

# *Restricción étnica y geográfica de la infección causada por el virus HTLV-II y su asociación con el polimorfismo del complejo mayor de histocompatibilidad en tres subpoblaciones del Caribe colombiano*

Eduardo Egea, Gloria Garavito, Leonor Ángel, Dinorah Callejas \* Barranquilla.  
Abraham Blank • Cali. Antonio Iglesias • Santafé de Bogotá.  
Luis Caraballo, Silvia Jiménez • Cartagena de Indias, Colombia

Las infecciones causadas por los virus HTLV-I y II parecen tener una distribución geográfica y étnica entre amerindios y otras poblaciones nativas en el mundo. En Colombia existe un foco endémico entre afrocolombianos del litoral Pacífico, no así en la costa del Caribe.

**Objetivos.** Establecer una asociación entre la diversidad genética del MHC y la infección causada por el virus HTLV-II en tres grupos étnicos representativos del Caribe colombiano.

Encontrar la prevalencia de la infección causada por los virus HTLV-II en una muestra representativa de estos respectivos grupos étnicos.

**Métodos.** Se colectó suero de 157 indios wayuu, 840 mestizos y 580 afro-colombianos, buscando la presencia de anticuerpos anti HTLV-I/II usando dos técnicas diferentes: una prueba de aglutinación pasiva (PA, Serodia, Fujirobio, Tokio) y una prueba de micro Elisa (Murex).

La oligotipificación de los antígenos HLA Clase-II fue realizada mediante PCR-SSOP, siguiendo el protocolo de la 12IHWSC y se realizó en un total de 41 muestras de indígenas wayuu, 61 mestizos y 100 afrocolombianos.

**Resultados.** Las muestras pertenecientes a los mestizos y a los afrocolombianos resultaron negativas; once sueros de la población wayuu fueron repetitivamente reactivas con PA y micro Elisa, reconfirmadas usando una prueba de Western Blot (HTLV - Blot, 2.4 Gene Laboratory), obteniéndose una seroprevalencia al HTLV-II de 7% entre los wayuu. Los alelos con mayor frecuencia en los wayuu fueron DRB1\* 0411 (46%), y DQB1\* 0302 (83%). Analizando los haplotipos en los 11 wayuu seropositivos encontramos en todos ellos la expresión del haplotipo HLA DRB1\* 0411-DQB1\* 0302, ( $p < 005$ ). Ninguno de los 75 mestizos y los 100 afro-colombianos lo expresaron.

**Conclusiones.** Los resultados obtenidos sugieren una restricción genética de la susceptibilidad a ser infectado por este virus y podrían explicar la distribución geográfica y étnica de la infección causada por HTLV-II en estos grupos estudiados. (*Acta Med Colomb* FJJJL& (KHĪ ĒFI HĒ

**Palabras clave:** HTLV-II, infección, Colombia, epidemiología, MHC, PCR-SSOP, serología, HLA DRB1\*, HLA-DQB1\*, hibridación, polimorfismo.

## Introducción

Los virus que infectan a los linfocitos T humanos HTLV -I / II se encuentran estrechamente relacionados con los oncovirus en la familia *retroviridae* (1). En contraste, con el conocimiento que se tiene acerca de la infección por HTLV-I, es poco lo que se conoce en relación con la historia natural y la patogénesis del HTLV-II (2). La infección por HTLV-I es endémica en Malasia,

Este trabajo fue financiado parcialmente por la Fundación Mario Santo Domingo. Murex International Inc y la Universidad del Norte

Dr. Eduardo Egea Bermejo: Profesor. Lic. Leonor Angel López: Bióloga; Dra. Gloria Garavito Lancho: Profesora; Lic. Dinorah Callejas: Asistente de investigación. Programa de Medicina. Laboratorio de Inmunología y Biología Molecular. División Ciencias de la Salud. Universidad del Norte. Barranquilla: Dr. Abraham Blank Cojocarú: Director Laboratorio Sasakawa, Universidad del Valle, Cali; Dr. Antonio Iglesias Gamarra: Profesor Asociado. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Santafé de Bogotá; Dr. Luis Caraballo Gracia: Profesor, Facultad de Medicina; Lic. Silvia Jiménez: Investigadora Asociada, Instituto de Inmunología. Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia.

Japón, el Caribe y el África sub-sahariana (3). El origen de los virus y las vías de diseminación de estos alrededor del mundo aún están por aclararse. Los estudios de seroprevalencia han demostrado que la infección por HTLV-II además de ser endémica en los amerindios está presente en otras subpoblaciones en los Estados Unidos de Norte América, Italia, España, Francia, Noruega e Inglaterra (4). Estos estudios conllevaron a la presunción científica de que el HTLV-I era un virus proveniente del viejo mundo y que el HTLV-II era originario del continente americano (4-8). Sin embargo, resultados de investigaciones recientes en las cuales se encontraron focos de infecciones por HTLV-II en los pigmeos de Zaire, en habitantes de Camerún y en varios países del centro y del oeste africano han generado dudas científicas acerca del origen de este último virus (9-10).

La arqueología genética y las evidencias lingüísticas sugieren que en la población del nuevo continente ocurrieron por los menos tres olas migratorias (11). Estas se identifican como: la migración paleo-india, la na-dene y la skimo-aleut; la más antigua y con mayor expansión geográfica es la paleo-india, cuyos descendientes llegaron a poblar la mayor parte del continente americano. Las últimas migraciones generaron principalmente el asentamiento de las poblaciones en el continente norteamericano (12).

La evidencia genética que sostiene la veracidad de la existencia de múltiples olas migratorias ha sido principalmente obtenida a través del análisis del DNA mitocondrial (mtADN) y la variación de la región D-loop. Los datos que se tienen acerca del mtADN sugieren la presencia de cuatro haplogrupos entre los amerindios (13, 14). Sin embargo, el estudio del mtADN deja por lo menos dos preguntas abiertas. Primero, ¿cómo es que individuos pertenecientes a diferentes olas migratorias pueden compartir los cuatro tipos de mtADN? y segundo, ¿pueden ser identificados los grupos étnicos que fueron la fuente de las migraciones? Debido a que las regiones D-loop evolucionan rápidamente, no está claro hasta qué punto las variaciones de los mtADN observadas en los amerindios precedan las migraciones en América (12).

Del análisis de los haplotipos del mtADN de Siberia se revelan algunas afinidades con haplotipos amerindios, pero éstas son insuficientes para identificar fuentes siberianas para cada uno de los haplotipos (12).

De otra parte, otros sistemas génicos, el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) provee un sistema de análisis genético complementario al mtADN (15), su alto grado de polimorfismo en poblaciones humanas (16) y el hecho de que éste sufra cambios en una forma relativamente lenta (17) lo hacen el instrumento ideal para identificar marcadores genéticos compartidos por poblaciones relacionadas ancestralmente. Los marcadores del MHC han sido usados para estudiar las relaciones existentes entre grupos étnicos humanos y para identificar migraciones (18) incluyendo las de los amerindios (19, 20).

Desde que la infección viral de los linfocitos T humanos causada por los virus HTLV -I y HTLV-II fue descubierta, varios estudios epidemiológicos han demostrado una alta prevalencia de infección por el virus del HTLV - II en amerindios de Norte, Centro y Sur América (21). La teoría que sostiene que el HTLV-II es un nuevo virus originario del continente americano podría ser explicada en parte por el hecho de que varios grupos nativos en el nuevo mundo presentan una inesperada alta seroprevalencia, esto se ha identificado entre las poblaciones navajo de Nuevo México, seminóla de la península de la Florida (22), guayami de Panamá (23), cayapo y kraho de Brasil (24), e inga y embera-waunana y wayuu de Colombia (25). Estos últimos pertenecientes a la familia lingüística de los arahuacos y a familias chibchas.

Este estudio fue realizado con el propósito de investigar la relación existente entre la infección producida por el virus HTLV-II / I y el polimorfismo genómico de los antígenos HLA clase II, entre tres diferentes grupos étnicos del litoral norte colombiano: wayuu, (amerindios) quienes habitan la península de La Guajira; afrocolombianos, habitantes de Palenque, un pequeño municipio perteneciente a la misma área geográfica colombiana, y mestizos de la ciudad de Barranquilla. La distribución y la prevalencia de esta infección en el litoral norte de Colombia no ha sido bien estudiada. Los resultados encontrados en este estudio fueron muy significativos. La frecuencia genética con que se expresan estos alelos y la frecuencia de los haplotipos, en particular en el grupo de los indígenas infectados, son similares a los resultados obtenidos en estudios de asociación de este grupo de genes en sujetos infectados representativos de poblaciones asiáticas, africanas y del nuevo mundo (26). Nuestros resultados sugieren que factores étnicos y genéticos restringen la susceptibilidad al desarrollo de esta enfermedad.

## Material y métodos

### Población a estudiar

En este estudio se analizaron un total de 1577 muestras biológicas (sueros) pertenecientes a tres diferentes grupos étnicos asentados en el litoral Caribe, los cuales fueron: 840 fueron mestizos, mezcla poblacional que habita en el casco urbano de la ciudad de Barranquilla localizada al norte de Colombia; 580 afrocolombianos habitantes en Barú y Palenque pertenecientes a la misma área del Caribe colombiano y 157 amerindios wayuu habitantes del cabildo de La Paz, un asentamiento cercano a la península de la Guajira.

Las muestras obtenidas fueron colocadas inmediatamente a 4°C, para luego ser transportadas a las instalaciones del laboratorio donde fueron separadas, alicuotadas y almacenadas a -40°C hasta el momento en que fueron sometidas a las pruebas correspondientes.

La obtención de las muestras de suero incluidas en este estudio formó parte del trabajo de investigación basado en

el estudio del componente antropológico del sistema HLA del taller y Décima Segunda Conferencia Internacional de Histocompatibilidad (12th IHWS) (27).

**Pruebas serológicas**

Las muestras fueron inicialmente sometidas a tamizaje serológico por triplicado, con el objeto de identificar anticuerpos IgG contra los virus HTLV-I /II, esto se hizo con la prueba de aglutinación pasiva (PA) (Serodia HTLV I/II- Fujirebio, Tokio, Japon). Todas las muestras de suero también se estudiaron usando microelisa (Murex Diagnostics) y las que resultaron positivas se reconfirmaron con la prueba Western Blot (WB) específica para HTLV-I/II. Inicialmente estas muestras se evaluaron utilizando la técnica de Proplot HTLV-I; Fujirebio, Japón. Todas las muestras reactivas a las glucoproteínas P24 y P19 se consideraron positivas para HTLV-I. Para determinar si la infección fue causada por HTLV-II se utilizó una prueba diferencial de "Western Blot": Gene Labs, WB 2.4, USA; ésta incluye una proteína recombinante HTLV-II gp46-II la cual es una proteína única recombinante de la cápsula del virus HTLV-II.

**Oligotipificación genómica de los antígenos HLA**

Los locis HLA-DRB1\*, DQB1\* se tiparon utilizando las técnicas descritas en el protocolo de la 12th IHWS que se realizó en las ciudades de San Maló y Paris en 1996. En breve el ADN se obtuvo de linfomonocitos de sangre periférica mediante la técnica de "salting out" modificado. La amplificación genómica (PCR-SSOP) se llevó a cabo utilizando el grupo de iniciadores definidos por el 12th IHWS: 0.5 ug de ADN genómico en un volumen de 100 µl se utilizó para cada amplificación específica y se sometió a 30 ciclos de PCR en un termociclador (PTC - 100™, MJ Research Inc.). Las condiciones de la amplificación se llevaron a cabo de acuerdo con las referencias del protocolo. Un grupo de 18 muestras de ADN distribuidas por el workshop y diez muestras de DNA locales seleccionadas sirvieron como controles para la oligotipificación de los locis HLA-Clase-II estudiados. Rutinariamente, los productos de PCR obtenidos fueron evaluados por electroforesis en gel de agarosa al 1%. La hibridización de los productos de PCR se llevó a cabo sobre membranas de nylon (Hybond. Amershan International, UK). Posteriormente, fueron inmovilizadas por desnaturalización alcalina usando una solución de hidróxido de sodio 0.4 N, seguido por una neutralización con SSPE 10X durante diez minutos a temperatura ambiente. Las membranas fueron prehibridizadas durante una hora, colocándolas durante diez minutos en el buffer de hibridización recomendado por el protocolo y a 54°C. Posteriormente, las membranas se hibridizaron nuevamente con sondas marcadas con digoxigenina-ddUTP obtenidas de Boehringer Mannheim y la detección se llevó a cabo por quimioluminiscencia utilizando para ello antidigoxigenina marcada con fosfatasa alcalina. Finalmente las

membranas se lavaron en 2X SSPE y posteriormente se expusieron a una película de rayos X a temperatura ambiente y la autorradiografía se interpretó de acuerdo con los grados definidos por el protocolo del workshop.

**Análisis estadístico**

Las frecuencias genéticas (FG) se calcularon con base en la frecuencia alélica usando la fórmula:

$$p = 1 - \sqrt{1 - a}; \quad a = \text{FG en valor absoluto.}$$

La significancia estadística de la asociación del alelo HLA-DQB1\* 0302 se calculó mediante una prueba del Chi cuadrado (X<sup>2</sup>) con una tabla del 2 x 2. El valor de la probabilidad (P) se buscó en las tablas tomando en cuenta en número de grados de libertad (n-1).

**Resultados**

De las muestras de sueros pertenecientes a los 840 mestizos y de los 580 sueros afrocolombianos, ninguna resultó positiva para la infección causada por HTLV-I y HTLV-II. Siete de 157 muestras pertenecientes a los indígenas wayuu resultaron positivas (Tabla 1), todas ellas se evaluaron por "western blot" y todas evidenciaron un patrón perteneciente al del virus HTLV-II (Tabla 2).

En la población estudiada de amerindios wayuu (41 sujetos) los alelos HLA-DRB1\* más frecuentes fueron: DRB1\* 0411 el cual se expresó con frecuencia génica 0.259; y DRB1\*0407 con frecuencia génica 0.173 (Tabla

**Tabla 1.** Prevalencia de la infección por HTLV - I / II en tres grupos étnicos del área del caribe colombiano.

Grupos étnicos	Número de sujetos	Número de casos serológicamente positivos (%)			
		PA	Microelisa	Western blot RGP-46I	HTLV - II RGP-46II
Amerindios wayuu	157	7%	7%	0	10
Mestizos	840	0%	0	0	0
Afrocolombianos	580	0%	0	0	0

**Tabla 2.** Datos serológicos en diez indígenas wayuu del área del caribe de Colombia infectados con el virus HTLV- II.

SAMPLE	PA	rpg-46-I	rpg-46-II	p24	p19	gd21	HTLV
0031	X8192	N	PP	PP	P	P	HTLV-II
0032	X4096	N	P	PP	P	P	HTLV-II
0033	X512	N	P	PP	N	P	HTLV-II
0034	X512	N	PP	PP	N	P	HTLV-II
0035	X512	N	P	P	PP	P	HTLV-II
0036	X2048	N	PP	PP	P	P	HTLV-II
0037	X512	N	P	PP	P	P	HTLV-II
0038	X8192	N	PP	PP	P	P	HTLV-II
0039	X8192	N	PP	PP	P	P	HTLV-II
0040	X4096	N	P	P	N	P	HTLV-II

PA: Particle agglutination, Serodia Test, Fujirebio, Japan.  
 N: Negativo  
 PP: Positivo  
 P: Débilmente Positivo  
 WB-HTLV-I: Proplot, Fujirebio, Japan. WB-HTLV-II: WB 2.4 Kit Genelabs, USA.

**Tabla 3.** Frecuencia génica de los alelos HLA DRB1\* en tres diferentes grupos étnicos del área caribe colombiana.

Alelo DRB1*	Mestizo n=61	Wayuu n=41	Afrocolombiano n=100
01	0.016		
0101	0.041		0.020
0102	0.008		0.017
0103	0.025		0.009
02	0.008		
1501	0.057	0.060	0.050
1502	0.008		0.003
16	0.025		
1602	0.130	0.014	0.006
03	0.016		
0301	0.057		0.044
0302			0.032
04	0.080		
0401		0.040	
0403	0.016	0.015	
0404		0.020	
0405		0.020	
0407		0.173	
<b>0411</b>		<b>0.259</b>	<b>0.006</b>
0701			0.032
0901			0.017
1001			0.023
11	0.123		
1101			
1102			0.023
1201			0.032

**Tabla 4.** Frecuencia génica de los alelos HLA-DQB1\* en tres grupos étnicos del área caribe colombiana.

Alelo DQB1*	Mestizo	Wayuu	Afrocolombiano
02		0.014	
0201	0.176	0.019	0.078
0301	0.223	0.135	0.050
<b>0302</b>	<b>0.125</b>	<b>0.480</b>	
03032	0.024		
0402	0.047	0.289	
0501	0.006		0.087
0502	0.012		0.017
0503	0.047	0.017	
05031			0.047
0601	0.012	0.058	0.084
0602	0.0105		0.020
0603	0.047		
0604	0.069		0.072
0608	0.012		

3). El polimorfismo de DQB1\* se encontró restringido y solamente tres alelos se expresaron, siendo los de mayor frecuencia genética: DQB1\*: 0302 (0.489), 0402 (0.280) y 0301 (0.135) (Tabla 4). El haplotipo DRB1\*0411 DQB1\*0302 fue el más frecuente (80%) seguido por 0403 - 0302 (37%) (Tabla 5).

Es relevante que todos los diez amerindios wayuu quienes resultaron ser portadores asintomáticos del virus HTLV II expresaron el alelo genómico HLA DQB1 0302. Sin embargo, en el grupo de los amerindios seronegativos (28) este alelo también se expresó (frecuencia alélica 77.4%) ( $p = 0.05$ ) (Tabla 6).

Ninguna asociación significativa entre los alelos DRB1\* en particular fue identificada entre los miembros portadores del HTLV-II. El alelo HLA DQB1\*0302 no se expresó en ningún individuo del grupo étnico afrocolombiano estudiado.

### Discusión

La infección por los virus HTLV-I/II está distribuida alrededor de todo el globo terráqueo, siendo endémica en el continente africano y en algunas regiones de Norte y Sur América. Los porcentajes de prevalencia varían de 0 a 10% dependiendo de la región estudiada. Aunque el origen del virus se considera ubicado en nichos ecológicos en África, esto necesita de estudios posteriores para su confirmación (29).

En Colombia se han descrito focos endémicos de la infección en comunidades de afrocolombianos de la región pacífica asentadas en Tumaco, Buenaventura y Cali. De otra parte la infección con el virus HTLV-II ha sido detectada en varios grupos de amerindios tanto en el

**Tabla 5.** Distribución y frecuencia de los haplotipos HLA-DRB1\*-DQB1\* entre los amerindios portadores del virus HTLV-II. Comparación con los otros grupos estudiados.

Haplotipo DRB1*-DQB1*	Wayuu (+) N=10	Wayuu(-) N=31	Afrocolombianos (-) N=100	Mestizos (-) N=61
0401-0302	-	2 (5%)	-	-
<b>0403-0302</b>	<b>3(30%)</b>	<b>7(7%)</b>	-	-
0404-0302	-	1(2.5%)	-	-
<b>0407-0302</b>	<b>2(20%)</b>	<b>5(12.5%)</b>	-	-
0411-0402	-	9(22.5%)	-	-
<b>0411-0302</b>	<b>5(50%)</b>	<b>12(30%)</b>	-	-
1501-0602	-	2(5%)	6(7.5%)	-
1602-0302	-	2(5%)	-	-

(+) = Seropositivos  
(-) = Seronegativos  
N = Número de individuos estudiados

**Tabla 6.** Antígeno HLA DQB1\* 0302 en amerindios wayuu y su asociación con la seropositividad para HTLV - II.

Alelo	Frecuencia génica		P
	Wayuu seropositivo n = 10	Wayuu seronegativo n = 31	
HLA-DQB1* 0302	100 %	77.4%	0.05

litoral caribe como en otras regiones del centro y sur del país (21).

Por otro lado, la discusión acerca del origen de la primera ola migratoria hacia el continente americano a través del estrecho de Behring y la ruta que ellos tomaron en el este asiático ha intrigado a muchos científicos (11, 28). En los últimos años los resultados de varias investigaciones han arrojado algunas luces al respecto. La primera es que se ha demostrado que el retrovirus HTLV-II está ampliamente distribuido entre los amerindios y se presume que este virus haya tenido su origen en el viejo mundo. De otra parte el virus se ha encontrado en poblaciones nativas propias de Mongolia, concretamente en tres tribus de la región anteriormente llamada República Mongólica. En este grupo de nativos el polimorfismo del mtDNA es el perteneciente al haplotipo B. Es necesario resaltar la ausencia de este virus en la región norte del este siberiano, en donde el polimorfismo del mtDNA perteneciente al haplotipo B no es el mismo marcador genético encontrado en los amerindios (30).

La segunda, es el reconocimiento de que los estudios del polimorfismo del mtDNA ofrecen una herramienta para obtener información valiosa en los estudios de la genética de población (31). En este orden de ideas se sugiere que los ancestros de la primera ola migratoria hacia el nuevo mundo se originaron en la región central del este asiático llamada sureste siberiano extremo, Mongolia/Manchuria (30). Con respecto a los amerindios (38 tribus aproximadamente examinadas hasta el momento), se afirma que en ellos la infección causada por el virus es endémica, y su amplia distribución implica que es muy antigua en estos grupos. Actualmente existe evidencia acumulada de que todas estas tribus en las cuales la infección por el virus HTLV-II ha sido documentada, se pueden clasificar como paleoindios. Algunas tribus de indígenas norteamericanos y esquimales, pertenecientes al grupo na-dene, resultantes de las migraciones tardías hacia el nuevo continente (de las cuales los navajos, el más sureño de estos grupos étnicos) también presentan infección por este virus. Esto podría explicarse por una subsecuente infección debido a contactos con individuos de tribus más antiguas, en las cuales ésta ya se encontraba presente. Más recientemente se ha informado la presencia de la infección por HTLV-II en otros grupos étnicos. El primero de tales estudios se llevó a cabo en nativos africanos, especialmente los pigmeos de Zaire de los bosques de Itury (1).

De otra parte, las distribuciones étnica y geográfica de la infección causada por los virus HTLV-I / II se comportan como situaciones mutuamente excluyentes, fenómeno evidenciado en poblaciones nativas en varias partes del globo terráqueo. Los focos de infecciones causadas por HTLV-I son particularmente relevantes entre subpoblaciones de japoneses, habitantes tapúas de Nueva Guinea y amerindios, así como afrocaribeños y otros grupos negroides del nuevo mundo (21, 30-34). Recientemente se ha descrito la infección por HTLV-II en habitantes de los Andes y del valle del

Orinoco en Sur América, lo que ha permitido sugerir que la presencia de estas infecciones puede estar asociada con segregaciones étnicas en poblaciones indígenas y nativos en varias zonas del mundo (35). En Colombia previamente se documentó en afrocolombianos del litoral Caribe la ausencia de marcadores de infección en nativos de Palenque (36). Resulta importante resaltar que nosotros no encontramos la presencia de anticuerpos en un estudio piloto realizado en afrocolombianos del Pacífico norte, validando resultados previos publicados por San Martín y colaboradores (37). En este trabajo hemos desarrollado un tamizaje seroepidemiológico en individuos de los tres grupos étnicos más representativos del litoral Caribe colombiano y hemos observado una selecta distribución de portadores para el virus HTLV-II sólo en los indígenas wayuu de la península de La Guajira en la región colombiana. En ninguno de los 157 sueros examinados fue posible detectar portadores seropositivos para el HTLV-I. Ninguna de las 840 muestras serológicas de los mestizos ni de los 580 sueros de los afrocolombianos resultaron positivos para las infecciones causadas por HTLV-I / II.

La ausencia de portadores de la infección por HTLV-I y II en los otros dos grupos (afrocolombianos y mestizos) nos permite sugerir la presencia de factores de especificidad genética en estas subpoblaciones que podrían explicar una posible resistencia a la infección. Todos los portadores HTLV-II del grupo de amerindios expresaron el alelo HLA DQB1 \* 0302 siendo el haplotipo HLA DRB1 \* 0411 - DQB1\* 0302 el más frecuentemente encontrado en este grupo de wayuu infectados. Estudios previos han informado la presencia de este alelo HLA DQB1 0302 en otras poblaciones en general tales como en los japoneses (34).

Tomando todos los resultados del presente trabajo se podría postular que las olas de migración de origen mongólico trajeron consigo el virus HTLV-II del viejo mundo hacia el nuevo mundo y que los grupos afrocolombianos de la región norte del país podrían ser descendientes de africanos cuyo origen sea diferente al de los grupos negroides que pueblan las islas caribeñas, en donde la infección por HTLV y la coinfección HTLV-I / II ha sido descrita. Los resultados que obtuvimos son consistentes con informes previamente expuestos.

Estos hallazgos sugieren una restricción étnica y geográfica de la infección por estos virus en el Caribe colombiano y sugieren una susceptibilidad genética inherente que podría explicar la ausencia y/o presencia de estos virus en los grupos estudiados.

La alta prevalencia (7%) de la infección causada por el virus HTLV - II entre los individuos wayuu, provee un modelo de investigación excelente, no solamente acerca de la naturaleza de esta infección, sino también para analizar la segregación étnica específica de esta enfermedad viral. En estudios previos se ha demostrado una independencia geográfica de las infecciones causadas por HTLV-

I/II sugiriendo una especificidad étnica a la susceptibilidad para desarrollar las enfermedades causadas por el virus en mención. Por otro lado, los haplotipos HLA-DRB1\*y DQB1\* son mutuamente excluyentes entre las diferentes tribus amerindias de Colombia y otros grupos étnicos alrededor del mundo (35). La exclusión de la infección causada por el virus HTLV - II en estos dos grupos étnicos particulares (mestizos y afrocolombianos) puede ser justificada a razón de los antecedentes antropológicos de las tribus colombianas: los amerindios de la Costa Atlántica (wayuu) se cree que son descendientes de inmigrantes mongoloïdes del viejo mundo; los mestizos (población mezclada) y los afrocolombianos (población negra de origen africano) son desde el punto de vista genético totalmente diferentes ya que poseen sus propios antecedentes antropológicos y genéticos. Esta susceptibilidad puede entonces estar asociada a factores específicos que influyen en la predominancia de los alelos y haplotipos de los antígenos HLA clase II presentes en la población wayuu, los cuales podrían ser capaces de unirse a péptidos virales del HTLV-II actuando así como factores patogénicos.

### Agradecimientos

Expresamos nuestros agradecimientos a todos y cada uno de los miembros de los tres grupos étnicos objeto del estudio; sin su colaboración no hubiera sido posible este trabajo. También a la Fundación Mario Santo Domingo, Murex International Inc., y la Universidad del Norte por su apoyo en la financiación del mismo.

### Summary

The infection caused by the HTLV-I/II viruses seems to have an ethnic and geographic distribution among Amerindians and other native populations worldwide. In Colombia, an endemic focus has been identified among the Afrocolombian populations inhabiting the south-east coast of the country, but not populations from Caribbean Coast.

**Objective.** To establish the association between the genetic diversity of the MHC and the infection caused by HTLV- II among the three representative ethnic groups from the Colombian Caribbean coast: Wayuu, Mestizo, and Afrocolombian populations.

**Methods.** Serum samples were collected from: 157 Wayuu individuals, 840 mestizos and 580 Afrocolombians.

These samples were analyzed for the HTLV- I/II antibodies identification; it was performed through the application of two different techniques: the agglutination panicle test (PA, Serodia, Fujirebio, Tokyo) and a Micro Elisa test (Murex).

**Results.** All the samples belonging to the Mestizo and Afrocolombian populations resulted negative and only eleven samples from the Wayuu population, had positive results after having been tested several times with PA and micro Elisa. In order to confirm these results, these samples were tested by using a Western Blot Test (HTLV - Blot 2.4 Gene Laboratory), getting as a result a 7% HTLV - II seroprevalence among the Wayuu individuals.

The HLA-Class II antigens oligotypification was performed through the PCR-SSOP technique, following the 12IHWSC protocol ; being the samples analyzed, 41 Wayuu individuals, 61 mestizos and 100 Afrocolombians. The most frequent alleles among the Wayuu population were DRB1 \* 0411 (46%) and DQB1\* 0302 (83%). When analyzing the haplotypes expression in the 11 seropositive Wayuu individuals, we found the haplotype HLA DRB1 \* 0411- DQB1 \*0302 (P< 005) expressed in all of them. Neither the 75 mestizos nor the 100 Afrocolombians did express this haplotype.

**Conclusion.** These findings suggest the existence of a genetic restriction for the susceptibility of being infected by this virus, and they could explain the geographic and ethnic distribution of the HTLV-II infection present in the studied groups.

**Key words.** HTLV-II. Infection, Colombian, Epidemiology, MHC, PCR-SSOP. Serology, HLADRB1\*, HLADQB1\*, Hybridization, Polymorphism.

### Referencias

1. **Wong-Staal F, Gallo RC.** Human T Lymphotropic Viruses. *Nature* 1985;**317**:395-403.
2. **Tajima K, Hinuma Y.** Epidemiology of HTLV I-III in Japan and the World. Tokio, Japan Scientific Society Press. *Gann Monograph on Cancer Research* 1992;**39**:129-150.
3. **Kaplan JE, Khabbaz RF.** The Epidemiology of Human T Lymphotropic Virus types I and II. *Rev Med Virol* 1993;**3**:137-148.
4. **Hjelle BS, Zhu W, Takahashi H, Ijichi S, Hall WW.** Endemic Human T cell leukemia virus type II infection in southwestern US indians involves two prototype variants of virus. *J Infect Dis* 1993;**168**: 737-740.
5. **Flo RW, Samdal HH, Kalland KH. The Oslo HIV Cohort Study Group A, Nilsen, Kaukenes G.** Diagnosis of infection with human T lymphotropic virus type II (HTLV II) in Norwegian HIV-infected individuals. *Clin Diagn Virol* 1993;**1**:143-152.
6. **Khabbaz RF, Onorato MI, Cannon RO, Hartley TH, Roberts B, Hosein B, Kaplan JE.** Seroprevalence of HTLV I and HTLV II among intravenous drug users and persons in clinics for sexually transmitted diseases. *N Engl J Med* 1992;**326**:375-380.
7. **Zella D, Mori L, Sala N, Ferrante P, Casoli G, Magnani G, Achilli G, Cattaneo E, Lori F, Bertazzoni U.** HTLV-II. Infection in Italian drug abusers. *Lancet* 1990;**336**:575-576.
8. **Biggar RJ, Maloney E, Neel JV, Blattner WA.** HTLV-II is a New World Virus. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1992;**8**:931.
9. **Goubau P, Liu H, De Lange GG, Vandamme A, Desmyter J.** HTLV-II seroprevalence in Pygmies across Africa since 1970. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 1993;**9**:709-713.
10. **Gessain A, Tuppin P, Kazanji M, Cosnefroy JY, Georges Courbot MC, Georges AJ, De The G.** A distinct molecular variant of HTLV-IIb in Gabon, Central Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1994;**10**:753-754.
11. **Greenberg J, Turner II C, Zegura S.** The settlement of the Americas: a comparison of linguistic, dental and genetic evidence. *Curr Anthropol* 1986;**27**:477.
12. **Salzano F, Callegari-Jackques S.** South American Indians. A case study in evolution. Oxford, Clarendon Press, 1988.
13. **Horai S, Kondo R, Nakagawa-Hattori Y, Hayashi S, Sonoda S, Tajima K.** Peopling of the Americas founded by four major lineages of mitochondrial DNA. *Mol Biol Evol* 1993;**10**:23.
14. **Merriwether DM, Rothhammer F, Ferrell R.** Distribution of the four-founding lineage haplotypes in Native Americans suggests a single wave of migration for the new world. *Am J Phys Anthropol* 1995;**98**:411.
15. **Klein J.** Natural History of the Major Histocompatibility Complex. New York. Hohn Wiley, 1986.
16. **Klein J, Figueroa F.** Evolution of the major histocompatibility complex. *CRC Crit Rev Immunol* 1986;**6**:295.
17. **Klein J, Satta Y, O'Huigin C, Takahata N.** The molecular descent of the major histocompatibility complex. *Annu Rev Immunol* 1993;**11**:269.

18. **Imanishi T, Wakisaka A, Gojobori T.** Genetic relationships among various human populations indicated by MHC polymorphisms. In K. Tsuji M, Aizawa, Sasazuki (eds): Vol 1, HLA. Proceedings of the Eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference, Yokohama. Japan. Oxford University Press, Oxford. 1991.
19. **Gorodezky C, Castro-Escobar L, Escobar-Gutiérrez A.** The HLA system in the prevalent Mexican Indian group: the Nahuas. *Tissue Antigens* 1985;**25**:38.
20. **Cerna M, Falco M, Friedman H, Raimondi E, Maccagno A, Fernández-Vina M, Stastny P.** Differences in HLA Class II alleles of isolated South American Indian populations from Brazil and Argentina. *Hum Immunolog* 1993;**37**:213.
21. **Dueñas-Barajas E, Bernal J, Baught D, et al.** Human retroviruses in Amerindians of Colombia: high prevalence of human T-cell lymphotropic virus type II infection among the Tunebo Indians. *Am J Trop Med Hyg* 1993;**49**:657-63.
22. **Levine PH, Jacobson S, Elliott R, Caballero A, Colclough G, et al.** HTLV-II Infection in Florida Indians. *AIDS Research and Human Retroviruses* 1993;**9**.
23. **Reeves WC, Cutler JR, Gracia F, Kaplan JE, Castillo L, Hartley TH, et al.** Human T. Cell lymphotropic virus infection in Guaymi indians from Panama. *Am J Trop Med Hyg* 1990;**43**:410-418.
24. **Maloney EM, Biggar RJ, Neel JV, Taylor ME, Hahn BH, Shaw GM, Blattner WA.** Endemic human T-Cell lymphotropic virus type II infection among isolated Brazilian Amerindians. *J Infect Dis* 1992;**166**:100-107.
25. **Zaninovic V, Sanzon F, López F, et al.** Geographic independence of HTLV-I and HTLV-II foci in the Andes highland, the Atlantic coast, and the Orinoco of Colombia. *AIDS. Res Hum Retroviruses* 1994;**10**:97-101.
26. **Petzl-Erler ML, Gorodezky C, Egea E, Garavito G, Angel L.** Anthropology report for Region Latin-America: Amerindian admixed population. 1996; 1.
27. **Petzl-Erler ML, Gorodezky C, Egea E, et al.** Anthropology component Report for Region Latin-America Amerindian and Admixed Populations in Genetic Diversity of HLA: Functional and Medical Implications. EDK 1997.
28. **Cavalli-Sforza LL.** Genes, people and languages. *Sci Amer* 1991;**265**:104-110.
29. **Igarashi T, Yamashita M, Miura T, Osei-Kwasi M, Aysi NK, Shiraki H, et al.** Isolation and Genomic Analysis of Human T lymphotropic Virus type II from Ghana. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1993;**9**:1039-1042.
30. **Neel JV, Biggar RJ, Sukernik RI.** Virology and genetic studies relate Amerind origins to the indigenous people of the Mongolia/Manchuria/ Southeastern Siberia region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;**91**:10737-10741.
31. **Katahira Y, Yasiki S, Fujiyosi T, Nomura K, Mori TM, et al.** In vitro induction of cytotoxic T lymphocytes against HTLV-I infected T cells from adult T-cell leukemia patients, asymptomatic HTLV-I carriers and seronegative healthy donors. *J Cancer Res* 1995;**86**:21-27.
32. **Cleghorn E, Charles W, Blattner WA, Bartholomew C.** Adult T cell leukemia in Trinidad an Tobago. In: Blattner WA ed. Human retrovirology, New York : Raven 1990; 185-190
33. **Hjelle B, Scalef F, Swenson S.** High frequency of human T-Cell leukemia lymphoma virus type II infection in New Mexico blood donors: determination by sequence-specific oligonucleotide hybridization. *Blood* 1990;**76**:450-454.
34. **Zamora T, Zaninovic V, Kajiwara M, Komoda H, Hayam M, Tajima K.** Antibody to HTLV I in indigenous inhabitants of the Andes and Amazon regions in Colombia. *J Cancer Res* 1990;**81**:715-719.
35. **Fujiyoshi T, Yasuki S, Harrington Jr WJ.** Ethnic segregation of HTLV-I and HTLV-II carriers among South American Native Indians. *International Journal of Cancer* 1995;**63**:510-515.
36. **Navas M, Iglesias A, Martínez B, Caraballo L.** Prevalencia de anticuerpos contra HTLV-I en una población negra del Caribe. *Biomédica* 1995;**15**:34-36.
37. **Sanmartín Barberi C, Román GC.** HTLV-I en la Costa del Pacífico de Colombia y Ecuador. *Tribuna Médica* 1995;**92**:15-22.