

VIROSIS TIPO HERPES DE LOS SIMIOS. CONSIDERACIONES RETROSPECTIVAS Y PROSPECTIVAS¹

Dr. Thomas H. Weller²

Un breve análisis de los estudios de virus de monos indica que estas especies animales son útiles en investigaciones bio-médicas. El reciente incremento en el empleo de monos del Nuevo Mundo ha permitido describir nuevos agentes virales. Entre ellos, un virus del grupo de los herpes: Herpesvirus saimiri ha indicado por primera vez ser capaz de producir linfoma maligno leucémico o aleucémico en varias especies de primates.

Nuevos enfoques metodológicos

La introducción de mejores técnicas de cultivos celulares para estudiar virus patógenos del hombre han resultado en un incremento explosivo en el conocimiento de los virus. El progreso en las dos últimas décadas se ha caracterizado por episodios sucesivos de intensa actividad científica y expectativa intelectual, motivada por el aislamiento de nuevos agentes o por el desarrollo de nuevos enfoques metodológicos. Como consecuencia de los esfuerzos realizados por muchos científicos, existen hoy vacunas efectivas para controlar la poliomielitis, el sarampión, la rubéola y la parotiditis.

En general, los estudios de poliomielitis, tal vez más que otros, establecieron un modelo de investigación virológica aplicada que prefirió el uso de monos del Viejo Mundo, como sujetos de experimentación. Paradójicamente, los procedimientos *in vitro* que fueron anunciados inicialmente como liberadores del investigador de la dependencia del uso de monos para estudiar el virus de la

poliomielitis, estimularon la importación de decenas de miles de monos del Viejo Mundo a los Estados Unidos de Norteamérica y Europa.

Los que estaban empeñados en la producción de vacunas encontraron que los monos y los tejidos de monos eran esenciales para la multiplicación de los virus, así como para las pruebas de seguridad.

Como consecuencia del trabajo basado originalmente sobre monos del Viejo Mundo, se ha acumulado una cantidad considerable de conocimientos en relación con los virus de los simios; en una reciente revisión, Hull registró 57 serotipos de agentes de los simios que representan siete familias diferentes de virus (1).

Durante este tiempo, los riesgos ocupacionales por Herpes B fueron reconocidos, y se descubrió que algunos lotes de vacuna contra la poliomielitis contenían el virus SV-40 potencialmente oncogénico.

El peligro de que en cualquier momento se presentaran nuevos problemas debidos a los virus de simios fue ilustrado por el incidente de Marburg, en 1967, cuando casos mortales en el hombre siguieron a la exposición de un agente desconocido que infectaba un cargamento de monos verdes africanos. Aun considerando que se han utilizado decenas de miles de monos y que se han

¹ Trabajo presentado en el Seminario Interamericano sobre Aspectos de Salud en el Transporte Internacional de Animales, celebrado en México, D.F., México, del 11 al 13 de agosto de 1971. La versión en inglés se incluyó en la Publicación Científica 235 de la OSP, pág. 121.

² Richard Pearson Strong Profesor de Salud Pública Tropical y Director del Departamento, Escuela de Salud Pública de Harvard, Boston, Massachusetts, E.U.A.

distribuido millones de dosis de vacunas producidas en células de monos, es sorprendente que la exposición hiatrogénica del hombre a estos virus simios ha estado relativamente libre de consecuencias. El excelente registro sobre los riesgos de los virus indígenas de monos del Viejo Mundo refleja la vigilancia que hoy se ejerce y que está basada en un extenso conjunto de conocimientos acumulados en el transcurso de dos decenios.

Los científicos que se interesan por distintos agentes infecciosos nuevamente aprovechan el progreso asociado con la introducción de un nuevo enfoque metodológico —el incremento de la disponibilidad de varias especies de monos del Nuevo Mundo— con propósitos de investigación. Una breve referencia a estudios seleccionados podrá documentar la rápida aceptación de este nuevo recurso de investigación por los científicos fuera del campo de la virología clásica. En 1966, Young (2), empleando un mono del género *Aotus*, informó sobre la transmisión de *Plasmodium vivax* a los monos y al año siguiente, Geiman y Meagher infectaron *Aotus*, con *Plasmodium falciparum* (3). Otro mono del Nuevo Mundo ha sido más recientemente infectado con parásitos de la malaria del hombre. Así, por primera vez, el serio problema de la malaria resistente a la cloroquina se puede estudiar en un modelo conveniente de primate. En el campo de la helmintología, el mono *Aotus* ha demostrado su susceptibilidad a la infección con tres especies o más de esquistosomas que afectan al hombre (4). A pesar de que el tracoma experimental en monos del Viejo Mundo es un proceso relativamente benigno, como lo informaron recientemente Bell y Fraser (5), la inoculación ocular del mono buho induce una severa enfermedad clínica y microbiológica (5); el mono buho, sin embargo, reemplaza otros modelos animales para las pruebas de vacunas experimentales del tracoma.

Estos ejemplos no sólo subrayan la nueva fuente potencial de monos del Nuevo Mundo como elementos de investigación en campos ajenos a la virología, sino que indican también la rápida expansión de las oportunidades para el contacto del hombre con un nuevo y poco comprendido espectro de virus de los simios.

Con esta introducción se aborda el tema del Simposio sobre los virus de los monos de Sudamérica. Lo que hoy se encuentra es consecuencia del descubrimiento inesperado e importante del Dr. Luis Meléndez y colaboradores de que el virus herpes (*Herpesvirus saimiri*) recuperado del mono ardilla es capaz de inducir linfomas en otros primates del Nuevo Mundo; el proceso es notablemente maligno en los monos "buhos" y "titíes" que mueren después de 13 a 28 días de inoculados (6). Además, el virus *Herpes saimiri* puede inducir una respuesta linfomatosa en animales tan alejados taxonómicamente como los conejos. Cabe preguntar, y con razón: ¿qué producirá en el hombre?

Potencialidad oncogénica de los virus

Estas observaciones coinciden con el momento en que los virus relacionados con el herpes del hombre constituyen temas de creciente interés en virtud de su potencialidad oncogénica, y además por las relaciones únicas de huésped-parásito. La capacidad de establecer una persistente infección latente con o sin episodios de renovada actividad clínica, es una característica poco comprendida del grupo de virus herpes. Este atributo, por sí mismo, es un asunto de primordial importancia en el desarrollo de vacunas virales protectoras contra los miembros del grupo herpes. Por ejemplo, si bien hemos aislado virus de varicela en 1953 (7), la viruela aviar continuó inalterable a nuestro entendimiento. ¿Cómo se podría pensar, en vista de la especificidad del virus de varicela, que alguien pudiera probar con seguridad una vacuna atenuada de varicela?

Se requerirían décadas de observación de huéspedes humanos experimentales para asegurar que las vacunas de virus latentes no resurgirían posteriormente bajo la forma de un ataque virulento típico de herpes zoster.

Los miembros de otra familia del grupo herpes de virus, con huéspedes altamente específicos, como el virus megalocítico del hombre, pueden producir lesiones cerebrales congénitas y una variedad de síndromes clínicos desde hepatitis infecciosa, hasta una infección similar a la mononucleosis febril. En verdad, el número de niños afectados como consecuencia de la infección por virus megalocítico probablemente excede al de los afectados por el virus de la rubéola (8). En los estudios del virus megalocítico del hombre, así como el de varicela, hace falta un animal experimental susceptible. Existe la esperanza de que la búsqueda sistemática de primates del Nuevo Mundo revelará la existencia de animales susceptibles a la varicela y a los virus megalocíticos del hombre.

En estos puntos destacados en la introducción, se han omitido las referencias al virus Epstein-Barr y a la significativa información que indica la relación etiológica de este agente con la mononucleosis, el tumor de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo. Se pudo haber hecho referencia a la información, aún controvertida, vinculada con la causa o la relación de causalidad entre el virus *Herpes hominis* tipo 2 y el carcinoma cervical humano, o el virus herpes responsable de la enfermedad de Marek de las aves, o el asociado con el tumor de Lucke de los sapos. Estos y los temas con ellos relacionados constituyeron el temario de una reciente conferencia en Cambridge, Inglaterra. En cambio, se eligió recalcar el hecho de que se está entrando en un nuevo período de investigación virológica.

Nuevas oportunidades de investigación

Por dos decenios, siguiendo el patrón establecido por la investigación sobre poliomiélitis, se han utilizado, por necesidad,

técnicas *in vitro*, basadas en la disponibilidad de los monos del Viejo Mundo. Sin embargo, con el uso creciente de primates del Nuevo Mundo como herramientas para la investigación, evoluciona un nuevo espectro de oportunidades de investigación y de peligros para la salud del hombre. La demostración de que el virus herpes de los monos del Nuevo Mundo induce rápidamente una enfermedad mortal en primates, así como en mamíferos no relacionados con ellos taxonómicamente, no sólo impulsó los trabajos sobre la etiología viral del cáncer en general, sino que proporcionó importantes y nuevos enfoques sobre quimioterapia y control inmunológico de enfermedades malignas. La distribución de los nuevos agentes debería limitarse a los investigadores competentes y equipados para manejar virus peligrosos hasta que se defina el peligro para el hombre de los nuevos herpes-virus oncogénicos. Corrientemente hay que desarrollar políticas diseñadas para proteger la salud pública basadas en un criterio educativo, más bien que sobre la racional evaluación de hechos científicos. Sin embargo, la situación hipotética de que un científico ignorantemente infectado está excretando agentes oncogénicos en su hogar y en la comunidad, impone una vigilancia estricta.

Resumen

La introducción de mejores técnicas de cultivos celulares para estudiar virus patógenos del hombre han incrementado decididamente el conocimiento de los virus. Como consecuencia de los esfuerzos realizados por muchos científicos, existen hoy vacunas efectivas para controlar la poliomiélitis, la rubéola y la parotiditis.

En general, los estudios de la poliomiélitis establecieron un modelo de investigación virológica aplicada que prefirió el uso de monos del Viejo Mundo, como sujetos de experimentación. Los que estaban empeñados en la producción de vacunas encon-

traron que los monos y los tejidos de monos eran esenciales para la multiplicación de los virus, así como para las pruebas de seguridad.

Como consecuencia del trabajo basado originalmente sobre monos del Viejo Mundo, se ha acumulado una cantidad considerable de conocimientos en relación con los virus de los simios.

Durante dos decenios, siguiendo el patrón establecido por la investigación sobre la poliomielitis, se han utilizado, por necesidad, técnicas *in vitro*, basadas en la disponibilidad de monos del Viejo Mundo. Sin embargo, con el uso creciente de primates del Nuevo Mundo como herramientas para la investigación, evoluciona un nuevo

espectro de oportunidades de investigación y de peligros para la salud del hombre. La demostración de que el virus herpes de los monos del Nuevo Mundo induce rápidamente una enfermedad mortal en primates, así como en mamíferos no relacionados con ellos taxonómicamente, no sólo impulsó los trabajos sobre la etiología viral del cáncer en general, sino que proporcionó importantes y nuevos enfoques sobre quimioterapia y control inmunológico de enfermedades malignas. La distribución de los nuevos agentes debería limitarse a los investigadores competentes y equipados para manejar virus peligrosos hasta que se defina el peligro para el hombre de los nuevos herpes-virus oncogénicos. □

REFERENCIAS

- (1) Hull, R. N. "The significance of simian viruses to the monkey colony and the laboratory investigator". En *Experimental Medicine and Surgery in Primates* E. I. Goldsmith y J. Moor-Jankowski. Eds. *Ann N.Y. Acad Sci* 162:472-482, 1969.
- (2) Young, M. D.; Porter, J. A., Jr., y Johnson, C. M. "*Plasmodium vivax* transmitted from man to monkey to man". *Science* 153:1006-1007, 1966.
- (3) Geiman, Q. M. y Meagher, M. J. "Susceptibility of a New World monkey to *Plasmodium falciparum* from man". *Nature* 215:437, 1967.
- (4) Erickson, D. F. *et al.* "Comparison of *Schistosoma haematobium*, *S. mansoni*, and *S. japonicum* infections in the owl monkey, *Aotus trivirgatus*". *J Parasit* 57:543-558, 1971.
- (5) Bell, S. D. y Fraser, C. E. O. "Experimental trachoma in owl monkeys". *Amer J Trop Med Hyg* 18:568-572, 1969.
- (6) Meléndez, L. V. *et al.* "*Herpesvirus saimiri*. II. Experimentally induced malignant lymphoma in primates". *Lab Animal Care* 19:378-386, 1969.
- (7) Weller, T. H. "Serial propagation *in vitro* of agents producing inclusion bodies derived from varicella and herpes zoster". *Proc Soc Exp Biol Med* 83:340-346, 1953.
- (8) Weller, T. H. "The cytomegaloviruses: ubiquitous agents with protean clinical manifestations". *New England J Med* 285:203-214 y 267-274, 1971.

Herpes type viruses in simians. Retrospective and prospective considerations (Summary)

The introduction of better cellular culture techniques for the study of pathogenic viruses in man has decidedly increased our knowledge of viruses. As a result of the efforts of many scientists, we now have effective vaccines for controlling polio, measles, and mumps.

In general, studies of polio established a model for applied virological research which preferred the use of Old World monkeys as subjects for experimentation. Those interested in the production of vaccines found that monkeys and monkey issues were essential for the

multiplication of viruses, as well as for safety tests.

As a result of the work originally carried out on Old World monkeys, a considerable amount of knowledge has been amassed with regard to simian viruses.

For two decades, following the pattern established for polio research, *in vitro* techniques have necessarily been employed, based on the availability of Old World monkeys. However, the growing use of New World primates as research tools has produced new opportunities

for research as well as new dangers to man's health. The demonstration that the herpes virus of Old World monkeys rapidly induces a fatal disease in primates, as well as in mammals not related to them taxonomically, not only stimulated studies on the viral etiology of cancer in general, but also provided important

new approaches to chemotherapy and immunological control of malignant disease. The distribution of the new agents should be limited to competent researchers equipped to handle dangerous viruses, until the danger to man from the new oncogenic herpes viruses is determined.

Virose tipo Herpes dos macacos. Considerações retrospectivas e prospectivas (Resumo)

A introdução de melhores técnicas de cultivos celulares para estudar virus patogênicos do homem melhoraram decididamente o conhecimento dos virus. Como consequência dos esforços realizados por muitos cientistas, existem hoje vacinas efetivas para controlar a poliomielite, a rubéola e a parotidite.

Em geral, os estudos da poliomielite estabeleceram um modelo de investigação virológica aplicada que preferiu o uso de macacos do Velho Mundo, como objeto de experimentação. Os que estavam empenhados na produção de vacinas concluíram que os macacos e os tecidos dos macacos eram essenciais para a multiplicação do virus, bem como para os testes de segurança.

Como consequência do trabalho baseado originalmente em macacos do Velho Mundo, acumulou-se uma quantidade considerável de conhecimentos relacionados com os virus dos macacos.

Durante decênios, seguindo o padrão esta-

belecido pela investigação sobre a poliomielite, foram utilizadas, por necessidade, técnicas *in vitro*, baseadas na disponibilidade dos macacos do Velho Mundo. Entretanto, com a utilização crescente de primates do Novo Mundo como ferramentas para a investigação, evoluciona um novo espectro de oportunidades de pesquisa e de perigos para a saúde do homem. A demonstração de que o virus herpes dos macacos do Novo Mundo induz rapidamente uma enfermidade mortal em primates, assim como em mamíferos não relacionados com os mesmos taxonomicamente, não só impulsionou os trabalhos sobre a etiologia viral do câncer em geral, mas também proporcionou importantes e novos enfoques sobre quimioterapia e controle imunológico de enfermidades malignas. A distribuição dos novos agentes deveria limitar-se aos investigadores competentes e equipados para manobrar virus perigosos até que se defina o perigo para o homem dos novos herpes-virus oncogênicos.

Virose de type herpétique chez les singes.

L'application de meilleures méthodes de cultures cellulaires pour l'étude des virus pathogènes de l'homme a contribué de façon décisive à la connaissance des virus. Par suite des efforts déployés par de nombreux scientifiques, il existe à l'heure actuelle des vaccins efficaces pour combattre la poliomyélite, la rubéole et la parotidite.

D'une manière générale, les études sur la poliomyélite ont établi un modèle de recherche virologique appliquée qui donnait la préférence à l'utilisation de singes du Vieux Monde comme sujets d'expérimentation. Ceux qui étaient engagés dans la production de vaccins ont constaté que les singes et les tissus de singes sont indispensables pour la multiplication des virus ainsi que pour les épreuves de sécurité.

Les travaux basés à l'origine sur les singes du Vieux Monde ont permis d'accumuler une quantité considérable de connaissances par rapport aux virus des singes.

Pendant deux décennies, en s'inspirant des grandes lignes établies par la recherche sur la

Aspects retrospectifs et prospectifs (Résumé)

poliomyélite, on a utilisé par nécessité les méthodes *in vitro*, basées sur la disponibilité de singes du Vieux Monde. Toutefois, à la suite de l'emploi croissant de primates du Nouveau Monde comme instruments de recherche, il est apparu une nouvelle série de possibilités de recherche et de dangers pour la santé de l'homme. La démonstration que le virus herpétique des singes du Nouveau Monde produit rapidement une maladie mortelle chez les primates, ainsi que chez les mammifères non apparentés à eux du point de vue taxonomique, n'a pas seulement donné une impulsion aux travaux sur l'étiologie virale du cancer en général, mais a également ouvert de nouvelles voies importantes à la chimiothérapie et à l'immunologie des maladies malignes. La distribution des nouveaux agents devra être limitée aux chercheurs compétents et équipés pour manipuler les virus dangereux jusqu'à ce que l'on ait déterminé le danger pour l'homme des nouveaux virus herpétiques oncogéniques.