

Pochodzenie i zróżnicowanie genetyczne ludzkiego wirusa niedoboru odporności typu 1

The origin and genetic diversity of human immunodeficiency virus type 1

Monika Ziach-Terlecka, Tomasz Wąsik

STRESZCZENIE

Katedra i Zakład Mikrobiologii
i Wirusologii Wydziału Farmaceutycznego
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach

Pandemia ludzkiego wirusa niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV) została zapoczątkowana przez wielokrotną transmisję małpiego wirusa upośledzenia odporności (*simian immunodeficiency virus* – SIV) do populacji ludzkiej. Niezwykła zmienność HIV-1 wynikająca z dużej częstości mutacji pojawiających się w genomie oraz możliwości rekombinacji między materiałem genetycznym różnych szczepów wirusa zaowocowała wykształceniem zróżnicowanych pod względem genetycznym wariantów. Genetyczne różnice między izolatami HIV-1 stanowią obecnie podstawę klasyfikacji wirusa, a śledzenie rozprzestrzeniania poszczególnych wariantów pozwala na monitorowanie rozwoju epidemii i dostarcza ważnych informacji na temat czasu i sposobu transmisji wirusa do różnych krajów, regionów geograficznych lub populacji. Z drugiej strony olbrzymia różnorodność form genetycznych wirusa utrudnia diagnostykę infekcji, może wpływać na wrażliwość HIV-1 na leki i stanowi poważną przeszkodę w badaniach zmierzających do stworzenia skutecznej szczepionki. W niniejszej pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat pochodzenia wirusa, genetycznego zróżnicowania HIV-1 i wpływu tego czynnika na przebieg zakażenia i rozwój epidemii.

SŁOWA KLUCZOWE

HIV-1, zróżnicowanie genetyczne, epidemiologia molekularna

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Mgr Monika Ziach-Terlecka
Katedra i Zakład Mikrobiologii
i Wirusologii Wydziału Farmaceutycznego
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach
ul. Jagiellońska 4
41-200 Sosnowiec
tel. +4832 364 16 21
e-mail: monika.aiach@gmail.com

Ann. Acad. Med. Siles. 2013, 67, 6, 400–409
Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
eISSN 1734-025X
www.annales.sum.edu.pl

ABSTRACT

Multiple transmission of simian immunodeficiency virus (SIV) into the human population started the pandemic of human immunodeficiency virus (HIV-1). The extraordinary variability of human immunodeficiency virus HIV-1 resulting from the high rate of genome mutations and the recombination between different strains resulted in the emergence of a genetically diverse viral strains. Genetic differences between HIV-1 isolates are now the basis for the classification of the virus. Tracking the spread of the HIV-1 genetic variants allows for the monitoring of the development of the epidemic, and provides important information about the time and possible routes of virus introduction into different countries,

geographical regions or populations with different transmission routes of infection. On the other hand, the vast viral genetic diversity complicates the diagnosis of infection, can affect the susceptibility of HIV-1 to drugs and is a major obstacle in research aimed at creating an effective vaccine. In this paper the current knowledge on the origin of virus, the genetic diversity of HIV-1, as well as its impact on the course of infection and development of the epidemic is presented.

KEY WORDS

HIV-1, genetic diversity, molecular epidemiology

1. Zmienność genetyczna HIV-1

Ludzki wirus niedoboru odporności typu 1 należy do rodziny *Retroviridae* i rodzaju *Lentivirus*. Wirion HIV-1 ma kulisty kształt i wielkość około 100 nm. W wirionie wyróżnić można cylindryczny rdzeń i otoczkę zawierającą glikoproteinę gp 160, składającą się z dwóch segmentów: gp120 i gp41. Pod osłonką znajduje się warstwa białka macierzy (p17). W kapsydzie, zbudowanym z białka p24, umieszczony jest materiał genetyczny w postaci dwóch pojedynczych kopii ssRNA(+) związanych z białkiem p7 i p6, dwie cząsteczki transportowego RNA (tRNA), używane jako startery do syntezy cDNA, oraz enzymy wirusowe: odwrotna transkryptaza (będąca heterodimerem składającym się z białka p66 posiadającego domenę o aktywności polimerazy i RNAzy H oraz białka p51 o działaniu stabilizującym), proteaza (p10) i integraza (p32). W genomie wirusa HIV-1 wyróżniono dziewięć genów, trzy z nich, *gag*, *pol* i *env*, zawierają informacje potrzebne do wytworzenia białek strukturalnych i enzymatycznych dla nowych cząstek wirusa. Sześć pozostałych genów, *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* i *vpu* koduje białka regulatorowe kontrolujące zdolność HIV-1 do zakażenia komórek, produkcji wirionów potomnych lub progresji choroby.

Ze względu na szybkie tempo replikacji, a także spontaniczne i częste mutacje w genomie HIV-1, jedną z charakterystycznych cech tego wirusa jest duża zmienność genetyczna, komplikująca diagnostykę i terapię zakażenia oraz utrudniająca prace nad zaprojektowaniem efektywnej szczepionki. Wysoka zmienność genetyczna HIV obserwowana *in vivo* jest konsekwencją zachodzenia mutacji punktowych (substytucji, delecji i insercji) oraz rekombinacji w trakcie cyklu replikacyjnego wirusa [1,2].

Rekombinacje polegające na wymianie fragmentów materiału genetycznego między dwiema niciami RNA towarzyszą procesowi odwrotnej transkrypcji, a ich pojawienie się jest możliwe dzięki upakowaniu w kapsydie HIV-1 dwóch kopii genomowego RNA. Aby mogło dojść do rekombinacji, wyraźnie zwiększającej różnorodność HIV-1, konieczne jest jednoczesne zakażenie jednej komórki dwoma różnymi szczepami wirusa; w komórce takiej będą powstawać wiriony potomne zawierające nieidentyczne nici RNA, pochodzące od różnych szczepów wyjściowych.

Jeżeli wirus potomny wniknie do kolejnej komórki, odwrotna transkryptaza może utworzyć sekwencję retrowirusowego DNA, stanowiącą rekombinant między genomami pierwotnymi [3]. Zachodząca rekombinacja dotyczy wymiany fragmentów homologicznych między dwoma szczepami wirusa HIV-1 (rekombinacja homologiczna). Proces ten pozwala uniknąć HIV nagromadzenia niekorzystnych mutacji i może prowadzić do wytworzenia nowych wariantów genetycznych wirusa [4,5,6]. Zjawisko rekombinacji u HIV-1 jest powszechne, choć tempo pojawiania się rekombinacji w materiale genetycznym zależy od prawdopodobieństwa koinfekcji komórki dwoma różnymi szczepami wirusowymi [7]. Przeciętnie w genomie HIV-1 dochodzi do 0,1–8 rekombinacji ciągu jednego cyklu replikacyjnego [7,8,9].

Duże znaczenie dla mechanizmów zmienności genetycznej wirusa HIV-1 odgrywają także mutacje punktowe (substytucje, delecje i insercje). W czasie odwrotnej transkrypcji, enzym wirusowy, odwrotna transkryptaza przepisuje informacje zawarte w wirusowym RNA na pojedynczą nić DNA(ssDNA), następnie RNaza H usuwa z dupleksu RNA : DNA nić RNA, umożliwiając tym samym utworzenie komplementarnego dwuniciowego DNA (dsDNA).

Mutacje punktowe są wynikiem błędów popełnianych przez odwrotną transkryptazę w trakcie odczytu wirusowego RNA. W procesie tym krytyczny dla zjawiska zmienności jest brak mechanizmów naprawczych, ponieważ odwrotna transkryptaza nie posiada aktywności egzonukleazy 3'-5' weryfikującej poprawność wstawianych nukleotydów [4]. Tempo pojawiania się mutacji punktowych w genomie HIV-1 *in vivo* wynosi $3,4 \times 10^{-5}$ mutacji, na pozycję nukleotydową, na cykl replikacyjny, co biorąc pod uwagę wielkość wirusowego materiału genetycznego, wynoszącą około 10 000 nt, oznacza, że jedna mutacja pojawia się w co trzecim syntetyzowanym genomie [10,11]. Mutacje te można podzielić na synonimiczne, niepowodujące zmiany aminokwasu w powstającym białku, oraz niesynonimiczne, wprowadzające zmianę kodowanego aminokwasu. Mutacje takie mogą być przyczyną rozwoju lekooporności na daną grupę leków antyretrowirusowych lub zdolność ucieczki spod kontroli układu immunologicznego. Z kolei insercje i delecje pojawiają się w wyniku niekomplementarnego związania startera z matrycą podczas odwrotnej transkryp-

cji, co doprowadza do zmiany ramki odczytu w trakcie tego procesu.

Wraz z wysokim tempem mutowania oraz znaczną częstością rekombinacji, za zmienność genetyczną HIV-1 odpowiada także szybkie tempo replikacji wirusa, związane z produkowaniem dużej liczby cząstek wirusowych w krótkim czasie [12]. Każdego dnia w organizmie nosiciela, który nie jest poddany terapii przeciwretrowirusowej powstaje 10^9 – 10^{10} wirionów potomnych. W efekcie, jak ustalono, zróżnicowanie genetyczne HIV-1 w organizmie osoby zakażonej wzrasta o około 1% rocznie, a sam HIV-1 należy do najszybciej ewoluujących wirusów [10,13,14].

Na zmienność genomu wirusa HIV mogą wpływać także czynniki gospodarza. Kluczowym elementem wewnątrzkomórkowej wrodzonej obrony przeciwretrowirusowej jest enzym APOBEC3G, który powoduje deaminację cytozyny do uracylu w powstającej nici cDNA wirusa. Na skutek wprowadzonych zmian pojawiają się mutacje polegające na zamianianiu guaniny na adeninę w drugiej syntezowanej nici DNA, co prowadzi do uruchomienia mechanizmów prowadzących do degradacji nici przez endonukleazy lub powstania niefunkcyjnych białek wirusowych [15]. Badania dowiodły, że zmiany w obrębie genu kodującego APOBEC3G mogą wpływać na szybkość rozwoju choroby. Wśród seropozytywnych pacjentów posiadających wariant APOBEC3G zawierający w pozycji 186 argininę zamiast histydyny stwierdzono szybszy spadek liczby komórek $CD4^+$ T i szybszą progresję do AIDS. Skuteczność tej obrony przeciwretrowirusowej dotyczy tylko szczepów z delecją genu *vif*, ponieważ białko Vif powoduje degradację APOBEC3G w proteasomach [16,17].

2. Klasyfikacja wirusa HIV-1

Ze względu na dużą zmienność genetyczną HIV-1 niejednokrotnie podejmowano próby sklasyfikowania szczepów wirusowych. Pierwszego podziału izolatów HIV-1 dokonano na podstawie pochodzenia. Obejmował on szczepy europejskie/północnoamerykańskie i afrykańskie, jednak szybko zauważono, że podział ten jest niewystarczający [18]. Postanowiono zastosować metody filogenetyczne, pozwalające zbadać relację między poszczególnymi wirusami na podstawie podobieństwa sekwencji nukleotydowych.

Pierwsze próby klasyfikacji opierały się na analizie filogenetycznej genu *env* oraz *gag*, co umożliwiło wyróżnienie kładu nazwanego grupą M (*major* lub *mainstream*). Wirusy należące do tej grupy odpowiedzialne są za większość zakażeń HIV-1. Wyróżniono także grupę O (*outlier* lub *outgroup*), endemiczną dla Kamerunu i sąsiednich krajów Afryki Środkowo-Zachodniej, powodującą około 1–5% zakażeń wirusem HIV-1 [18], oraz N (*non-M* i *non-O* lub *new*), występującą w nielicznych przypadkach zakażeń

HIV-1, głównie w Kamerunie [19]. W 2009 r. w Kamerunie, dzięki pełnej analizie genomu wirusa HIV-1, zidentyfikowano także nową grupę P [20].

W obrębie grupy M wyodrębniono sześć kładów, nazwanych podtypami. Oznaczono je kolejno literami od A do F. W następnych latach postanowiono przeprowadzić analizy oparte na dodatkowych regionach genomu HIV-1, co pozwoliło wyróżnić kolejne podtypy oznaczone literami od G do J. Dzięki pełnej analizie genomu HIV-1 okazało się, że podtypy pierwotnie oznaczone jako E i I grupy M są formami rekombinowanymi, wyróżniono także podtyp K grupy M, wcześniej błędnie sklasyfikowany jako pod-podtyp F3 [21]. Aktualnie wyróżniamy dziewięć podtypów grupy M: A-D, F-H, J, K [1].

Różnice między sekwencjami nukleotydowymi szczepów HIV-1 należących do różnych grup wynoszą około 20–50% [22], natomiast poszczególne podtypy są jednostkami w przybliżeniu równo oddalonymi od siebie, a różnice między sekwencjami nukleotydowymi podtypów sięgają w zależności od analizowanego genu 20–24% w genie *gag* i 25–47% w genie *env* [23]. W obrębie podtypów wyróżniono niższe jednostki klasyfikacyjne nazywane pod-podtypami. Wykazują one bliższe podobieństwo do siebie nawzajem niż do pozostałych podtypów. Dotąd rangę pod-podtypu nadano wariantom genetycznym należącym do podtypów A i F grupy M, które oznaczono odpowiednio: A1, A2 oraz F1 i F2. Różnice obserwowane między sekwencjami nukleotydowymi różnych podtypów wynoszą 11% [24,25].

Rozwój technik biologii molekularnej ułatwił analizę filogenetyczną całej długości genomu wirusa HIV-1. Pozwoliło to w latach 90. ubiegłego wieku zauważyć pojawienie się rekombinowanych form HIV-1, które obecnie oznaczane są skrótem CRF (*circulating recombinant form*), jeśli są rozsiiane w różnych populacjach nosicieli, lub URF (*unique recombinant form*), gdy ich występowanie ograniczone jest do jednej osoby lub zamkniętej populacji. Numeracja form CRF zgodna jest z kolejnością identyfikacji (np. CRF01, CRF02, CRF03, itd.), dalsza część nazwy wariantu CRF stanowi informację o podtypach wchodzących w skład wirusa rekombinowanego (np. CRF02_AG) [18]. Obecnie znanych jest kilkadziesiąt takich rekombinantów. Pełny ich wykaz znajduje się na stronie Los Alamos National Laboratory pod adresem <http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/CRFs/CRFs.html>.

3. Pochodzenie HIV-1

Badania filogenetyczne sekwencji genomów wirusowych porównujące materiał genetyczny HIV-1 i retrowirusów krążących w populacji afrykańskich małp pozwoliły przybliżyć wiedzę na temat pochodzenia wirusa. Ustalono, że został on wprowadzony do popu-

lacji ludzkiej pod koniec XIX lub na początku XX wieku z populacji małp człekokształtnych wskutek transmisji międzygatunkowej. Rozmieszczenie sekwencji wirusowych w obrębie drzew filogenetycznych sugeruje, że cztery grupy HIV-1 (M, N, O i P), powstały na skutek niezależnych transmisji małpiego wirusa upośledzenia odporności SIV do populacji ludzkiej.

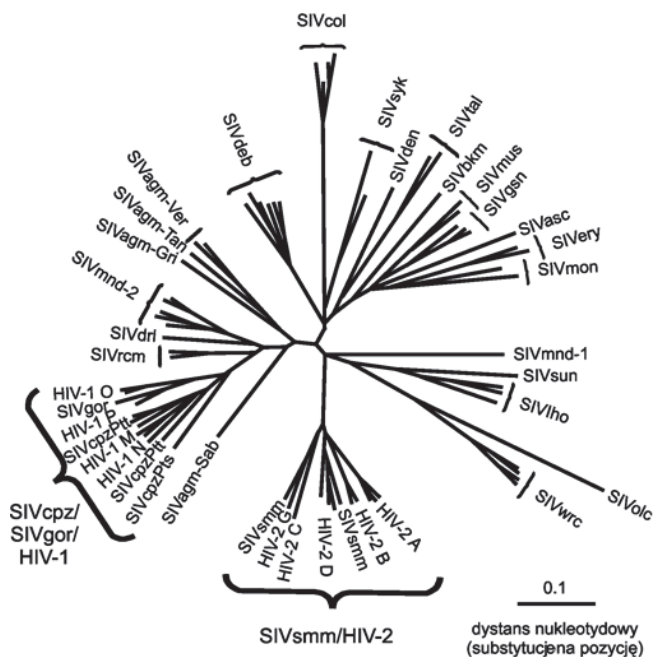
W 1989 r. po raz pierwszy wyizolowano SIV od szympansa urodzonego na wolności, a później hodowanego w Centrum Międzynarodowych Badań Medycznych we Franceville w Gabonie. Izolat, nazwany SIVcpz_gab1 okazał się filogenetycznie zbliżony do HIV-1. Kilka lat później wyizolowano wirusa SIV z zamrożonej próbki krwi szympansa, izolat nazwano SIVcpz_gab2, a analiza filogenetyczna dowiodła dużego podobieństwa pomiędzy SIVcpz_gab1 i SIVcpz_gab2. W 1992 r. trzeci izolat, SIVcpz_ant, uzyskano od szympansa skonfiskowanego przez celników na lotnisku w Brukseli po przylocie z Zairu. Wykazał on rozbieżności z HIV-1 i dwoma poprzednio wyizolowanymi wirusami SIVcpz. W 1999 r., wyizolowano czwarty izolat, SIVcpz_US. Pochodził od szympansa schwytanego w Afryce w 1963 r., a następnie przewiezionego do ośrodka badawczego w Stanach Zjednoczonych. Dzięki analizie małpiego mitochondrialnego DNA udało się ustalić, że trzy badane izolaty zostały pobrane od szympanсів *Pan troglodytes* podgatunku *troglodytes*, natomiast SIVcpz_ant pochodził od szympanсів *Pan troglodytes* podgatunku *schweinfurthii*. Analiza filogenetyczna dowiodła podobieństwa trzech szczepów SIV uzyskanych z *P.t. troglodytes* do HIV-1 szczepów ludzkich, natomiast SIVcpz_ant znajdował się poza tą grupą, podobnie jak HIV-2 i SIV pobrane od innych ssaków naczelnych [26]. Zależności filogenetyczne pomiędzy HIV-1 a SIV przedstawiono na rycinie 1.

Ustalono, że wirusy należące do grupy M HIV-1, obecnie występujące w praktycznie każdym kraju na świecie i będące główną przyczyną pandemii tego wirusa, wywodzą się od wirusa SIV występującego u *Pan troglodytes* podgatunku *troglodytes* [28]. Pierwsze molekularne analizy filogenetyczne pozwoliły oszacować czas występowania ostatniego wspólnego przodka wirusów należących do grupy M na rok 1931, z przedziałem ufności obejmującym lata 1915–1941 [29]. Jednak niedawna analiza sekwencji wirusa HIV podtypu A uzyskanej z materiału pobranego w biopsji węzłów chłonnych w Leopoldville w 1960 r. wskazała na rok 1921, z przedziałem ufności między 1908 a 1933 [26]. Daty te wskazują początek różnicowania wirusa, a nie określają, kiedy został on przeniesiony z szympanсів na ludzi. Transmisja międzygatunkowa mogła nastąpić pod koniec XIX lub na początku XX wieku, np. w czasie przygotowywania mięsa zakażonych zwierząt do spożycia [29].

Grupa O HIV-1 została odkryta w 1990 r. i jest znacznie mniej powszechna niż grupa M. Szczepy tej grupy

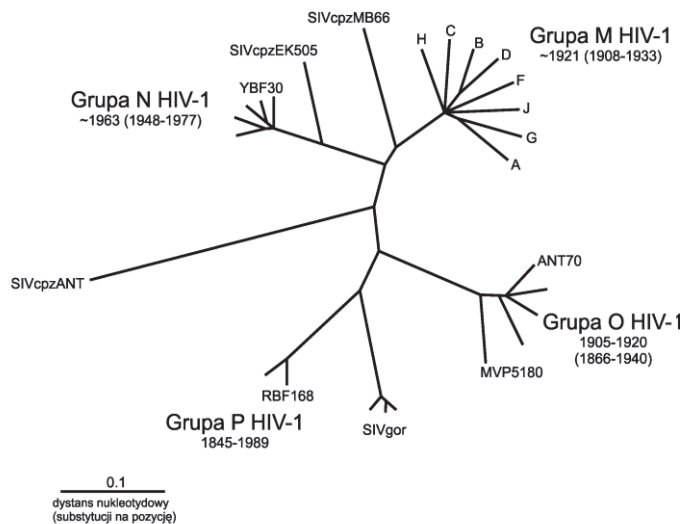
wykazują duże zróżnicowanie genetyczne, a badania sugerują, że ich przodkiem jest wirus upośledzenia odporności dzikich goryli (SIVgor). Jednak wirus ten znajdowany jest także u szympanсів, co pozwala przypuszczać, że są one jego naturalnym rezerwuarem. Nie do końca jest jasne, który gatunek małp uczestniczył w bezpośredniej transmisji wirusa na ludzi [30]. Badania filogenetyczne pozwalają określić czas pojawienia się grupy O na ok. 1920 r., więc na okres podobny do różnicowania się grupy M [31]. Grupę N zidentyfikowano w 1998 r.; na podstawie analizy sekwencji genomu stwierdzono, że wirusy reprezentujące tę grupę powstały wskutek rekombinacji pomiędzy przodkiem grupy M i SIVcpz. Rekombinacja taka mogła nastąpić jeszcze w organizmie szympanсів, tj. przed transmisją międzygatunkową [32] lub po ko-infekcji człowieka odpowiednimi szczepami rodzicielskimi [18]. Udział grupy N w epidemii HIV-1 jest bardzo ograniczony; do tej pory udokumentowano kilkanaście przypadków zakażeń [33]. Najpóźniej odkryta grupa HIV-1 (P) została opisana w 2009 r. Wirus wykryty u 62-letniej pacjentki z Kamerunu był blisko spokrewniony z SIVgor, co może wskazywać, że jego pochodzenie związane jest z transmisją goryl-człowiek [20].

Do pierwszych zakażeń człowieka doszło w izolowanych populacjach Afryki Środkowej. Matematyczny model dynamiki rozprzestrzeniania się zakażenia wykazał bardzo powolny wzrost w latach 1930–1940 i gwałtowny, wykładniczy wzrost liczby nosicieli po 1950 r. Szacuje się, że przed rokiem 1930 liczba osób seropozytywnych w Kongo Belgijskim wynosiła maksymalnie 100. Wśród czynników sprzyjających zwiększeniu liczby zakażeń HIV-1 w tym czasie wymienia się przemiany socjoekonomiczne i kulturowe w tym regionie, w tym rozwój przemysłu wydobywczego i związany z tym napływ dużej liczby nowych pracowników. Gwałtowny wzrost liczby mieszkańców i brak odpowiedniej ilości żywności doprowadził do masowych polowań na małpy będące nosicielami wirusa SIV. Transmisja wirusa następowała na skutek spożycia nieodpowiednio przygotowanego zakażonego mięsa oraz kontakt z krwią małp podczas przygotowania posiłku lub w trakcie polowania. Uważa się, że nagły wzrost liczby zakażeń HIV-1 nastąpił również na skutek kampanii mających na celu leczenie chorób tropikalnych, w tym trądu i śpiączki afrykańskiej, oraz wprowadzenie programu szczepień przeciwko malarii wykonywanych w niehygienicznych warunkach z wielokrotnym wykorzystywaniem tych samych igieł. Dużą rolę odegrała także transmisja heteroseksualna i homoseksualna związana z rewolucją seksualną i rozwojem prostytucji. Do dalszego, gwałtownego wzrostu liczby osób zakażonych przyczyniły się również ruchy migracyjne zakażonej ludności i rozwój turystyki [26,35].



Ryc. 1. Analiza filogenetyczna przedstawiająca relacje pomiędzy SIV a HIV-1. Wyróżniono genetyczne podobieństwo pomiędzy HIV-1 a SIVcpz i SIVgor, a także HIV-2 i SIVsmm (wirus SIV izolowany od mangaby szarej). Pozostałe szczepy SIV izolowane od afrykańskiej małpy zielonej (SIVagm-Sab), koczkodana zielonego (SIVagm-Gri), koczkodana nadobnego (SIVdeb), mandryla (SIVmnd-1, SIVmnd-2), mangaby zwyczajnej (SIVrcm), mandryla (SIVdri), koczkodana tumbili (SIVagm-Ver), talapiona (SIVtal), mangaby czarnej (SIVbkm), koczkodana białowargiego (SIVmus), koczkodana białonosego (SIVgsn), koczkodana askaniusa (SIVasc), koczkodana czerwonońskiego (SIVery), koczkodana słonecznego (SIVsun), koczkodana górskiego (SIVlho), gerezy oliwkowej (SIVolc), koczkodana mona (SIVmon), gerezy abisyńskiej (SIVcol), gerezy rudej (SIVwrc), leżą poza gałęziami, w których znajdują się szczepy HIV [na podstawie 27].

Fig. 1. Phylogenetic analysis showing relations between SIV and HIV-1. Divided genetic similarity between HIV-1 and SIVcpz, also between SIVgor and HIV-2 and SIVsmm virus (SIV isolated from sooty mangabey). Other strains of SIV isolated from green monkey (SIVagm-Sab), grivet monkey (SIVagm-Gri), de Brazza's monkey (SIVdeb), mandrill (SIVmnd-1, SIVmnd-2), red capped mangabey (SIVrcm), drill (SIVdri), vervet monkey (SIVagm-Ver), talapoin (SIVtal), black crested mangabey (SIVbkm), mustached monkey (SIVmus), greater spot nosed monkey (SIVgsn), red-tailed monkey (SIVasc), red-eared monkey (SIVery), sun-tailed monkey (SIVsun), I'Hoest monkey (SIVlho), olive colobus (SIVolc) mona monkey (SIVmon), mantled guereza (SIVcol), western red colobus (SIVwrc), are beyond the branches, which are strains of HIV [adapted from 27].



Ryc. 2. Drzewo filogenetyczne przedstawiające odległości nukleotydowe pomiędzy wirusem SIV a grupami wirusa HIV-1, z wyszczególnionymi podgrupami grupy M (A, B, C, D, F, G, H, J) HIV-1, reprezentowanymi przez wybrane izolaty wirusa. Pod nazwami grup umieszczono daty prawdopodobnego wprowadzenia poszczególnych grup HIV-1 do populacji ludzkiej [na pod. 34].

Fig. 2. Phylogenetic tree showing nucleotide distances between SIV and HIV-1 groups, specified subgroups of group M (A, B, C, D, F, G, H, J) HIV-1 represented by the selected virus isolates. Dates of the putative introduction of particular HIV-1 groups has been placed below the names of groups [adapted from 34].

4. Rozmieszczenie geograficzne wariantów genetycznych wirusa HIV-1

Rozmieszczenie i częstość występowania poszczególnych wariantów genetycznych HIV-1 w różnych rejonach świata nie są jednakowe. Spośród wariantów najbardziej rozprzestrzenionej na świecie grupy M, w globalnej epidemii HIV-1 z najwyższą częstością uczestniczą kolejno podtypy C, A, B oraz forma rekombinowana CRF02_AG, które w latach 2004–2007 przyczyniały się odpowiednio do 48%, 12%, 11% i 8% zakażeń. Różne postaci rekombinowane wirusa (CRF i URF) odpowiadały w tym czasie za około 20% zakażeń HIV-1 na świecie. Z kolei łączny udział zakażeń podtypami F, H, J i K w epidemii nie przekraczał 1% [36]. W tabeli I przedstawiono odsetek zakażeń poszczególnymi podtypami i rekombinantami w różnych rejonach geograficznych. Najwyższą różnorodność form genetycznych HIV obserwuje się w środkowej Afryce Subsaharyjskiej. Dominują tam różnorakie formy rekombinowane; a następnymi pod względem częstości występowania są kolejno podty-

py: G, A, D, H, C, choć udział każdego z nich w lokalnej epidemii HIV nie przekracza 20% [36]. W Kamerunie, państwie leżącym w centralnej Afryce, żyje około 25 tys. pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 grupy O. Także w tym kraju wykryto nieliczne przypadki zakażeń wirusami z grupy N oraz 1 przypadek występowania grupy P [33].

Dużą różnorodność wariantów genetycznych HIV-1 oraz wysoki udział form rekombinowanych w epidemii obserwuje się także w innych regionach Afryki (tab. I). Wyjątek stanowią Etiopia i południe kontynentu, gdzie ponad 97% zakażeń wywołanych jest przez podtyp C. Biorąc pod uwagę fakt, że liczba osób seropozytywnych względem HIV-1 żyjących w Afryce Południowej stanowi ponad 1/3 wszystkich zakażonych na świecie, zdecydowana przewaga podtypu C w tym regionie przyczynia się do dominacji zakażeń wywołanych przez podtyp C na świecie. Podtyp ten jest także najpowszechniejszy w Indiach, gdzie uczestniczy w 98% zakażeń.

Tabela I. Rozmieszczenie i udział wariantów genetycznych HIV-1 w epidemii globalnej w latach 2004–2007 [36]
Table I. Arrangement and proportion of the genetic variants of HIV-1 in a global epidemic in the years 2004–2007 [36]

Region	Szacunkowy udział zakażeń HIV-1 w epidemii globalnej	Dominujący wariant HIV-1 (% zakażeń w regionie)	Pozostałe warianty HIV-1 (% zakażeń w regionie)*
Afryka Subsaharyjska			
Afryka Zachodnia	14,0%	formy CRF i URF (64%), w tym CRF02_AG (78%)	G (28%)
Afryka Wschodnia (z wyłączeniem Etiopii)	13,5%	A (51%)	C (23%), D (14%), wszystkie formy CRF i URF (12%)
Etiopia	2,8%	C (97%)	–
Afryka Środkowa	3,3%	formy CRF i URF (44%)	G (18%), A (11%), D (9%), H (7%), C (6%)
Afryka Południowa	34,6%	C (98%)	–
Bliski Wschód i Afryka Północna	1,1%	B (54%)	CRF02_AG (18%), wszystkie formy CRF i URF (41%)
Ameryka Północna	3,6%	B (94%)	–
Karaiby	0,7%	B (98%)	–
Ameryka Środkowa i Południowa	4,7%	B (68%)	C (7%), wszystkie formy CRF i URF (22%)
Europa Zachodnia i Środkowa	2,1%	B (85%)	wszystkie formy CRF i URF (9%)
Europa Wschodnia i Azja Środkowa	4,3%	A (80%)	B (15%)
Azja Południowa i Południowo-Wschodnia (z wyłączeniem Indii)	5,4%	formy CRF i URF (86%), w tym CRF01_AE (91%)	A (10%)
Indie	7,6%	C (98%)	–
Azja Wschodnia	2,1%	formy CRF i URF (72%), w tym CRF01_AE (38%)	B (26%)
Oceania	0,2%	C (66%)	B (31%)
GLOBALNIE	100%	C (48%)	A (12%), B (11%), CRF02_AG (8%), CRF01_AE (5%), wszystkie formy CRF i URF (20%)

* – przedstawiono tylko te warianty genetyczne HIV-1, których udział w epidemii w danym regionie przekraczał 5%

W obu Amerykach dominuje podtyp B. Wariant ten jest również najczęściej identyfikowany w Europie Zachodniej i Środkowej, szczególnie wśród osób z rasy kaukaskiej [37]. Mniejszy odsetek stanowią tu zakażenia wywołane przez różne formy rekombinowane oraz podtypy A, C, G [36]. Dominację podtypu B obserwuje się także w Polsce – według badań prowadzonych w latach 2004–2006, występował on u 89% nosicieli HIV-1. Pozostałymi identyfikowanymi wariantami genetycznymi wirusa były: podtypy C i D oraz formy rekombinowane CRF01_AE, CRF03_AB i CRF05_DF [38]. W 2008 r. podtypy inne niż B (C, G, CRF01_AE, CRF02_AG) zidentyfikowano u 4,2% nowo diagnozowanych osób w Polsce [39].

W Europie Wschodniej i Azji Środkowej w epidemii najczęściej uczestniczy podtyp A, z kolei w większości krajów Azji Wschodniej i Południowej (poza Indiami) powszechne są formy rekombinowane, w tym CRF01_AE.

Jak wykazano w badaniach prowadzonych w latach 2000–2007, rozmieszczenie i udział poszczególnych wariantów genetycznych w epidemii na świecie są stabilne. Zaobserwowany nieznaczny wzrost częstości występowania form rekombinowanych spowodowany jest prawdopodobnie, oprócz ogromnej zmienności genetycznej wirusa i możliwości rekombinacji między wariantami, także ogólnym wzrostem liczebności populacji, urbanizacją, ulepszonymi połączeniami komunikacyjnymi i migracją [36].

5. Różnorodność genetyczna HIV-1 a efektywność transmisji wirusa

Ryzyko zakażenia konkretnymi wariantami uzależnione jest od częstości występowania danej formy, infekcyjności, zdolności replikacyjnej wirusa, a także tropizmu komórkowego. Istotny wpływ na podatność na zakażenie mają również czynniki osobnicze, takie jak czynniki genetyczne, komponenty układu odpornościowego i wytwarzane cytokiny. Niektórzy badacze zasugerowali, że ważną rolę w skuteczności transmisji HIV-1 odgrywa także wariant genetyczny wirusa. Hipotezę tę potwierdzają badania prowadzone w Kenii, w trakcie których zauważono, że kobiety zakażone podtypem D częściej przekazywały wirusa swoim dzieciom niż zakażone podtypem A [40]. Sprzeczne wyniki uzyskano w Tanzanii, gdzie stwierdzono, że prawdopodobieństwo wertykalnej transmisji podtypów A, C oraz form rekombinowanych HIV-1 jest wyższe niż ryzyko przekazania w ten sposób podtypu D [41]. Ustalono ponadto, że infekcja podtypem C związana jest z większym ryzykiem wewnątrzmacicznej transmisji HIV-1 niż zakażenie podtypem A lub D [42].

Niejednoznaczne pozostają również badania dotyczące innych dróg transmisji. W badaniach prowadzonych w Tajlandii wśród narkomanów stwierdzono

zwiększone ryzyko przeniesienia wariantu CRF01_AE w porównaniu z podtypem B [43]. Zaobserwowano, że w początkowej fazie infekcji średni poziom wirerii był trzykrotnie wyższy u narkomanów zakażonych rekombinantem CRF01_AE niż u zainfekowanych podtypem B i chociaż obserwowana różnica po upływie roku nie była istotna statystycznie, to wyższy ładunek wirusa we wczesnej fazie zakażenia mógłby tłumaczyć wydajniejsze przekazywanie formy CRF01_AE [44,45]. Autorzy badań zaznaczają jednak, że obserwowany wysoki poziom wirerii wśród pacjentów zakażonych rekombinantem CRF01_AE nie musi wynikać z biologicznych właściwości tego wariantu genetycznego, lecz może odzwierciedlać dynamikę rozwoju epidemii obu form wirusa w lokalnej populacji nosicieli HIV-1 związaną z niejednoczesnym wprowadzeniem ich do populacji narkomanów.

W Afryce Zachodniej również zwrócono uwagę na fakt, że znacznemu rozpowszechnieniu formy CRF02_AG towarzyszy wyższy poziom wirerii u zakażonych tym wariantem w porównaniu z zakażonymi przez inne warianty HIV-1, co częściowo może tłumaczyć sukces rozprzestrzeniania rekombinanta w populacjach, w których główną drogą szerzenia HIV-1 są kontakty heteroseksualne [45,46]. W ostatnich badaniach prowadzonych w Ugandzie wśród par heteroseksualnych niezgodnych pod względem statusu serologicznego HIV-1 stwierdzono wyższą częstość heteroseksualnej transmisji podtypu A niż D, mimo iż poziom wirerii u zakażonych różnymi podtypami był podobny. Zasugerowano, że niższa zdolność podtypu D do transmisji może być związana z faktem, że szczepki podtypu D w porównaniu ze szczepkami podtypu A częściej wykorzystują koreceptor CXCR4 [47].

Jako że podtyp C wywołuje obecnie najwięcej zakażeń na świecie, postulowano, że jego rozpowszechnienie może wynikać z wyższej niż u innych wariantów efektywności transmisji. W badaniach prowadzonych wśród zakażonych podtypami A, B, C i D zauważono wolniejszy rozwój choroby, ale równoważną wydajność transmisji u podtypu C w porównaniu z innymi wariantami HIV-1 [48]. Inni badacze zasugerowali jednak, że podtyp C jest przekazywany bardziej efektywnie w transmisji heteroseksualnej niż podtyp A i D [49,50,51].

Wydaje się jednak, że najbardziej prawdopodobnym wytłumaczeniem dominacji podtypu C jest występowanie „efektu założyciela”. Zjawisko jest wynikiem dryfu genetycznego pojawiającego się, gdy populacja HIV-1 powstaje z niewielu wirusów, co związane jest z ograniczeniem puli genów. W wypadku wirusa HIV-1 „efekt założyciela” ma miejsce, gdy grupa osób zostaje zakażona wirusem pochodzącym z jednego źródła [52]. W Pakistanie stwierdzono występowanie tego efektu wśród grupy 26 seropozytywnych młodych mężczyzn zażywających dożylnie narkotyki. Analiza filogenetyczna wykazała, że wirus podtypu A,

którym byli zakażeni wszyscy badani mężczyźni, nie wykazuje podobieństwa do żadnego szczepu występującego w Indiach, a zgodny jest z wariantem występującym w Senegalu i Ugandzie. Badania wykazały, że jeden z mężczyzn został zainfekowany wirusem HIV-1 w wyniku kontaktu seksualnego w trakcie pobytu w Zjednoczonych Emiratach Arabskich, następnie wariant ten został rozprzestrzeniony w małej populacji narkomanów używających wspólnych niesterylnych igieł i strzykawek [53].

Dotychczasowe badania na temat wpływu różnorodności wariantów wirusa HIV-1 na efektywność transmisji wciąż nie są jednoznaczne. Przyjmuje się, że wszystkie warianty grupy M HIV-1 cechuje podobna efektywność transmisji, choć zakażenie podtypem C może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem transmisji matka–dziecko, a podtyp A wydaje się być efektywniej przenoszony drogą heteroseksualną niż D. Pamiętać jednak należy, że na wyniki prac dotyczących zdolności rozprzestrzeniania się poszczególnych form genetycznych HIV-1 wpływać może wiele czynników, zarówno wirusowych, genetycznych gospodarza związanych ze zróżnicowaną podatnością na zakażenie, jak i socjologicznych oraz demograficznych.

6. Znaczenie zmienności genetycznej HIV-1 w progresji choroby

Na szybkość progresji choroby wpływa wiele czynników, takich, m.in. jak: wiek, uwarunkowania genetyczne i funkcjonalność układu odpornościowego gospodarza, występowanie ko-infekcji oraz dostęp do opieki zdrowotnej. Istotne było także zbadanie, czy tempo rozwoju niedoboru odporności może być zależne również od wariantu genetycznego wirusa uczestniczącego w zakażeniu.

Jedno z pierwszych badań na temat zależności pomiędzy wariantem genetycznym HIV-1 a tempem progresji choroby przeprowadzono w Szwecji wśród 126 osób zakażonych podtypami A, B, C i D. W czasie 44-miesięcznych obserwacji między nosicielami różnych podtypów HIV-1 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie klinicznego przebiegu infekcji, poziomu wirusowego RNA w osoczu i tempa spadku liczby limfocytów T CD4⁺; zasugerowano więc, że wariant genetyczny wirusa nie wpływa na progresję zakażenia [54]. Jednoznaczną interpretację wyników opisywanych badań znacznie utrudniał jednak fakt, że dla większości pacjentów nie znano czasu serokonwersji.

Podobnie w badaniach prowadzonych w Izraelu wśród 168 zakażonych podtypami B i C o nieznanym czasie serokonwersji, spadek liczby komórek T CD4⁺ był podobny w obu grupach pacjentów [55]. Także badania prowadzone w zachodniej Afryce (w Kamerunie i Senegalu) nie wykazały znamiennej różnicy w zakresie klinicznej progresji choroby, spadku liczby limfocytów T CD4⁺ oraz szybkości zgonu między osobami

zakażonymi wariantem CRF02_AG a pacjentami zainfekowanymi innymi rekombinantami lub podtypami. Badania te były ograniczone nieznanym czasem zakażenia dla porównywanych grup pacjentów [56].

Wyraźną korelację między wariantem genetycznym HIV-1 a progresją choroby wykazano jednak w badaniach przeprowadzonych wśród 54 mieszkank Senegalu zakażonych podtypami A, C, D i G. Stwierdzono wówczas, że prawdopodobieństwo rozwoju AIDS w ciągu 5 lat od serokonwersji jest 8 razy mniejsze u kobiet zainfekowanych podtypem A niż u pacjentek zakażonych wariantami C, D czy G [57].

Badania prowadzone w Ugandzie wśród 1045 seropozytywnych pacjentów dowiodły, że zakażenie podtypem D wiązało się z szybszym rozwojem choroby oraz niższą liczbą komórek T CD4⁺ w okresie obserwacji aniżeli zakażenie podtypem A [58]. Wyniki te potwierdziły dane uzyskane w 5-letnich badaniach prowadzonych w Rakai w Ugandzie wśród 350 nosicieli HIV-1 o znanym czasie serokonwersji. U osób zakażonych podtypem D postęp choroby był szybszy, a zgon następował wcześniej niż u pacjentów zakażonych podtypem A [59].

Podobne wyniki otrzymano podczas analizy tempa progresji wśród zakażonych podtypami A, B, C lub D prowadzonej wśród 104 dorosłych seropozytywnych osób o nieznanym czasie serokonwersji z północnej Tanzanii. U badanych osób stosowano terapię antyretrowirusową. Analizowano liczbę komórek T CD4⁺ na początku badania i po 3, 6 i 12 miesiącach. Zauważono, że zakażeni podtypem D wykazywali szybszą progresję do IV fazy klinicznej choroby (wg WHO) oraz spadek liczby limfocytów T CD4⁺ < 200 kom/μl w czasie jednego roku. Nawet w początkowych analizach pacjenci zakażeni podtypem D mieli najniższą liczbę komórek T CD4⁺ [60]. Wyższą wirulencję podtypu D wykazano także w badaniach prowadzonych w Kenii [61] oraz Europie [62].

Prawdopodobną przyczyną wyższej wirulencji podtypu D może być szybsze, w porównaniu z innymi wariantami genetycznymi, pojawianie się w trakcie zakażenia szczepów o fenotypie X4, czyli mających powinowactwo do receptora CXCR4, których rozwój łączy jest z gwałtownym postępem infekcji do AIDS. Dokładne mechanizmy molekularne odpowiedzialne za zwiększoną wirulencję podtypu D nie zostały jeszcze poznane [63].

Dotychczasowe badania wydają się wskazywać na korelację pomiędzy szybszym rozwojem choroby wśród zakażonych podtypem D w porównaniu z innymi wariantami wirusa HIV-1 [58,59,60,61,62,63]. Ważne jest jednak dalsze monitorowanie przebiegu klinicznego choroby wśród osób zakażonych różnymi wariantami HIV-1, co pozwoli ocenić potencjalną zjadliwość konkretnego szczepu, przewidzieć dynamikę rozwoju zakażenia, a także dobrać skuteczną terapię przeciwtretrowirusową.

PIŚMIENICTWO

1. Korber B., Gaschen B., Yusim K., Thakallapally R., Kesmir C., Detours V. Evolutionary and immunological implications of contemporary HIV-1 variation. *Br. Med. Bull.* 2001; 58: 19–42.
2. Gao F., Chen Y., Levy D.N., Conway J.A., Kepler T.B., Hui H. Unselected mutations in the human immunodeficiency virus type 1 genome are mostly nonsynonymous and often deleterious. *J. Virol.* 2004; 78: 2426–2433.
3. Goff S.P. *Retroviridae: The Retroviruses and their replication*. W: Knipe D.M., Howley P.M., red. *Fields Virology*. 5th ed. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 2007: 1999–2069.
4. Goździcka-Józefiak A. *Wirusologia molekularna*. Wydawnictwo Naukowe UAM, Poznań 2004.
5. Telesnitsky A.W., Telesnitsky A. HIV-1 genetic recombination: experimental approaches and observations. *AIDS Rev.* 2002; 4: 195–212.
6. Onafuwa-Nuga A., Telesnitsky A. The remarkable frequency of human immunodeficiency virus type 1 genetic recombination. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2009; 73: 451–480.
7. Neher R.A., Leitner T. Recombination rate and selection strength in HIV intra-patient evolution. *PLoS Comput. Biol.* 2010; 6: e1000660.
8. Jetzt A.E., Yu H., Klarmann G.J., Ron Y., Preston B.D., Dougherty J.P. High rate of recombination throughout the human immunodeficiency virus type 1 genome. *J. Virol.* 2000; 74: 1234–1240.
9. Suryavanshi G.W., Dixit N.M. Emergence of recombinant forms of HIV: dynamics and scaling. *PLoS Comput. Biol.* 2007; 3: 2003–2018.
10. Freed E.O., Martin M.A. HIVs and their replication. W: Knipe D.M., Howley P.M., red. *Fields Virology*. 5th ed. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 2007: 2107–2185.
11. Mansky L.M., Temin H.M. Lower in vivo mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 than that predicted from the fidelity of purified reverse transcriptase. *J. Virol.* 1995; 69: 5087–5094.
12. Coffin J.M. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* 1995; 267: 483–489.
13. Perelson A.S., Neumann A.U., Markowitz M., Leonard J.M., Ho D.D. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996; 271: 1582–1586.
14. Shankarappa R., Margolick J.B., Gange S.J. i wsp. Consistent viral evolutionary changes associated with the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J. Virol.* 1999; 73: 10489–10502.
15. Kijak G.H., Janini L.M., Tovanabuttra S. i wsp. Variable contexts and levels of hypermutation in HIV-1 proviral genomes recovered from primary peripheral blood mononuclear cells. *Virology* 2008; 376: 101–111.
16. Lama J., Planelles V. Host factors influencing susceptibility to HIV infection and AIDS progression. *Retrovirology* 2007; 4: 52.
17. Yu X.Y., Liu B., Luo K., Kong W., Mao P., Yu X.F. Induction of APOBEC3G ubiquitination and degradation by an HIV-1 Vif-Cul5-SCF complex. *Science* 2003; 302: 1056–1060.
18. Roques P., Robertson D.L., Souquie`re S. i wsp. Phylogenetic analysis of 49 newly derived HIV-1 group O strains: high viral diversity but no group M-like subtype structure. *Virology* 2002; 302: 259–273.
19. Simon F., Maucelere P., Roques P. i wsp. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nat. Med.* 1998; 4: 1032–1037.
20. Plantier J.C., Leoz M., Dickerson J.E. i wsp. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat. Med.* 2009; 15: 871–872.
21. Robertson D.L., Anderson J.P., Bradac J.A. i wsp. HIV-1 nomenclature proposal: a reference guide to HIV-1 classification in human retroviruses and AIDS: a compilation and analysis of nucleic and amino acid sequences. Los Alamos, NM: Los Alamos National Laboratory; 1999. HIV-1 nomenclature proposal; p. 492–505.
22. Kandathil A.J., Ramalingam S., Kannangai R., Shoba D. Molecular epidemiology of HIV. *Indian J. Med. Res.* 2005; 121: 333–344.
23. Korber B., Gaschen B., Yusim K., Thakallapally R., Kesmir C., Detours V. Evolutionary and immunological implications of contemporary HIV-1 variation. *Br. Med. Bull.* 2001; 58: 19–42.
24. Triques K., Bourgeois A., Vidal N. i wsp. Near full-length genome sequencing of divergent African HIV type 1 subtype F viruses leads to identification of a new HIV type 1 subtype designated K. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 2000; 16: 139–151.
25. Robertson D.L., Anderson J.P., Brada J.A. i wsp. HIV-1 nomenclature proposal. *Science* 2000; 288: 55–56.
26. Pepin J. *The origins of AIDS*. Cambridge University Press, 2011; 6–103: 221–235.
27. Locatelli S., Peeters M. Non-Human Primates, Retroviruses, and zoonotic infection risks in the human population. *Nature Education Knowledge* 2012; 3(10): 62.
28. Corbet S., Müller-Trutwin M.C., Vermisse P. i wsp. Env sequences of simian immunodeficiency viruses from chimpanzees in Cameroon are strongly related to those in human immunodeficiency virus group N in the same geographic area. *J. Virol.* 2000; 74: 529–534.
29. Korber B., Muldoon M., Theiler J. i wsp. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science* 2000; 288: 1789–1796.
30. Van Heuverswyn F., Li Y., Neel C. i wsp. Human immunodeficiency viruses: SIV infection in wild gorillas. *Nature* 2006; 444: 164.
31. Lemey P., Pybus O., Rambaut A. i wsp. The molecular population genetics of HIV-1 group O. *Genetics* 2004; 167: 1059–1068.
32. Gao F., Bailes E., Robertson D.L. i wsp. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature* 1999; 397: 436–441.
33. Sharp P.M., Hahn B.H. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2011; 1: a006841.
34. Vallari A., Holzmayer V., Harris B. Confirmation of Putative HIV-1 Group P In Cameroon. *J. Virol.* 2011; 85(3): 1403–1407.
35. UNAIDS and WHO Department of Economic and Social Affairs United Nations Secretariat. *A history of the HIV/AIDS epidemic with emphasis on Africa*. New York 2003.
36. Hemelaar J., Gouws E., Ghys P.D., Osmanov S. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000–2007. *AIDS* 2011; 25: 679–689.
37. Paraskevis D., Pybus O., Magiorkinis G. i wsp. Tracing the HIV-1 subtype B mobility in Europe: a phylogeographic approach. *Retrovirology* 2009; 6: 49.
38. Stańczak G.P., Stańczak J.J., Firląg-Burkacka E. i wsp. Transmission of HIV-1 drug resistance among newly diagnosed patients in Poland. *Prz. Epidemiol.* 2007; 61: 29–34.
39. Stańczak G.P., Stańczak J.J., Marczyńska M. Evolving Patterns of HIV-1 Transmitted Drug Resistance in Poland in the Years 2000–2008. *J. Med. Virol.* 2010; 82: 1291–1294.
40. Yang C., Li M., Newman R.D. i wsp. Genetic diversity of HIV-1 in western Kenya: subtype-specific differences in mother-to-child transmission. *AIDS* 2003; 17: 1667–1674.
41. Renjifo B., Fawzi W., Mwakagile D. i wsp. Differences in perinatal transmission among human immunodeficiency virus type 1 genotypes. *J. Hum. Virol.* 2001; 4: 16–25.
42. Renjifo B., Gilbert P., Chaplin B. i wsp. Preferential in-utero transmission of HIV-1 subtype C as compared to HIV-1 subtype A or D. *AIDS* 2004; 18: 1629–1636.
43. Hudgens M.G., Longini I.M. Jr., Vanichseni S. i wsp. Subtype-specific transmission probabilities for human immunodeficiency virus type 1 among injecting drug users in Bangkok, Thailand. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 155: 159–168.
44. Hu D.J., Vanichseni S., Mastro T.D. i wsp. Viral load differences in early infection with two HIV-1 subtypes. *AIDS* 2001; 15: 683–691.
45. Sarr A.D., Eisen G., Gueye-Ndiaye A. i wsp. Viral dynamics of primary HIV-1 infection in Senegal, West Africa. *J. Infect. Dis.* 2005; 191: 1460–1467.
46. Fischetti L., Opere-Sem O., Candotti D., Lee H., Allain J.P. Higher viral load may explain the dominance of CRF02_AG in the molecular epidemiology of HIV in Ghana. *AIDS* 2004; 18: 1208–1210.
47. Kiwanuka N., Laeyendecker O., Quinn T.C. i wsp. HIV-1 subtypes and differences in heterosexual HIV transmission among HIV-discordant couples in Rakai, Uganda. *AIDS* 2009; 23: 2479–2484.
48. Abrahama A., Nankya I.L., Gibson R. i wsp. CCR5- and CXCR4-tropic subtype C HIV-1 isolates have lower pathogenic fitness as compared to the other dominant group M subtypes: implications for the epidemic. *J. Virol.* 2009; 83: 5592–5605.
49. Iversen A.K., Learn G.H., Skinhøj P., Mullins J.I., McMichael A.J., Rambaut A. Preferential detection of HIV subtype C over subtype A in cervical cells from a dually infected woman. *AIDS* 2005; 19: 990–993.
50. van Harmelen J., Wood R., Lambrick M. An association between HIV-1 subtypes and mode of transmission in Cape Town, South Africa. *AIDS* 1997; 11: 81–87.
51. Walter B.L., Armitage A.E., Graham S.C. Functional characteristics of HIV-1 subtype C compatible with increased heterosexual transmissibility. *AIDS* 2009; 23: 1047–1057.
52. Rainwater S., DeVange S., Sagar M. i wsp. No evidence for rapid subtype C spread within an epidemic in which multiple subtypes and intersubtype recombinants circulate. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 2005; 21: 1060–1065.
53. Rai M.A., Nerurkar V.R., Khoja S. Evidence for a "Founder Effect" among HIV-infected injection drug users (IDUs) in Pakistan. *BMC Infect. Dis.* 2010; 10: 7.
54. Alaeus A., Lidman K., Bjorkman A., Giesecke J., Albert J. Similar rate of disease progression among individuals infected with HIV-1 genetic subtypes A–D. *AIDS* 1999; 13: 901–907.
55. Galai N., Kalinkovich A., Burstein R., Vlahov D., Bentwich Z. African HIV-1 subtype C and rate of progression among Ethiopian immigrants in Israel. *Lancet* 1997; 349: 180–181.
56. Laurent C., Bourgeois A., Faye M.A. i wsp. No difference in clinical progression between patients infected with the predominant human immunodeficiency virus type 1 circulating recombinant form (CRF) 02_AG strain and

patients not infected with CRF02_AG, in Western and West-Central Africa: a four-year prospective multicenter study. *J. Infect. Dis.* 2002; 186: 486–492.

57. Kanki P.J., Hamel D.J., Sankale J.L. i wsp. Human immunodeficiency virus type 1 subtypes differ in disease progression. *J. Infect. Dis.* 1999; 179: 68–73.

58. Kaleebu P., French N., Mahe C. i wsp. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 envelope subtypes A and D on disease progression in a large cohort of HIV-1-positive persons in Uganda. *J. Infect. Dis.* 2002; 185: 1244–1250.

59. Kiwanuka N., Laeyendecker O., Robb M. i wsp. Effect of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) subtype on disease progression in persons from Rakai, Uganda, with incident HIV-1 infection. *J. Infect. Dis.* 2008; 197: 707–713.

60. Shao E., Nyombi B., Sabuni J. The evolution of HIV-1 subtypes and disease progression among adults on anti-retroviral drugs in Northern Tanzania. *Retrovirology* 2012; 9(2): 366.

61. Baeten J.M., Chohan B., Lavreys L. i wsp. HIV-1 subtype D infection is associated with faster disease progression than subtype A in spite of similar plasma HIV-1 loads. *J. Infect. Dis.* 2007; 195: 1177–1180.

62. Easterbrook P.J., Smith M., Mullen J. i wsp. Impact of HIV-1 viral subtype on disease progression and response to antiretroviral therapy. *J. Int. AIDS Soc.* 2010; 13: 4.

63. Kaleebu P., Nankya I.L., Yirrell D.L. i wsp. Relation between chemokine receptor use, disease stage, and HIV-1 subtypes A and D: results from a rural Ugandan cohort. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2007; 45: 28–33.