células mononucleares de sangre periférica [65].

Otro estudio confirmó que la infección de linfocitos T CD4 y CD8 por el VGB-C induce factores solubles supresores del VIH, aunque en este caso no se observó la inducción de SDF-1 ni la subsiguiente internalización del CXCR4 [62].

Por el contrario, Giménez-Barcons y cols. [44] concluyeron que en un contexto clínico relevante, la infección por el VGB-C no parece influir sobre la expresión de citocinas ni de quimosinas.

Hipótesis 2. Inducción del sistema de genes ligados a IFN

Los niveles endógenos de genes ligados a IFN α (2,5 oligo, MxA, AR-1 y PKR) son mayores en pacientes con coinfección con el VGB-C que en los infectados sólo con el VIH, aunque las diferencias fueron estadísticamente significativas sólo para el ARNm de PKR [66]. Este efecto inhibitorio fue mediado por la expresión de las glicoproteínas virales y las proteínas no estructurales NS2/NS3 del VGB-C.

Hipótesis 3. Efecto antiapoptótico

Se ha descrito que el VGB-C inhibe la apoptosis de la célula hospedera, lo cual pudiera coadyuvar a la

protección de los linfocitos T CD4, pues se sabe que la inducción de apoptosis es uno de los mecanismos de depleción de estas células por el VIH [67].

Hipótesis 4. Inhibición directa de la replicación del VIH por una proteína viral

Hay dos proteínas del VGB-C que neutralizan la infección por el VIH *in vitro*. Una de ellas es la glicoproteína E2 [67] y la otra, el fragmento de 85 aa de la proteína NS5A, que pudieran tener un mecanismo directo de inhibición.

Hipótesis 5. La infección por el VGB ayuda a conservar un patrón TH1 de citocinas

Esta hipótesis está sustentada por la observación de que en pacientes con doble infección no se observó ni disminución de IL-2 e IL-12 ni el aumento de IL-4 e IL-10 característico de los pacientes que progresan a SIDA [40].

Conclusión

Existe suficiente evidencia experimental para sostener la hipótesis del efecto del VGB-C sobre la replicación del VIH, aunque su verdadero impacto en la evolución de la infección es cuestionable. En el futuro se debe continuar profundizando en los elementos virales y celulares que median esta inhibición, y es probable que este esfuerzo conduzca al desarrollo de nuevas alternativas para la prevención y la terapéutica del VIH/SIDA.

33. Nubling CM, Bialleck H, Fursch AJ, Scharrer I, Schramm W, Seifried E *et al*. Frequencies of GB virus C/hepatitis G virus genomes and of specific antibodies in German risk and non-risk populations. *J Med Virol* (1997); 53(3):218-24.

34. Kupfer B, Ruf T, Matz B, Nattermann J, Spengler U, Rockstroh JK *et al*. Comparison of GB virus C, HIV, and HCV infection markers in hemophiliacs exposed to non-inactivated or inactivated factor concentrates. *J Clin Virol* (2005); 34(1):42-7.

35. Nerurkar VR, Chua PK, Shikuma CM, Dashwood WM, Milne CI, Woodward CL *et al*. Gradual loss of IgG antibodies against GB virus C/hepatitis G virus in a patient with AIDS. *Hawaii Med J* (1998); 57(12):733-4.

36. Bourlet T, Guglielminotti C, Evrard M, Berthelot P, Grattard F, Fresard A *et al*. Prevalence of GBV-C/hepatitis G virus RNA and E2 antibody among subjects infected with human immunodeficiency virus type 1 after parenteral or sexual exposure. *J Med Virol* (1999); 58(4):373-7.

37. Rey D, Vidinic-Moularde J, Meyer P, Schmitt C, Fritsch S, Lang JM, Stoll-Keller F. High prevalence of GB virus C/hepatitis G virus RNA and antibodies in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2000); 19(9):721-4.

38. Brumme ZL, Chan KJ, Dong WW, Mo T, Wynhoven B, Hogg RS *et al*. No association between GB virus-C viremia and virological or immunological failure after starting initial antiretroviral therapy. *AIDS* (2002); 16(14):1929-33.

39. López Calvo S, Vela A, Castro A, Cid A, Aguilera A, Vega P *et al*. GB virus C: lack of association with transaminases levels, CD4

and HIV viral load in aids patients. *An Med Interna* (2003); 20(4):175-8.

40. Nunnari G, Nigro L, Palermo F, Attanasio M, Berger A, Doerr HW *et al*. Slower progression of HIV-1 infection in persons with GB virus C co-infection correlates with an intact T-helper 1 cytokine profile. *Ann Intern Med* (2003); 139(1):1-65.

41. Williams CF, Klinzman D, Yamashita TE, Xiang J, Polgreen PM, Rinaldo C *et al*. Persistent GB virus C infection and survival in HIV-infected men. *N Engl J Med* (2004); 350(10):981-90.

42. Sathar MA, York DF, Gouws E, Coutsooudis A, Coovadia HM. GB virus type C coinfection in HIV-infected African mothers and their infants, KwaZulu Natal, South Africa. *Clin Infect Dis* (2004); 38(3):405-9.

43. Smith SM, Donio MJ, Singh M, Fallon JP, Jitendranath L, Chkrebti N *et al*. Prevalence of GB virus type C in urban Americans infected with human immunodeficiency virus type 1. *Retrovirology* (2005); 2(1):38.

44. Gimenez-Barcons M, Ribera M, Llano A, Clotet B, Este JA, Martínez MA. Analysis of chemokine and cytokine expression in patients with HIV and GB virus type C coinfection. *Clin Infect Dis* (2005); 40(9):1342-9.

45. Schwarze-Zander C, Blackard JT, Zheng H, Addo MM, Lin W, Robbins GK *et al*. GB virus C (GBV-C) infection in hepatitis C virus (HCV)/HIV-coinfected patients receiving HCV treatment: importance of the GBV-C genotype. *J Infect Dis* (2006); 15, 194(4):407-9.

46. Souza IE, Zhang W, Diaz RS, Chaloner K, Klinzman D, Stapleton JT. Effect of GB virus C on response to antiretroviral therapy in HIV-infected Brazilians. *HIV Med* (2006); 1:25-31.

47. Toyoda H, Fukuda Y, Hayakawa T, Takamatsu J, Saito H. Effect of GB virus C/hepatitis G virus coinfection on the course of HIV infection in hemophilia patients in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* (1998); 19(5):546-8.

48. Heringlake S, Ockenga J, Tillmann HL, Trautwein C, Meissner D, Stoll M *et al*. GB virus C/hepatitis G virus infection: a favorable prognostic factor in human immunodeficiency virus-infected patients? *J Infect Dis* (1998); 177(6):1723-6.

49. Tillmann HL, Manns MP, Claes C, Heiken H, Schmidt RE, Stoll M. GB virus C infection and quality of life in HIV-positive patients. *AIDS Care* (2004); 6:736-43.

50. Lefrere JJ, Ferec C, Roudot-Thoraval F, Loiseau P, Cantaloube JF, Biagini P *et al*. GBV-C/hepatitis G virus (HGV) RNA load in immunodeficient individuals and in immunocompetent individuals. *J Med Virol* (1999); 59(1):32-7.

51. Li C, Danso K, Addo-Yobo E, Dompheh A, Sarkodie F, Owusu-Ofori S, Allain JP. GB virus C genotype 1 is rarely transmitted vertically but acquired during infancy in West Africa. *AIDS* (2006); 20(10):1458-60.

52. Rodriguez B, Woolley I, Lederman MM, Zdunek D, Hess G, Valdez H. Effect of GB virus C coinfection on response to antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* (2003); 187(3):504-7.

53. Souza IE, Allen JB, Xiang J, Klinzman D, Diaz R, Zhang S *et al*. Effect of primer selection on estimates of GB virus C (GBV-C) prevalence and response to antiretroviral therapy for optimal testing for GBV-C viremia. *J Clin Microbiol* (2006); 44(9):3105-13.

54. Kaye S, Howard M, Alabi A, Hansmann A, Whittle H, Schim van der Loeff M. No observed effect of GB virus C coinfection on disease progression in a cohort of African women infected with HIV-1 or HIV-2. *Clin Infect Dis* (2005); 40(6):876-8.
55. Weintrob AC, Hamilton JD, Hahn C, Klinzman D, Moyo G, Zdunek D *et al*. Active or prior GB virus C infection does not protect against vertical transmission of HIV in co-infected women from Tanzania. *Clin Infect Dis* (2004); 38(6):46-8.
56. Descamps D, Damond F, Benard A, Matheron S, Campa P, Taieb A *et al*. No association between GB virus C infection and disease progression in HIV-2 infected patients from the French ANRS HIV-2 cohort. *AIDS* 2006; 20(7):1076-9.
57. Aster V, Konig J, Stankova M, Rozsypal H, Prochazka B. Prevalence of GBV-C/HGV (HGV) in HIV-infected patients and potential influence of co-infection on the course of the disease. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* (2005); 11(6):199-203.
58. Bisson GP, Strom BL, Gross R, Weissman D, Klinzman D, Hwang WT *et al*. Effect of GB virus C viremia on HIV acquisition and HIV set-point. *AIDS* (2005); 19(16):1910-2.
59. Bjorkman P, Flamholz L, Naucler A, Molnegren V, Wallmark E, Widell A. GB virus C during the natural course of HIV-1 infection: viremia at diagnosis does not predict mortality. *AIDS* (2004); 18(17):2344-5.
60. Van der Bij AK, Kloosterboer N, Prins M, Boeser-Nunnink B, Geskus RB, Lange JM *et al*. GB virus C coinfection and HIV-1 disease progression: The Amsterdam Cohort Study. *J Infect Dis* (2005); 191(5):678-85.
61. Zhang W, Chaloner K, Tillmann HL, Williams CF, Stapleton JT. Effect of early and late GB virus C viraemia on survival of HIV-infected individuals: a meta-analysis. *HIV Med* (2006); 7(3):173-80.
62. Jung S, Knauer O, Donhauser N, Eichenmuller M, Helm M, Fleckenstein B, Reil H. Inhibition of HIV strains by GB virus C in cell culture can be mediated by CD4 and CD8 T-lymphocyte derived soluble factors. *AIDS* (2005); 19(12):1267-72.
63. Xiang J, George SL, Wunschmann S, Chang Q, Klinzman D, Stapleton JT. Inhibition of HIV-1 replication by GB virus C infection through increases in RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta, and SDF-1. *Lancet* (2004); 363(9426):2040-6.
64. Xiang J, McLinden JH, Chang Q, Kaufman TM, Stapleton JT. An 85-aa segment of the GB virus type C NS5A phosphoprotein inhibits HIV-1 replication in CD4+ Jurkat T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* (2006); 103(42):15570-5.
65. Xiang J, Wunschmann S, Diekema DJ, Klinzman D, Patrick KD, George SL, Stapleton JT. Effect of coinfection with GB virus C on survival among patients with HIV infection. *N Engl J Med* (2001); 345(10):707-14.
66. Capobianchi MR, Lalle E, Martini F, Poccia F, D'Offizi G, Antonucci G *et al*. Influence of GBV-C infection on the endogenous activation of the IFN system in HIV-1 co-infected patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* (2006); 15, 52(1):3-8.
67. George SL, Varmaz D. What You Need to Know About GB Virus C. *Curr Gastroenterol Rep* (2005); 7(1):54-62.

Recibido en marzo de 2007. Aprobado en diciembre de 2007.