

Virus de la inmunodeficiencia humana

R. Nájera*

Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 y 2 son los agentes etiológicos del SIDA y otra serie de procesos patológicos producidos por la infección por estos virus.

La cronología de su descubrimiento, asociación con la enfermedad, discrepancias en cuanto a su relación etiológica y características generales han sido descritas recientemente por nosotros^{1,2}.

En este trabajo pretendemos revisar, a partir del conocimiento de la interacción virus-célula, el complejo mecanismo patogénico que va a desencadenar la enfermedad años después de la infección por el virus.

Biología molecular del VIH-1

El virus VIH-1 está formado por una partícula esférica de 80 a 110 nm, con una estructura en tres capas: interna o nucleóide que contiene el RNA y la nucleoproteína con las enzimas, una cápside icosaédrica y una envoltura derivada de la célula huésped donde se insertan las glicoproteínas en 72 proyecciones externas y antígenos de histocompatibilidad de clase I y II derivadas de la célula huésped.

El genoma es un RNA de cadena única constituido por dos hebras idénticas, de polaridad positiva y que como virus retroide, encapsida la fase RNA y se replica mediante la acción de una enzima contenida en el virión, la transcriptasa inversa, a través de una fase DNA, provirus, que se integra en el genoma de la célula huésped. A partir de este provirus se transcriben RNA mensajeros que van a codificar las proteínas correspondientes y que, uniéndose al RNA viral, constituyen la partícula que emerge por gemación a través de la membrana celular, incorporando lípidos de la misma y las glicoproteínas de la envoltura, que a su vez, incorporan azúcares derivados de la célula huésped.

El esquema arquitectónico de la partícula se precisa en la figura 1, donde se esquematiza la composición del genoma con sus distintos genes y las proteínas correspondientes codificadas por ellos en los mismos

colores para su fácil correlación. En la tabla I se analiza la estructura genética, diferenciando entre proteínas estructurales y reguladoras, describiendo sus características y funciones.

La característica más importante de estos virus es la riqueza de genes y proteínas reguladoras que van a condicionar la complejidad de la interacción virus-célula y de ahí la patogenia de la enfermedad. Así como otros retrovirus poseen los genes estructurales *gag*, *pol* y *env*, los VIH poseen ocho genes reguladores, en contraste con los virus HTLV que sólo poseen tres, a su vez más complejos que los retrovirus anteriormente conocidos.

Extremos repetitivos largos

Son zonas del genoma que flanquean el DNA proviral (*long terminal repeat*, LTR) y que contienen señales que gobiernan la iniciación de la transcripción y la terminación³.

Como se esquematiza en la figura 2, comprende distintos sitios específicos para la unión de proteínas nucleares celulares que facilitan la iniciación de la transcripción como la *caja* TATA (promotor de la transcripción del RNA) y la *caja* CAAT (regulador de la transcripción) entre otras. Contiene también dos secuencias que reconocen proteínas que se unen a DNA cuando las células T se activan, los sitios NFkB y NFAT-1, los cuales juegan un papel importante en el ciclo vital del virus.

La activación celular va a condicionar la latencia del virus o su replicación en la célula infectada (1 de cada 1.000 linfocitos T4 expresan RNA y 1 de cada 100 contienen provirus en los pacientes con SIDA) y esta activación se va a producir por una serie de antígenos, mitógenos, algunas citoquinas (factor de necrosis tumoral α o interleuquina-1) o antígenos de diferentes virus: HTLV-I, Herpes simplex, EB, CMV, hepatitis B y HHV-6, muchos de los cuales actuarían induciendo la expresión de factores de transcripción del huésped, especialmente la familia de proteínas promotoras de unión NF-kB como recoge recientemente Greene⁴ y se expresa en la figura 3, tomada de este mismo autor.

Recientemente⁵, se ha comprobado cómo la activación del promotor condiciona la capacidad de replica-

* Director del Instituto de Salud Carlos III.

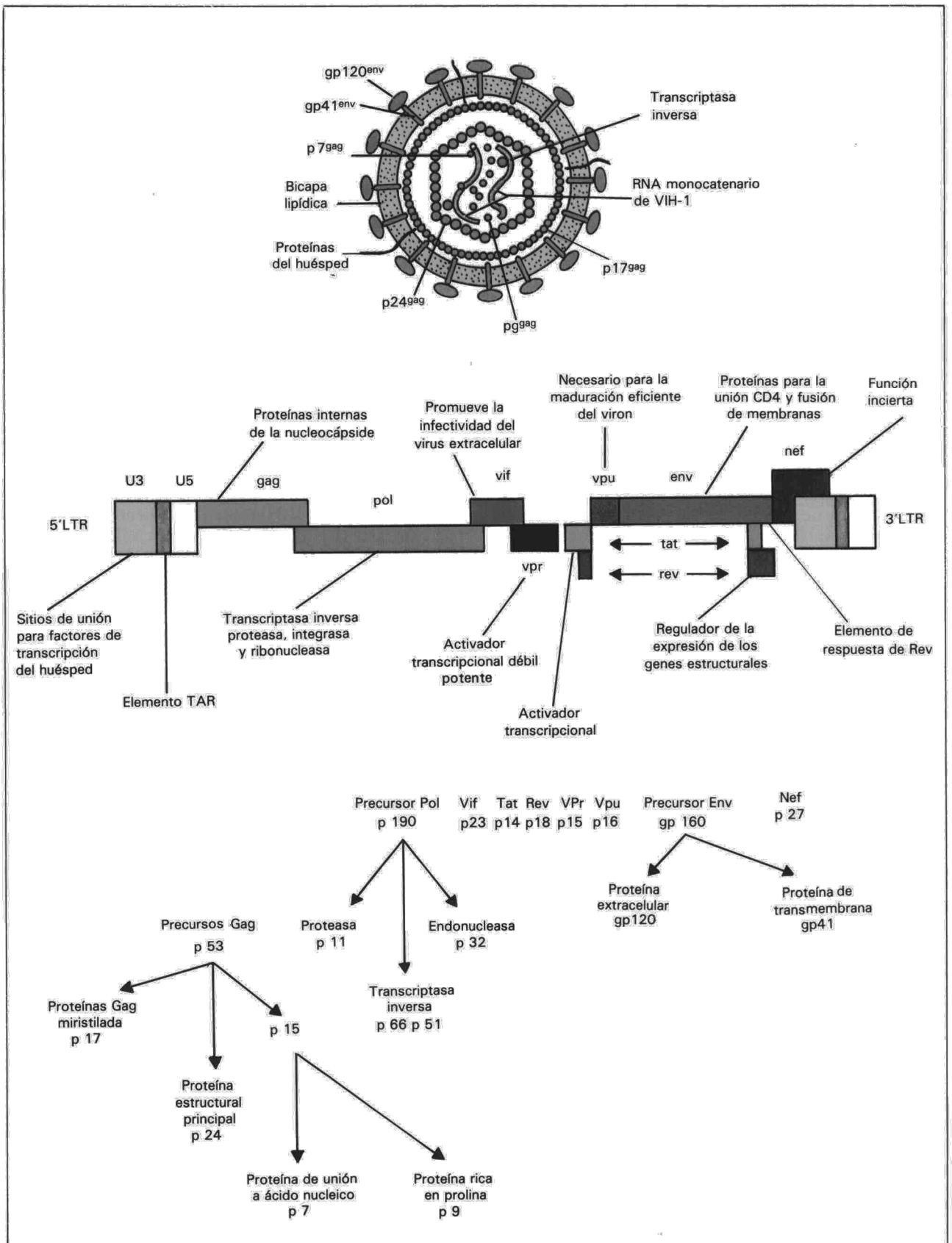
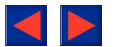


Fig. 1. Proteínas codificadas por el virus de la inmunodeficiencia humana.



TABLA I
Estructura genética

Genes	Proteínas	Características y/o funciones
Proteínas estructurales		
gag	p55. Proteína precursora de p17 p24 p15. Proteína precursora de p7 p9	Antígenos de grupo. Internos. Proteína miristilada de la matriz (MA) Proteína de la cápside (CA) Proteínas de la nucleocápside (NC) Proteína unida al ácido nucléico Proteína rica en prolina
pol	p190. Proteína precursora de p11 p13 p64, p51 p34	Enzimas Proteasa (PR) RNasa H (RN) Transcriptasa inversa (RT) Integrasa (IN)
env	p160. Proteína precursora de gp 120 gp 41 p300. Proteína precursora de gp 125 gp 36	Proteínas de la envoltura Proteína de envoltura, superficie Proteína de envoltura, transmembrana Proteínas de la envoltura Proteína de envoltura, superficie Proteína de envoltura, transmembrana
		Proteínas de la nucleocápside (MC) VIH-1 VIH-2
Proteínas reguladoras		
tat (tat III) rev (art.trn)	p14 p19	<i>Transactivador</i> de todas las proteínas <i>Regulador de la expresión</i> de las proteínas virales (rotura y transporte de RNAm precusores). Transporte selectivo de RNAm en el citoplasma.
nef (F,3'orf,B)	p27	<i>Desconocida</i> . No ejerce acción negativa sobre el crecimiento viral ni en el mantenimiento del estado de latencia.
vif (Q,sor,A)	p23	Proteína asociada a la <i>infecciosidad</i> del virión, se necesita para la infecciosidad de los viriones extracelulares.
rap (vpr,R)	p15	Situada entre <i>vif</i> y <i>tat</i> . Acelerador del ciclo de replicación. Actúa en <i>trans</i> aumentando la tasa de producción de proteínas.
vpt	p17 (Tev o Tnv)	<i>Desconocida</i> . La proteína se codifica por fragmentos de tres genes diferentes: <i>tat</i> , <i>env</i> y <i>rev</i> .
out (vpu)	p16	Sólo en VIH-1. Aumenta la liberación de viriones de la célula infectada, reduciendo la acumulación de proteínas virales. Reduce la formación de sincicios y la muerte celular en células T humanas CD4 ⁺ . Podría aumentar el título de virus presente en la persona infectada.
vpx (X)	p16	Proteína de 113 aa.; sólo en VIH-2 y SIV.

ción y la producción de efecto citopático y cómo un producto de un gen temprano del virus herpes 6 (HHV-6) produce depresión del promotor⁶.

Por otra parte, las LTR contienen secuencias de regulación negativa (NRE) que suprimen la iniciación. Su eliminación hace aumentar la producción de virus, cinco veces en linfocitos T4 y treinta veces en líneas celulares de monocitos. La existencia de los NRE explicaría, al menos en parte, la baja replicación del virus en monocitos y macrófagos.

Genes reguladores

Transactivador (tat)

Es un gen temprano que acelera la replicación viral aumentando su propia síntesis y la de las proteínas

virales a través de la expresión de todos los genes virales, siendo imprescindible para la replicación del virus. Codifica por una proteína (p14) de 86 aminoácidos (Tat) que se encuentra en el núcleo y nucleolo de las células infectadas y que posee tres zonas estructurales, una N terminal rica en prolina de función desconocida, una porción central rica en cisteína que probablemente participa en la dimerización de *tat* y un segmento distal de carga positiva responsable de la unión al RNA y de la localización nuclear y nucleolar⁴.

La proteína Tat actúa sobre una secuencia del ácido nucléico viral, denominada TAR (región de respuesta a Tat) situada entre el primer nucleótido viral (+1) y el (+45). La función de TAR sería dificultar el uso eficaz de los RNA mensajeros (RNAm) y Tat vendría a elimi-

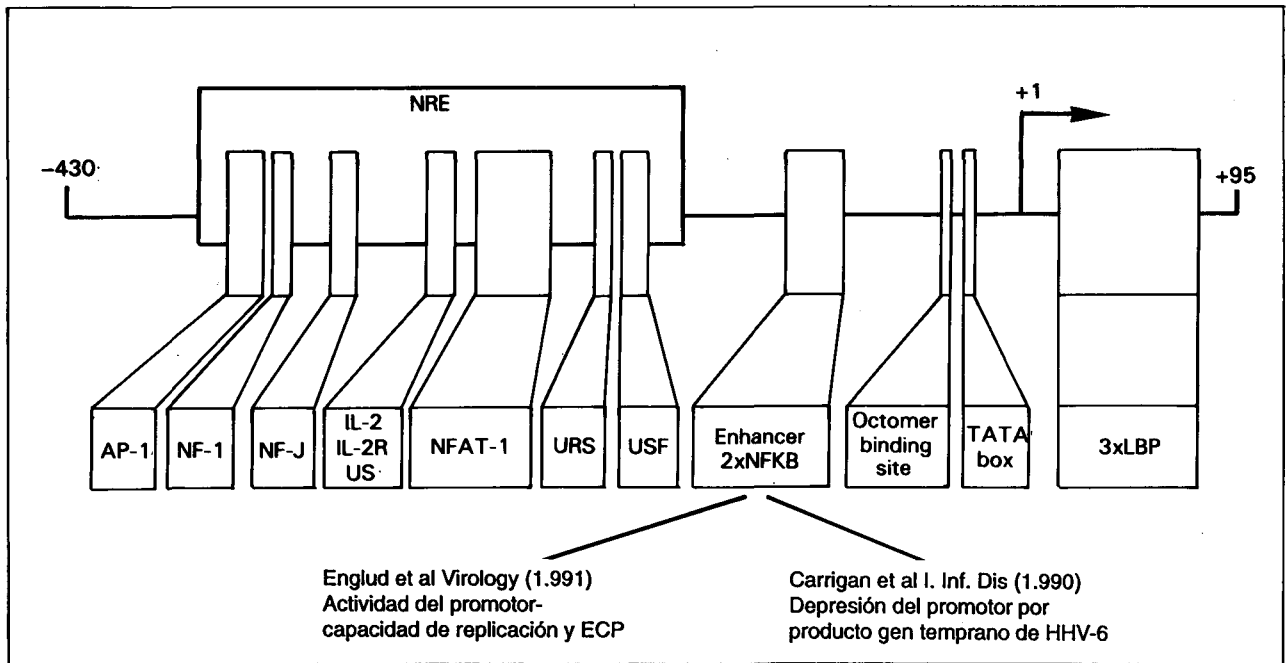
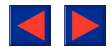


Fig. 2. Sitios de unión para proteínas nucleares celulares en la iniciación de la transcripción.

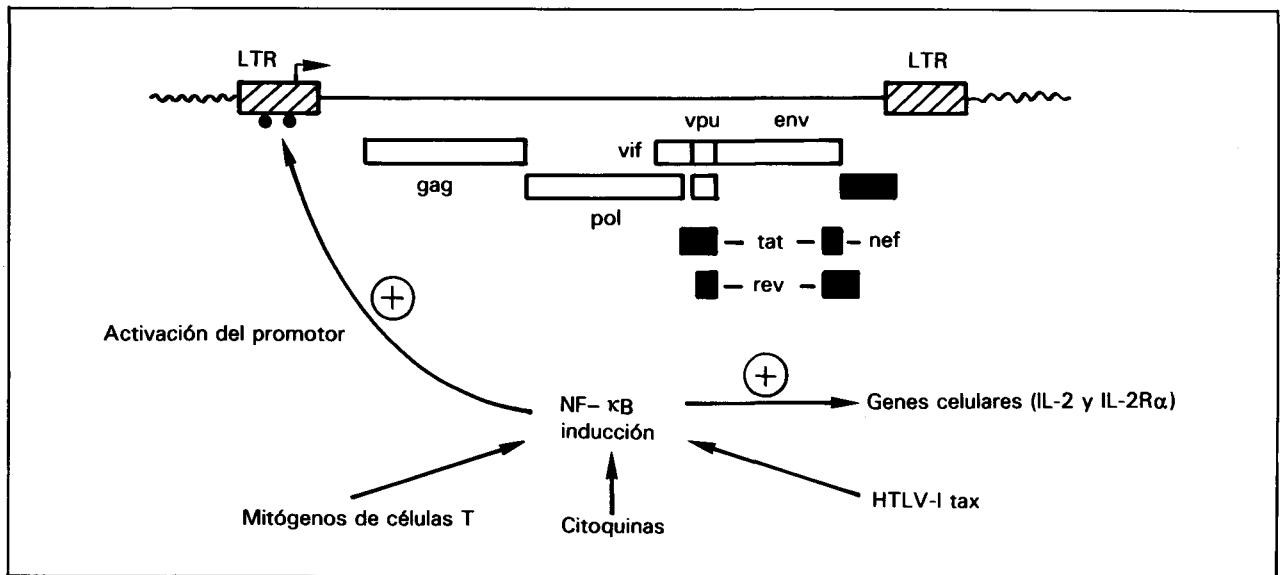


Fig. 3. Activación del provirus VIH-1.

nar esa función haciendo que el RNA iniciado por la secuencia TAR, dirija la síntesis proteica con extraordinaria eficacia, aumentando la producción de todas las proteínas virales varios miles de veces, ya que todos los RNAm contienen la secuencia TAR en su extremo 5' según recoge Haseltine³ y se representa en la figura 4 tomada de este mismo autor.

Regulador de la expresión de proteínas virales (rev)

Es un gen tardío que regula positivamente la expresión de proteínas virales y de forma negativa la expresión de los genes reguladores. La proteína expresada

Rev (p19), esencial para la replicación del VIH-1, actúa postranscripcionalmente sobre una secuencia múltiple de los RNAm, excepto en aquellos que modifican genes reguladores, denominada CRS (secuencia represora en *cis*) que impide que los RNAm sean usados para la síntesis proteica, probablemente manteniéndolos en una zona del núcleo donde se degradan.

La acción de Rev se realiza por la unión de una zona rica en arginina de la proteína, con otra secuencia en el RNAm, CAR (secuencia antirepresión en *cis*) o RRE (elemento represor *rev*) que elimina el efecto represor de CRS, como se aprecia en la figura 4 tomada de Haseltine.

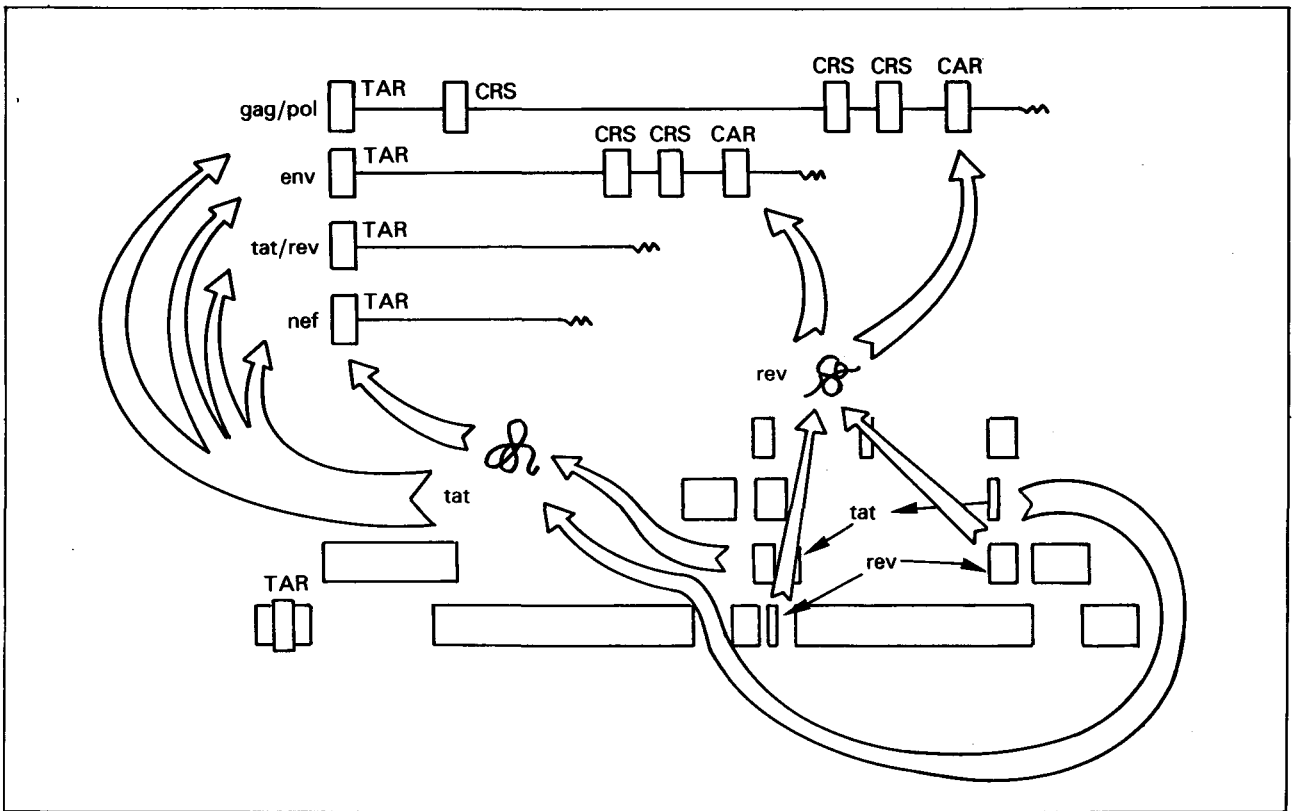
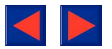


Fig. 4. Representación esquemática de la acción de *tat* y *rev*.

Elemento regulador (*nef*)

Es un gen temprano que expresa una proteína temprana citoplásmica miristilada, *nef* (p27), no necesaria para la replicación del virus, cuya función se pensó sería de regulación negativa, de ahí su designación, pero que no se ha podido confirmar y cuya acción por tanto no se conoce.

Segundo transactivador (*vpr* o *rap*)

Expresa una proteína temprana (p15) que actúa en *trans*, acelerando ligeramente la tasa de producción de proteínas virales a través de un estímulo moderado de la LTR. No es esencial para la replicación.

Factor de infecciosidad del virión (*vif*)

Codifica una proteína tardía (p23) necesaria para hacer infeccioso el virus extracelular. Se encuentra en el citoplasma de las células infectadas y a veces fuera de las células. Probablemente afecta a la transmisibilidad del virus de persona a persona.

Gen *vpu* o *out*

Codifica una proteína no esencial y tardía (p16) que facilita el montaje y salida de las partículas virales de la célula infectada, 5 a 10 veces más que cuando no está presente.

Gen *vpt*, codificante por la proteína *Tev* o *Tnv*

Estas secuencias procedentes de fragmentos de tres genes diferentes, el primer exón de *tat*, una región

pequeña de *env* y el segundo exón codificante de *rev* codifican la proteína *Tev* o *Tnv*. Parece tener actividad funcional de *Tar* y *Rev*, pero realmente su función es desconocida.

Interacciones entre los genes reguladores

Sólo contando con los elementos intrínsecos del virus podemos deducir la complejidad de la interacción virus-célula en VIH. La actuación además de otros múltiples factores ajenos al virus, como veremos más adelante, hace que la definición precisa de los mecanismos patogénicos en el SIDA sea un reto hacia el futuro y que su solución conllevará el entendimiento de muchos otros fenómenos biológicos más generales.

En la figura 5, modificada de Haseltine³ en el sentido de haber suprimido la regulación negativa de *nef*, se aprecia el complejo entramado de interacciones existentes. La replicación final del virus será el resultado de todas ellas.

Ciclo de replicación

Siguiendo a Green⁴, podemos distinguir varias fases en el mismo: adsorción, fusión e internalización del virión, transcripción inversa e integración, latencia, expresión temprana de genes reguladores, expresión tardía de genes estructurales y enzimáticos y morfogénesis y salida del virión.

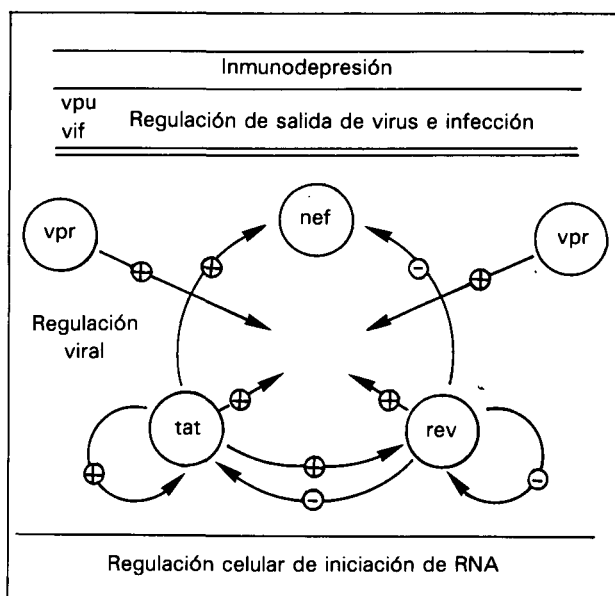


Fig. 5. Diagrama de niveles de VIH-1 regulación. Interacciones entre genes reguladores.

Adsorción, fusión e internalización del virión

Fase de interacción entre el "antígeno de entrada" gp120 con el receptor CD4 de los linfocitos T4 y otras células, debida a una afinidad muy alta. Otros receptores son los Fc de las inmunoglobulinas y los receptores de complemento, usados por complejos antígeno-anticuerpo con o sin fijación de complemento.

Otras células susceptibles son: monocitos/macrófagos, microglia, linfocitos T8, células de Langerhans, linfocitos B de línea celular transformados por virus EB, células de carcinoma de colon, fibroblastos, células de línea de glioma, células gliales primarias, etc. Algunas de ellas expresan receptor CD4, pero su expresión en otras es discutido y otras claramente no lo expresan, al menos en condiciones normales. En la tabla II se recogen las distintas células descritas como susceptibles¹.

TABLA II
Células susceptibles a VIH

Serie celular	
Linfoide	Conectivo
Linfoblastoides B	Astroцитos (línea, Cheng-Mayer, 1987)
Linfocitos T4	Fibroblastos humanos (Tateno, 1988)
Mononuclear-fagocítica (SRE)*	Otras
Líneas continuas monocíticas	Astroglioma (U-138)
Macrófago	Carcinoma colon (línea celular, Adachi, 1987)
Monocito	Células enterocromafínicas (Nelson, 1988)
Promonocito (U-1)	Endoteliales (Wiley, 1986)
Dendríticas foliculares	Epiteliales (Nelson, 1988)
Langerhans	Rabdomiosarcoma (TE-671; Stratton, 1989)
Microglia	

Tomada de Nájera, 1989³. *SRE: sistema retículo endotelial.

Las células afectadas son aquéllas que expresan el receptor CD4 directamente, como los linfocitos T4, o bien aquéllas que, como los T8, no lo expresan en condiciones normales pero sí tras la infección con un virus como el herpes 6 (HHV-6), como han demostrado recientemente Lusso et al⁷. Teniendo en cuenta la alta difusión del virus HHV-6 en la especie humana, esta interacción podría ser muy frecuente. Otro virus herpes, el citomegalovirus (CMV), es capaz de inducir la expresión de receptores Fc de las inmunoglobulinas, haciendo susceptibles a fibroblastos humanos⁸.

Otro condicionante del tropismo estaría localizado en una zona de la gp120 situado fuera de la región conocida como de unión a CD4, como en el caso de los fagocitos mononucleares⁹.

Debemos tener en cuenta que mutaciones puntuales en la gp120, van a alterar el tropismo de estos virus, como han demostrado recientemente Shioda et al¹⁰. De ahí que la alta variabilidad genética de estos virus, especialmente a nivel de los genes *env*, pueda condicionar también al tropismo.

Las zonas de la gp120 que intervienen en la unión al receptor CD4 se sitúan en tres regiones contiguas cerca del extremo carboxiterminal, constituyendo una secuencia de aminoácidos conservada en que se unirán las tres conformacionalmente en una zona única.

La región responsable de la fusión de membranas se encuentra en la gp41, cerca del extremo aminoterminal, y sería similar a las proteínas F de los paramixovirus, la cual interaccionaría con una zona de la membrana celular próxima a CD4 después del contacto de una secuencia lipofílica del centro de gp41 con la membrana celular.

De esta forma, la unión y fusión se produciría por yuxtaposición de las dos membranas debido a una gran afinidad. Esta unión produciría un cambio conformacional, permitiendo al extremo hidrofóbico amino terminal de la gp41 insertarse en la membrana celular iniciando la fusión, según se recoge en la figura 6 tomada de Bolognesi¹¹ y promocionando la internalización del virión.

Transcripción inversa e integración

Tras la entrada se inicia la replicación por la transcripción inversa, mediada por la transcriptasa inversa contenida en el virión, generándose la primera cadena de DNA a partir del RNA viral. La síntesis de la segunda cadena precisa también de la acción de la ribonucleasa H, que degrada parcialmente el molde RNA original. Así se genera el DNA de doble cadena que se integra en el DNA celular mediante la enzima integrasa viral, aún cuando gran cantidad de DNA viral sin integrar suele persistir en la célula.

Recientemente, Robinson y Zinkus¹² han descrito que la acumulación de DNA viral sin integrar en la célula, sería el resultado de la penetración de múltiples viriones, distinguiendo cuatro formas de DNA: DNA de alto peso molecular integrado; un duplex lineal de 9,6 Kb, un DNA circular covalentemente cerrado de 5 Kb y una serie de secuencias virales incompletas de distinto tamaño que pueden representar

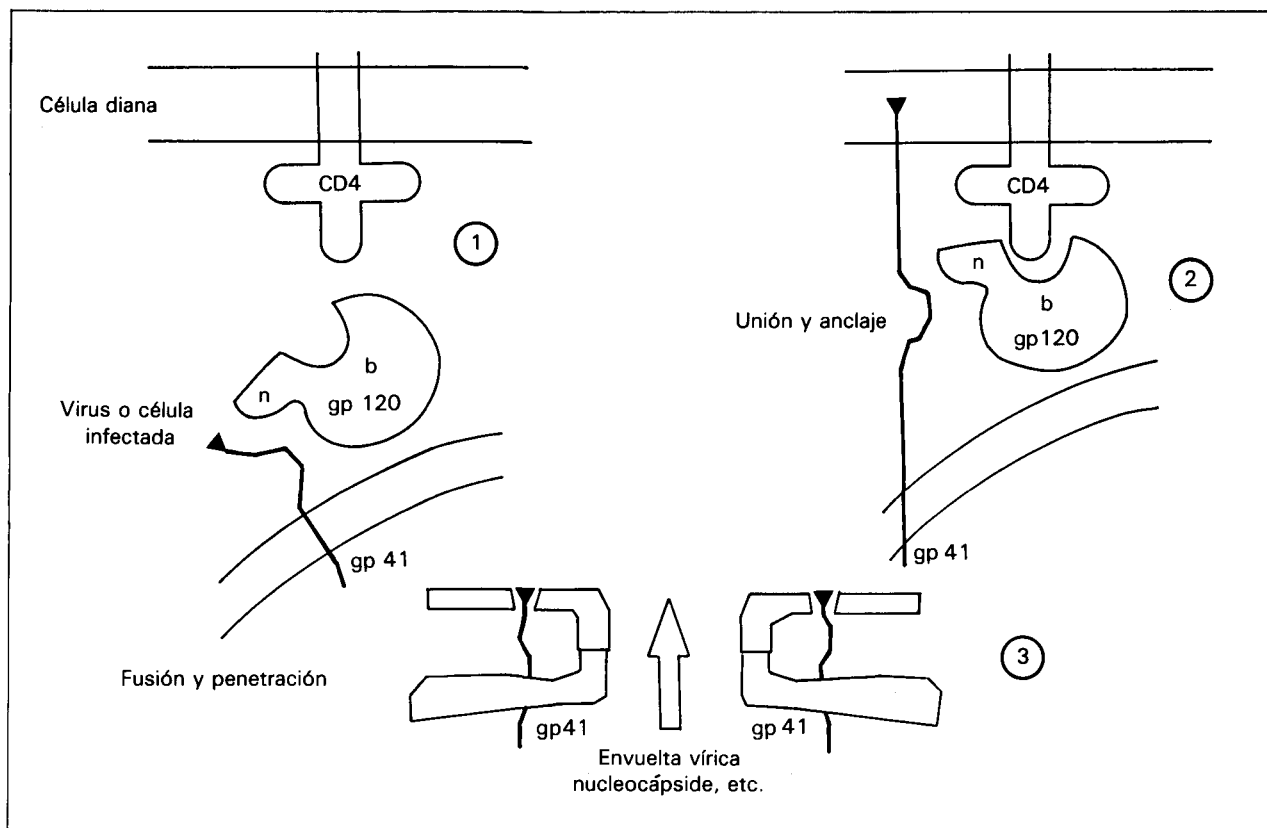


Fig. 6. Etapas iniciales de la infección de VIH.

transcritos nacientes o productos de degradación de DNA.

En el caso de las células T, el acúmulo de DNA no integrado se produciría, como hemos señalado, por entrada múltiple de viriones antes de que la expresión de las glicoproteínas de la envoltura establezcan la resistencia de la célula a la superinfección y no por la transcripción inversa de RNA de nueva síntesis. El linfocito T infectado, aproximadamente el 1% de los CD4, contiene una copia única de DNA viral, la cual proviene, muy probablemente, de la transcripción inversa del RNA del virus infectante.

En monocitos y macrófagos, en contraposición a lo que ocurre en linfocitos T, se produce montaje intracelular de viriones madurando en vacuolas citoplásmicas y de ahí que estas células tengan la potencialidad de retrotranscribir RNA de nueva síntesis.

El tipo de cepa infectante "alta-rápida" o "lenta-baja", no inductora de sincicios o inductora, que varía según el momento de la infección, va a condicionar el tiempo de instauración de la resistencia a la superinfección y, derivado de ello, la cantidad y tipo de DNA que se va a apreciar en la célula infectada en distintos momentos¹³.

Latencia

Se produce tras la infección de integración del provirus. Aproximadamente el 1% de los linfocitos CD4+ están infectados y un 1‰ expresan RNA viral. La activación celular a partir del estímulo por antígenos,

citoquinas y mitógenos estimula el provirus latente a través de la producción de factores de transcripción del huésped como el NF-κB, Spl y factor TATA (TFIID), como hemos comentado anteriormente.

En células T en reposo se puede encontrar una forma de VIH-1 que sería un nucleoide incompletamente retrotranscrito.

La presencia del provirus o de formas incompletas de transcripción no producen enfermedad ni alteraciones patológicas, por lo que, si se pudiera controlar su activación, se podría controlar el efecto patológico del virus.

Expresión génica temprana y tardía

La primera comprende los genes reguladores *tat* y *vpr* y la tardía los genes estructurales y enzimáticos *gag pol* y *env*, así como el gen regulador *rev* que actúa postranscripcionalmente facilitando el transporte de los RNAm al citoplasma. La acción de estos genes y de las proteínas que codifican ha sido explicada al describirlos esquematizándose su expresión en la figura 7 tomada de Greene⁴.

Morfogénesis y salida

El montaje se lleva a cabo por partes, la ribonucleoproteína se agrega en el citoplasma formando el nucleoide con el RNA y las proteínas de *gag* y *pol*. Posteriormente se desplazan a la membrana celular donde se recubren de la membrana lipídica y las glico-

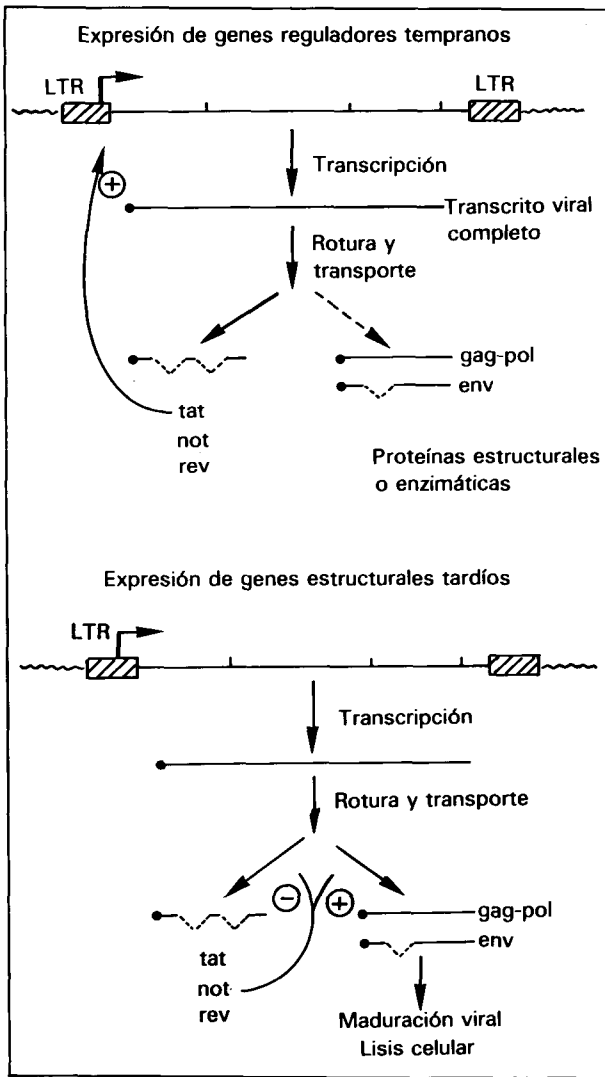
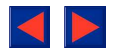


Fig. 7. Expresión de los genes virales.

proteínas de superficie adheridas a la misma. En el momento de la salida, favorecida por la proteína Vpu, se produce la miristilación de la proteína p17 y después de desprenderse de la célula, la rotura de los precursores de la nucleocápside y las enzimas por medio de la proteasa, produciendo así el virión infeccioso favorecido por la proteína codificada por el gen *vif*.

Variabilidad de los VIH

La variabilidad de estos virus está basada en las peculiares características bioquímicas de su ciclo de replicación: transcripción inversa mediante la enzima transcriptasa inversa y transcripción directa mediante la RNA polimerasa II, no disponiendo de mecanismos de "corrección de pruebas". Por otra parte, van a contribuir también a ella, la naturaleza diploide de su RNA y la integración del DNA provírico en los cromosomas del huésped.

Los mecanismos de producción van a ser los errores en la replicación, complementación, mezcla fenotípica, heterozigosis y recombinación, los cuales han sido revisados por nosotros recientemente¹⁴.

Estos virus constituirían el grupo más variable de los conocidos, ya que si los virus RNA varían a razón de 10^{-3} - 10^{-4} cambios de nucleótidos por sitio y año, en el caso de los VIH sería de 10^{-3} y hasta de 10^{-2} en el dominio de la V3¹³, lo que supone 100.000-1.000.000 veces mayor rapidez que en el caso de los genes celulares.

De esta manera, las poblaciones de virus constituyen un conjunto heterogéneo de variantes donde suele destacar una secuencia "master" que no suele incluir más allá de un 15 % del total. Por ello las poblaciones se han considerado como cuasi-especies.

Así como hemos visto anteriormente que ciertas mutaciones pueden afectar al tropismo por la célula huésped, otras, que afectan también a la gp120 van a condicionar la patogenia de la enfermedad al influir sobre la capacidad de unión a CD4. Otras mutaciones van a condicionar la resistencia a drogas, como el AZT.

La detección de mutaciones puntuales de forma precisa y rápida se puede realizar mediante el método de los *mismatches*, con el que podemos observar zonas extensas del genoma, correlacionando propiedades biológicas con mutaciones, como en el caso de la resistencia de ciertas cepas al AZT¹⁵.

De esta forma, hemos descrito que es fácil detectar las mutaciones en la posición 215 de la transcriptasa inversa en aislados virales, de la misma forma que directamente en linfocitos de sangre periférica de individuos infectados, mediante la amplificación *in vitro* de secuencias virales mediante PCR.

Mecanismos patogénicos

Son complejos, ya que la interacción virus-célula, una vez integrado el provirus, va a depender del delicado juego de los diferentes genes reguladores. La susceptibilidad celular va a poder variar por mutaciones puntuales en la gp120; por otra parte, la expresión de receptores para el VIH va a depender, en ciertas células, de la infección previa por otros virus, CMV en fibroblastos humanos, HHV-6 en linfocitos T8.

La glicosilación de la gp120 va a condicionar también la patogenia; así, la pérdida de un sitio único en posición aa.400 condiciona la disminución, al menos, de un 50 % en la eficacia de la unión de la gp120 al receptor CD4¹⁶ y el bloqueo de la actividad alfa-glucosidasa por N-butyl-deoxinojirimicina¹⁷ inhibe la infectividad tanto en VIH como en SIV.

El fenómeno de latencia tras la integración del provirus y el acúmulo de DNA sin integrar ha sido ya comentado.

Por otra parte, en la replicación va a jugar un papel el fenómeno de la recombinación y la producción de virus defectivos. Finalmente se va a producir virus completo, infeccioso, bien de forma controlada, sin

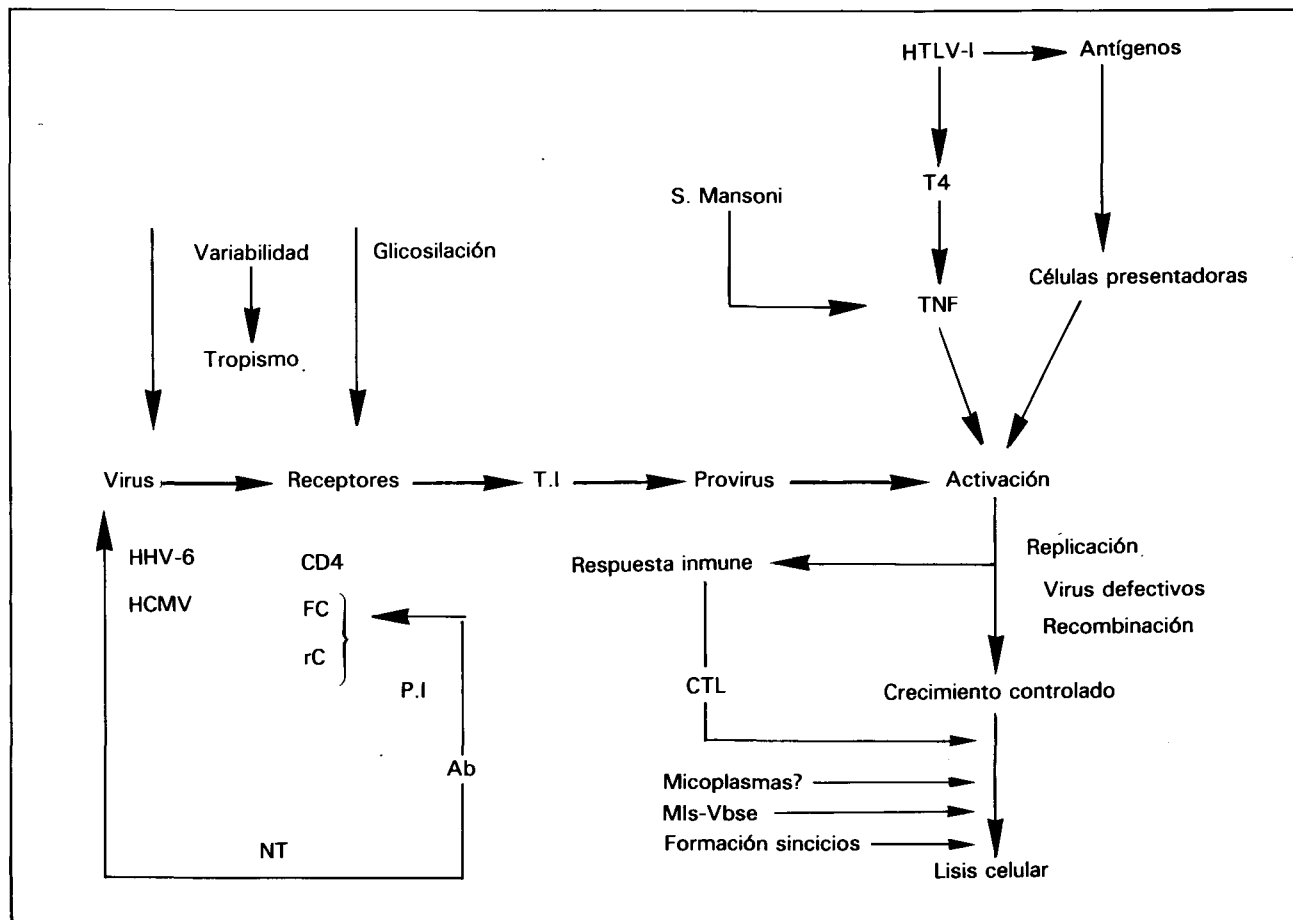
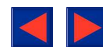


Fig. 8. Esquema patogénico de la infección por VIH. Sinergismos-interacciones.

conducir a la lisis celular, o bien, mediante la formación de sincicios, por interacción con micoplasmas o por MIs (superantígenos) conducir a la destrucción celular.

En todo este complejo, que se esquematiza en la figura 8, va a jugar un papel importante la respuesta inmune y, por tanto, los mecanismos de presentación de antígeno.

BIBLIOGRAFÍA

- Nájera, R. SIDA. De la biomedicina a la sociedad. Nájera R, ed. Madrid, EUDEMA 1990.
- Nájera R. Retrovirus humanos. Gastrum 1991 (En prensa).
- Haseltine WA. Molecular biology of HIV-1. En: AIDS and the new viruses. Dalglish AG, Weiss RA eds. Academic Press: London, 1990; 11-40.
- Greene WC. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1991; 324: 308-317.
- Englund G, Hoggan MD, Theodore TS et al. A novel HIV-1 isolate containing alterations affecting the NF-kB element. Virology 1991; 181: 150-157.
- Carrigan DR, Knox KK, Tapper MA. Suppression of human immunodeficiency virus type 1 replication by human herpesvirus-6. J Infect Dis 1990; 162: 844-851.
- Lusso P, De María A, Mainati M et al. Induction of CD4 and susceptibility to HIV-1 infection in human CD8⁺ T lymphocytes by human herpesvirus 6. Nature 1991; 349: 553.
- Mc Keating JA, Griffiths PS, Weiss RA. HIV susceptibility conferred to human fibroblasts by cytomegalovirus-induced Fc receptor. Nature 1990; 343: 659-661.
- O'Brien WA, Koyanagi Y, Namazie A et al. HIV-1 tropism for mononuclear phagocytes can be determined by regions of gp-120 outside the CD4-binding domain. Nature 1990; 348: 69-73.
- Shioda T, Levy JA, Cheng-Mayer C. Macrophage and T cell-line tropisms of HIV-1 are determined by specific regions of the envelope gp120 gene. Nature 1991; 349: 167-169.
- Bolognesi D. Immunobiology of the HIV envelope. En: Viral oncogenesis and cell differentiation. Diamond L, Wolman SR eds. New York: The N.Y. Academy of Sciences. 1989; 69-81.
- Robinson HL, Zinkus DM. Accumulation of human immunodeficiency virus type 1 DNA in T cells: results of multiple infection events. J Virol 1990; 64: 4.836-4.841.
- Goudsmit J. I Congreso Nacional sobre el SIDA. Madrid. 5-8 Marzo 1991 (Abstract) Pub Of SEISIDA. 1991; 2: 99.
- Nájera R. Variabilidad de los virus de la inmunodeficiencia humana. Editorial. Pub Of SEISIDA 1990; 1: 75-76.
- López-Galíndez C, Rojas JM, Nájera R et al. Characterization of genetic variation and AZT resistance mutations of HIV by the RNase. A mismatch cleavage method. Proc Nat Acad Sci 1991. (En prensa.)
- Morikawa Y, Moore JP, Wilkinson AJ, Jones IM. Reduction in CD4 binding affinity associated with removal of a single glycosylation site in the external glycoprotein of HIV-2. Virology 1991; 180: 853-856.
- Ratner L, Vander Heyden N, Dederá D. Inhibition of HIV and SIV infectivity by blockade of α -glucosidase activity. Virology 1991; 180-192.