

# Waar en hoe ontstond de hiv-pandemie?

A. BUVÉ<sup>2, 3</sup>

## Samenvatting

Aids werd voor het eerst beschreven bij homoseksuele mannen in de Verenigde Staten in 1981, maar het oudste gekende geval van hiv-infectie is een man die in 1959 in het toenmalige Belgisch Kongo leefde. Op basis van de verscheidenheid van de circulerende hiv-stammen heeft men kunnen berekenen dat hiv-infecties al sedert het begin van de 20e eeuw voorkomen bij de mens.

Men onderscheidt twee typen van hiv: het hiv-1- en het hiv-2-type. Hiv-2 komt vooral in West-Afrika voor en is afkomstig van een lentivirus van de roetmangabey, een primate, die zijn habitat in West-Afrika heeft. Hiv-1 is veruit het belangrijkste type en is afkomstig van lentivirussen van de chimpansee *Pan troglodytes troglodytes*, die leeft in Centraal-Afrika. Overdracht van lentivirussen van apen naar mensen zou gebeurd zijn door contact met bloed van besmette apen.

## Inleiding

Aids of het „acquired immune deficiency syndrome” werd voor het eerst beschreven in 1981. De patiënten, die werden beschreven, waren homoseksuele mannen, die blijkbaar leden aan een verworven afwijking van het immuunsysteem en behandeld werden voor *Pneumocystis carinii*-pneumonie of kaposisarcroom (1, 2). Aanvankelijk werd druk gespeculeerd over de oorzaak van deze geheimzinnige ziekte. Was deze afwijking van het immuunsysteem te wijten aan het gebruik van drugs, die erg populair waren in milieus van homoseksuelen in Californië? Of ging het om een infectie? Het werd al snel duidelijk dat het om een seksueel overdraagbare aandoening (soa) ging, maar pas in 1983 werd de „dader” ontmaskerd. Luc Montagnier en zijn medewerkers van het Institut Pasteur van Parijs wisten het virus te isoleren. Zij doopten het HTLV-III („human T-lymphotropic virus III”). Later werd het virus omgedoopt tot „human immunodeficiency virus” (hiv).

Al snel bleek dat de gevallen van aids, die werden beschreven in 1981, slechts het topje van de ijsberg waren. In de VS zouden er al aidsgevallen zijn voorgekomen in 1978-1979 (3). Het eerste geval van aids, dat niet beantwoordde aan het typische risicoprofiel van

homoseksuele mannen, werd beschreven in 1980. Het ging om een man uit Haïti. Daarna vond men ook gevallen van aids bij intraveneuze drugsgebruikers en hemofiliepatiënten. Tot in 1983 sprak men in de VS van de „Four H's” om de hoogrisicogroepen aan te duiden, met name homoseksuele mannen, Haïtianen, heroïnegebruikers en hemofiliepatiënten. Maar in dat jaar verscheen er in *The Lancet* een „letter to the editor”, waarin aids beschreven werd bij Afrikaanse patiënten, die voor behandeling naar België waren gekomen en waren onderzocht in het Hôpital Universitaire Saint-Pierre in Brussel (4). Uit onderzoek van patiëntendossiers bleek dat in Brussel tussen 1979 en 1984 minstens 18 Afrikanen waren gezien met aids. Dit was verontrustend nieuws, want deze Afrikaanse patiënten behoorden niet tot één van de „klassieke” risicogroepen. Aids bleek nu een soa te zijn, die iedereen kon treffen. De vraag die zich opdroeg was: waar komt dit virus vandaan?

## Wat kunnen we leren van aidspatiënten?

Al snel werd duidelijk dat Afrika bijzonder zwaar getroffen was en het was dan ook niet onlogisch te denken dat het virus uit Afrika kwam. In het begin van de jaren tachtig van de vorige eeuw hadden Oegandese klinici een syndroom beschreven, dat nieuw was voor hen en dat ze „*slim disease*” noemden (5). Later bleek het om aids te gaan, die zich in Afrika kan manifesteren als een syndroom van extreme cachexie („slim”). Aangezien er gemiddeld 10 jaar liggen tussen infectie met hiv en het optreden van aids, kon men gerust aannemen dat hiv in Centraal-Afrika al wijd verspreid was in het begin van de jaren zeventig. Het oudste bekende geval van een hiv-infectie is een man, die in 1959 in Kinshasa woonde en van wie een serumstaal was bewaard gebleven (6).

<sup>1</sup> Naar een voordracht op de Therapiedag van de Vereniging van Alumni van de Faculteit Geneeskunde van de K.U.Leuven (ALFAGEN); thema: „Virussen. Nieuwe strategieën van preventie en therapie” (29/09/2007).

<sup>2</sup> Eenheid voor HIV/SOA Epidemiologie en Bestrijding, Instituut voor Tropische Geneeskunde, Antwerpen.

<sup>3</sup> Correspondentieadres: prof. dr. A. Buvé, Eenheid voor HIV/SOA Epidemiologie en Bestrijding, Instituut voor Tropische Geneeskunde, Nationalestraat 155, 2000 Antwerpen; e-mail: abuve@itg.be

### Wat kunnen we leren van het virus zelf?

Hiv behoort tot de familie van de retrovirussen, genus der lentivirussen. Deze komen bij verschillende zoogdieren voor en veroorzaken chronische infecties. Deze laatste kunnen zonder symptomen verlopen, zoals bij de chimpansees, of leiden tot immuundeficiëntie. Er zijn twee hiv-typen bekend: hiv-1 en hiv-2. Hiv-1 werd ontdekt in 1983 en komt veruit het meest voor. Hiv-2 werd ontdekt in 1986 en komt vooral voor in West-Afrika. Hiv-2 is minder infectieus dan hiv-1 en een infectie met hiv-2 kent een trager verloop dan een infectie met hiv-1. Hiv kenmerkt zich door een zeer snelle vermenigvuldiging, die gepaard gaat met het zeer vaak optreden van mutaties. Dit heeft tot gevolg dat er binnen elk van de hiv-typen een grote verscheidenheid van virusstammen bestaat.

Hiv-1-stammen worden geklasseerd in drie groepen, waarvan groep M (van „main”) veruit de belangrijkste is. Groep O (van „outlier”) is eerder zeldzaam en komt vooral voor in Centraal-Afrika. Verder zijn er in Kameroen een aantal patiënten gevonden die besmet waren met hiv-1-stammen die noch in groep M, noch in groep O thuishoorden, en in een nieuwe groep werden ondergebracht, groep N. Binnen hiv-1 groep M onderscheidt men subtypen en „circulating recombinant forms” (CRF's). Tot dusver heeft men 11 subtypen beschreven. CRF's ontstaan door recombinatie van verschillende subtypen en het aantal beschreven CRF's neemt dan ook alsmat toe<sup>4</sup>.

Men kan aannemen dat hoe groter de verscheidenheid van circulerende virusstammen in een bepaalde menselijke populatie is, hoe ouder de hiv-epidemie in deze bevolking is. In de landen van Centraal-Afrika, namelijk Kameroen, Gabon en de beide Congo's, vindt men de grootste verscheidenheid van subtypen en CRF's. Als men dan ook nog bedenkt dat het oudste gekende geval van hiv-infectie een man van Kinshasa was, kan men aannemen dat de hiv-epidemie in dit deel van de wereld is begonnen. Bovendien kan men op basis van de variabiliteit van het virus en een schatting van het aantal mutaties per tijdseenheid berekenen hoelang het hiv al in de menselijke populatie circuleert (7). Men schat dat hiv-1 tussen 1890 en 1940 is overgegaan van een niet-gedefinieerd dierlijk reservoir naar de mens. Het begin van de hiv-2-epidemie situeert zich tussen 1940 en 1945.

### De zoektocht naar het virusreservoir

De Belgische virologe Martine Peeters ontdekte in 1989 een chimpansee, die geïnfecteerd was met een lentivirus, een „simian immunodeficiency virus” (SIV), dat sterke gelijkenissen vertoonde met hiv-1 (8). In het

midden van de jaren negentig werd in West-Afrika bij een andere apensoort, de *roetmangabey*, („sooty mangabey” in het Engels), een SIV geïsoleerd dat kan beschouwd worden als de *voorvader van hiv-2* (9). Er zijn verschillende argumenten om aan te nemen dat dit SIV<sub>SM</sub> de voorvader is van hiv-2 (10). De organisatie van het genoom van hiv-2 lijkt sterk op die van het genoom van het SIV<sub>SM</sub> en er is fylogenetische verwantschap tussen beide virussen. Infectie met SIV<sub>SM</sub> komt veelvuldig voor in kudden van roetmangabeys. De natuurlijke habitat van de roetmangabey valt samen met het epicentrum van de hiv-2-epidemie in West-Afrika en door contact van mensen met bloed van apen kan een virus overgaan van apen op mensen. Apen worden al eens als huisdier bijgehouden, maar het is vooral door de jacht op apen en het klaarmaken van vlees voor consumptie, dat mensen in contact kunnen komen met bloed van geïnfecteerde apen.

Wat betreft *hiv-1* lagen de zaken moeilijker en het heeft tot het einde van de jaren negentig geduurd voor men voldoende argumenten had om SIV bij de *chimpansee*, het SIV<sub>CPZ</sub>, aan te wijzen als *voorvader van hiv-1* (11). In het wild levende chimpansees zijn moeilijk te benaderen en te bestuderen, maar dankzij de nieuwste moleculair biologische technieken kunnen uitwerpselen gebruikt worden om infecties met SIV<sub>CPZ</sub> op te sporen. Zo hebben onderzoekers van de universiteit van Montpellier, in samenwerking met Amerikaanse en Engelse onderzoekers, uitwerpselen getest van 378 chimpansees en 213 gorilla's, die in het regenwoud van Kameroen leven (12). Zij vonden dat 40 chimpansees van de ondersoort *Pan troglodytes troglodytes* besmet waren met het SIV<sub>CPZ</sub> en dat dit SIV<sub>CPZ</sub> fylogenetisch verwant is met de hiv-1-stammen van de groep M en de groep N. De monsters van de gorilla's echter zorgden voor de grote verrassing. 6 gorilla's bleken besmet met het SIV<sub>gor</sub>, dat fylogenetisch veel dichter staat bij de hiv-1-stammen van de groep O, dan het SIV<sub>CPZ</sub>. Het is nog niet duidelijk of de hiv-1-stammen van de groep O bij de mens en het SIV<sub>gor</sub> beide verre afstammelingen zijn van een SIV<sub>cpz</sub> of dat de hiv-1-stammen van de groep O nazaten zijn van het SIV<sub>gor</sub>, dat op zijn beurt afkomstig is van het SIV<sub>cpz</sub>.

### Besluit

Het is duidelijk dat hiv-infectie een zoönose is. Hiv-1 en hiv-2 zijn het resultaat van verschillende transmissies van SIV van primaten naar de mens.

Deze transmissies hebben meer dan 60 jaar geleden plaatsgevonden, maar het is pas in het begin van de jaren tachtig dat het duidelijk was, dat de mensheid geconfronteerd werd met een epidemie van een nieuwe infectie. Waarschijnlijk werden de allereerste patiënten met een hiv-infectie niet opgemerkt, omdat ze in afgelegen streken in Afrika leefden. De ontsluiting van het regenwoud en de trek naar de steden hebben geleid tot de verspreiding van het hiv buiten de geïsoleerde dorpsgemeenschap.

<sup>4</sup> Op de website van het Los Alamos National Laboratory vindt men de laatste gegevens over subtypen en CRF's: <http://www.hiv.lanl.gov/content/hiv-db/HelpDocs/subtypes.html>

Er zijn nu wereldwijd ongeveer 40 miljoen mensen met hiv besmet en er is geen uitzicht op een vaccin, waarmee de infectie zou kunnen worden uitgeroeid. In de komende decennia zullen we dus geconfronteerd blijven met dit virus. Tevens moet men er rekening mee houden dat er bij primaten nog vele lentivirussen circuleren en dat het risico op nieuwe transmissies van open naar mensen blijft bestaan.

### Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

#### Abstract

#### The search for the origins of the HIV pandemic

AIDS has first been described in homosexual men in the United States in 1981. Still, the oldest known case of HIV infection was a resident of Kinshasa (Democratic Republic of Congo) whose blood was taken in 1959 and kept frozen for several decades.

The variability of HIV strains which circulate in the human population, has been used to estimate the likely date HIV was introduced in the human population. Thus it is thought that HIV entered the human population between 1890 and 1945.

Two types of HIV do exist, HIV-1 and HIV-2. The former is found mainly in West Africa and its ancestor appears to be a lentivirus that infects the sooty mangabey. This primate has its habitat in West Africa. HIV-1 is by far the most common HIV type and appears to have originated from Simian Immunodeficiency Viruses of the chimpanzee, *Pan troglodytes troglodytes*, whose habitat is situated in Central Africa.

Transmission of viruses from primates to humans occurred most likely through the consumption of bush meat and contact of humans with blood of infected animals.

### Literatuur

1. Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia – Los Angeles. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1981; 30: 250-252.
2. GOTTLIEB MS, SCHROFF R, SCHANKER HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981; 305: 1425-1431.
3. SELIK RM, HAVERKOS HW, CURRAN JW. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) trends in the United States, 1978-1982. *Am J Med* 1984; 76: 493-500.
4. CLUMECK N, MASCART-LEMONE F, DE MAUBEUGE J, BRENEZ D, MARCELIS L. Acquired immune deficiency syndrome in Black Africans. *Lancet* 1983; 1: 642.
5. SERWADDA D, MUGERWA RD, SEWANKAMBO NK, et al. Slim disease: a new disease in Uganda and its association with HTLV-III infection. *Lancet* 1985; 2: 849-852.
6. NAHMIA AJ, WEISS J, YAO X, et al. Evidence for human infection with HTLV III/LAV-like virus in Central Africa, 1959. *Lancet* 1986; 1: 1279-1280.
7. KORBER B, MULDOON M, THEILER J, et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science* 2000; 288: 1789-1796.
8. PEETERS M, HONORÉ C, HUET T, et al. Isolation and partial characterization of an HIV-related virus occurring naturally in chimpanzees in Gabon. *AIDS* 1989; 3: 625-630.
9. CHEN Z, TELFER P, GETTIE A, et al. Genetic characterization of new West African simian immunodeficiency virus SIVsm: geographic clustering of household-derived SIV strains with human immunodeficiency virus type 2 subtypes and genetically diverse viruses from a single feral sooty mangabey troop. *J Virol* 1996; 70: 3617-3627.
10. HAHN BH, SHAW GM, DE COCK KM, SHARP PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science* 2000; 287: 607-614.
11. GAO F, BAILES E, ROBERTSON DL, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature* 1999; 397: 436-441.
12. VAN HEUVERSWEYN F, LI Y, NEEL C, et al. Human immunodeficiency viruses: SIV infection in wild gorillas. *Nature* 2006; 444: 164.