

BIOLOGÍA DE LOS VIRUS DE HEPATITIS

Dra. Flor Pujol, Ph. Sc.

Laboratorio Biología de Virus. CMBC.

Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC)

RESUMEN

El alfabeto que conforman los virus causantes de hepatitis ha crecido en forma significativa en estos últimos años. Estos virus pertenecen a familias virales muy distintas y se dividen además en virus de transmisión entérica y de transmisión parenteral. Antes de 1989, se conocían el VHA, picornavirus de transmisión entérica y sin mayores secuelas, el VHB, hepadnavirus de transmisión parenteral, con secuelas de cirrosis y cáncer de hígado y el VHD, deltavirus que requiere una co-infección por el VHB para poder replicarse en forma efectiva y responsable de muchos casos de hepatitis fulminantes. En 1989, se descubre por técnicas de biología molecular, el VHC, hepacivirus miembro de la familia flaviviridae, de transmisión parenteral y cuya infección está asociada a secuelas similares a las del VHB. En 1990 se identifica el VHE, virus de transmisión entérica. El VHF es un término reservado a un virus de transmisión entérica, cuya identificación en la India es todavía controversial. En la búsqueda del virus responsable de hepatitis post-transfusional no A hasta no E, entre 1995 y 1996 se describe el denominado VHGE, de transmisión parenteral, utilizando herramientas cada vez más novedosas de biología molecular, aunque este virus no parece causar hepatitis. Más recientemente se identifican el TTV (1997) y el Sen-V (2000), de nuevo por técnicas de biología molecular. ¿Será alguno de estos virus al fin el responsable de las hepatitis post-transfusionales no A hasta no G?...

PALABRAS CLAVE: VIRUS DE HEPATITIS, BIOLOGÍA MOLECULAR, TRANSFUSIÓN, REPLICACIÓN, GENOMA, VIRIÓN, EPIDEMIOLOGÍA, VIROLOGÍA.

SUMMARY

The alphabet comprising the hepatitis viruses (HV) has considerably expanded in the last few years. Hepatitis viruses belong to different families and are divided according to their mode of transmission; either parenteral or enteric. Before 1989, only 3 HV were known: HAV, an enteric picornavirus; HBV, an hepadnavirus of parenteral transmission and associated to severe sequelae like cirrhosis and hepatocellular carcinoma; and HDV, a deltavirus which requires HBV coinfection and is responsible for many cases of fulminant hepatitis. In 1989, thanks to the use of genetic engineering techniques, HCV was discovered. This virus is an hepacivirus member of the family Flaviviridae, and is associated to severe sequelae like HBV. The molecular discovery of HCV was followed one year later by the cloning of the enteric HEV, using a similar approach. HFV is a term reserved for a viral entity whose identification is controversial. In the sake for the virus responsible for post-transfusion hepatitis non-A to non-E, between 1995 and 1996, and using more sophisticated techniques, HGVE was identified; however this virus does not seem to cause hepatitis. More recently, TTV (1997) and Sen-V (2000) were discovered, again using molecular biology tools. Will any of these viruses be held as the real responsible for post-transfusion hepatitis non-A to non-G?...

WORDS KEY: HEPATITIS VIRUS, MOLECULAR BIOLOGY, TRANSFUSION, REPLICATIONS, GENOME, VIRION, EPIDEMIOLOGY, VIROLOGY.

Act Cient de la Soc Venez de Bioanal Espec 2000; 6 (1-2): 5-12

Aceptado para su publicación junio de 2000

Tipos de hepatitis virales

Se conocen en la actualidad al menos 5 virus que causan hepatitis (Tabla 1). Estos pertenecen a distintas familias y se dividen en virus de transmisión entérica (transmisión por aguas y alimentos contaminados) y de transmisión parenteral (las transfusiones sanguíneas, la drogadicción, la promiscuidad sexual, la hemofilia y la hemodiálisis, son entre otros los factores de riesgo). En general, las infecciones por virus de transmisión parenteral son más graves, ya que muchos de estos virus pueden persistir, con secuelas graves para el hígado¹.

Recientemente, se han descrito otros nuevos candidatos para engrosar el alfabeto viral, más la adjudicación definitiva de alguno de estos virus dentro del grupo es todavía controversial. Esta revisión pretende resumir algunos aspectos relevantes de la biología de estos virus y del estado actual de la investigación en ellos.

Virus de la hepatitis A (VHA)

El VHA, virus de transmisión entérica, es altamente endémico en países en vías de desarrollo, aunque la prevalencia de anticuerpos en ciertos sectores socioeconómicos de estos países parece haber disminuido en estos últimos años^{2,3}. Este virus pertenece a la familia *Picornaviridae*. Ciertas características únicas en su replicación hacen el VHA pertenezca a un género distinto, hepatovirus, dentro de esa familia¹.

El virión no presenta envoltura lipídica y posee un diámetro de 27 nm. El genoma del VHA consiste en un ARN de 7,5 Kb (7500 bases) de polaridad positiva –es decir, capaz de servir directamente como ARN mensajero– que codifica para una poliproteína de aproximadamente 2200 aminoácidos¹ (Figura 1). Es uno de los pocos virus causantes de hepatitis que ha sido

adaptado a cultivo en forma eficiente por el momento, lo cual ha permitido la producción reciente de una vacuna inocua y efectiva^{1,4}. Uno de los aspectos más relevantes de la investigación actual sobre esta vacuna consiste en evaluar la duración de la respuesta protectora. Estudios preliminares parecen indicar que esta vacuna inactivada provee una protección de larga duración.

Virus de la hepatitis B (VHB)

Aproximadamente 350 millones de personas en el mundo están infectados en forma crónica con el VHB y más de un tercio de la población mundial ha sido infectada por este virus⁵, encontrándose las mayores prevalencias para esta enfermedad en el sudoeste Asiático y en África ecuatorial y del sur¹. Venezuela presenta un nivel de prevalencia intermedia (1-5%), con 4 focos de alta endemicidad: Amerindios del Edo. Amazonas, del Edo. Delta Amacuro, de la Sierra de Perijá (Edo. Zulia) y un foco más recientemente descrito en el Edo Barinas⁶⁻⁸.

El VHB es un hepadnavirus; es el único virus causante de hepatitis identificado en forma definitiva hasta la fecha, cuyo genoma esté compuesto por ADN. El virión posee un diámetro de 42 nm, presenta una envoltura lipídica y su genoma consiste en un ADN circular, parcialmente de doble hebra, de aproximadamente 3200 pares de bases. Esto se debe a un fino aprovechamiento del material genético, donde son usados distintos marcos abiertos de lectura y sitios de iniciación de la transcripción para generar 7 proteínas virales. Es interesante destacar entre estas proteínas la polimerasa viral, que presenta homología con las transcriptasas reversas de los retrovirus. En efecto, si bien este virus está compuesto por un genoma de tipo ADN, durante la replicación se forma un intermediario ARN que es transcrito a ADN, mediante esta polimerasa con actividad de transcriptasa reversa^{1,9} (Figura 2).



Acta Científica
de la Sociedad
Venezolana
de Bioanalistas
Especialistas

Biología
de los Virus
de Hepatitis

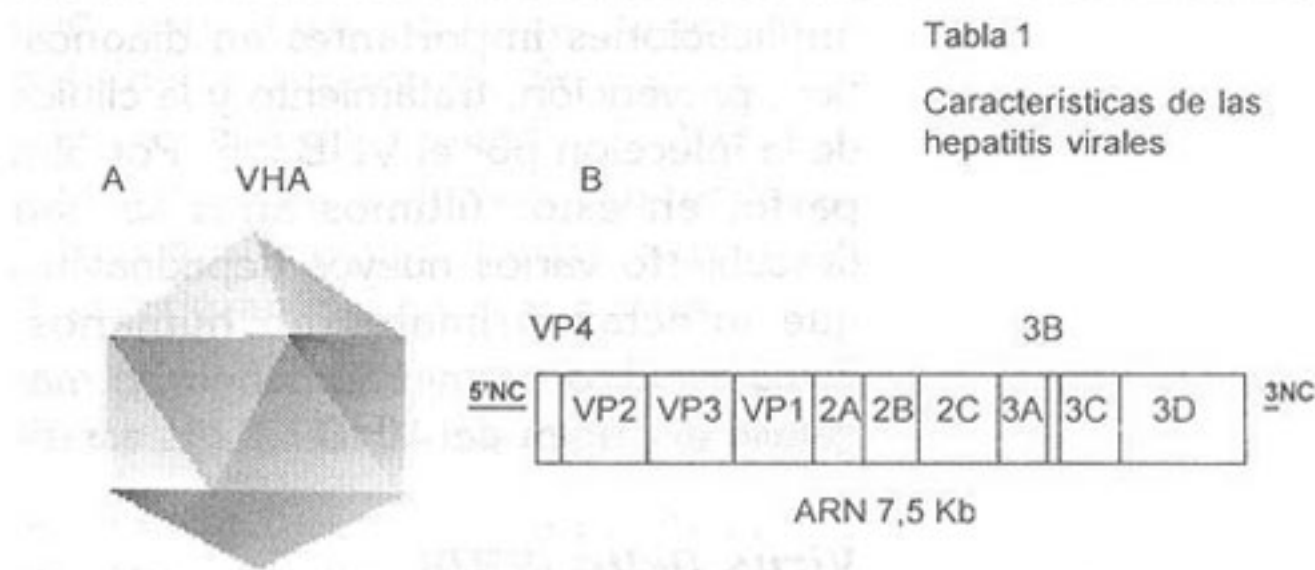
Virus	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE
Género	Hepatovirus	Hepadnavirus B	Hepacivirus	Deltavirus	?
Familia	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	?	
Genoma	ARNsc	ADNdc	ARNsc	ARNsc	ARNsc
Replicación	+ ARN	+ ARN intermediario	+ ARN	- ARN	+ ARN
Modo de transmisión	Fecal-oral	Percutáneo, venéreo	Percutáneo	Percutáneo	Fecal-oral
Periodo de incubación (días)	20-37 (15-49)	60-110 (25-160)	35-70 (21-84)	Aparentemente comparable al tipo B	10-56
Serología	Desarrollo temprano de anticuerpos IgM y de IgG durante la convalecencia	El antígeno AgsHB y anticuerpos anti-HBc aparecen tempranamente y persisten en portadores.	Anti-VHC aparecen de 6 semanas a 9 meses.	Anti-VHD aparecen tardíamente y son de corta vida.	Anticuerpos IgM usualmente son detectados dentro de los 26 días de ictericia; anticuerpos IgG persisten indefinidamente.
Curso	No progresa a una enfermedad crónica del hígado	La hepatitis crónica se desarrolla en el 5-10% de los adultos y en un 80-90% de los niños.	La hepatitis crónica se desarrolla en el 70-90% de los casos.	>95% de resolución de la coinfección con VHB; la infección crónica es común si la superinfección por VHD se encuentra presente en portadores crónicos de VHB.	No progresa a una enfermedad crónica del hígado
Mortalidad	0-0.2% hepatitis fulminante	0.3 al 1.5%	Desconocido	2-20% para hepatitis aguda. >70% entre los Amerindios.	1-2% en la población general. 10-15% en mujeres embarazadas.

Tabla 1

Características de las hepatitis virales

Existen otros miembros dentro de la familia *Hepadnaviridae*, causantes de hepatitis en diversas especies de aves y mamíferos. Estos virus han servido de modelo experimental en el estudio de la patogénesis de esta enfermedad, en particular en el potencial oncogénico de estos virus. Una característica única de esta familia consiste en que por cada virus circula un gran número de partículas vacías, de forma esférica o alargadas, compuestas por el denominado antígeno de superficie o antígeno Australia (AgsHB). Esta característica ha facilitado enormemente la detección de este virus por medio del diagnóstico serológico y el desarrollo de una vacuna altamente inocua y efectiva contra este agente viral ¹.

El VHB se transmite esencialmente por la vía parenteral. Ya que este virus puede circular en altas concentraciones en



sangre, la transmisión percutánea, nosocomial y horizontal ha sido también documentada ¹. La transmisión vertical ocurre principalmente en países del suroeste Asiático. Mientras que la tasa de cronicidad en adultos es de un 10%, un 90% de los niños infectados a partir de madres portadoras, no remiten de la enfermedad, debido probablemente a un fenómeno de tolerización en el útero ^{10,11}. Un alto porcentaje de los individuos crónicamente infectados desarrolla cirrosis y otras lesiones severas del

Figura 1

Esquema de una partícula viral (A) y del genoma del VHA (B).

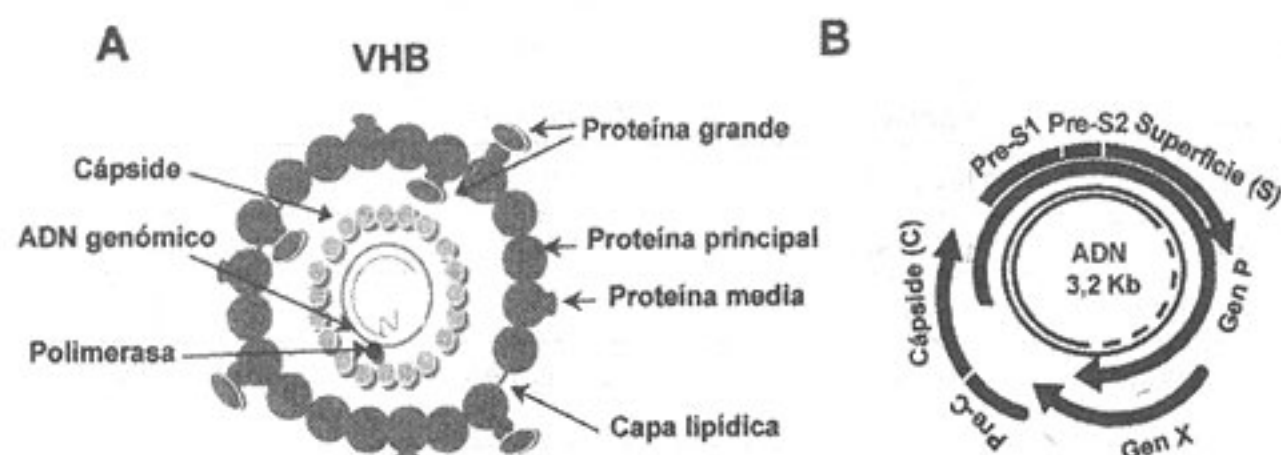


Figura 2

Esquema de una partícula viral infectiva (A) y del genoma del VHB (B). Nótese el alto grado de aprovechamiento del material genético gracias al solapamiento de los marcos abiertos de lectura. Un total de 7 proteínas es codificado en el genoma viral: los antígenos de superficie en su forma larga, mediana y pequeña (iniciando la traducción en pre-S1, Pre-S2 y S, respectivamente), los antígenos e y cápside (iniciando en pre-C y C respectivamente) la polimerasa viral y la proteína transactivadora X.

hígado como carcinoma primario de este órgano¹. En cuanto al desarrollo de cáncer, existen evidencias epidemiológicas y moleculares que demuestran el potencial oncogénico de este virus^{1,12}.

Uno de los temas de mayor relevancia en la actualidad en el campo de la hepatitis B es el estudio de las variantes virales. La característica de la replicación de este virus a través de la transcripción reversa de un intermediario ARN le confiere un potencial de variabilidad genética mayor que la de los virus ADN¹³. Este grado de variabilidad es sin embargo menor en general que la de los virus ARN, debido al alto grado de solapamiento entre los distintos marcos abiertos de lectura de este compactado genoma. Las variantes del VHB tienen implicaciones importantes en diagnóstico, prevención, tratamiento y la clínica de la infección por el VHB^{14,15}. Por otra parte, en estos últimos años se han descubierto varios nuevos hepadnavirus que infectan primates no humanos. Estos estudios permitirán definir en más detalle el origen del VHB^{13,16}.

Virus Delta (VHD)

Las primeras evidencias de existencia del virus Delta fueron obtenidas a mediados de los años 70 por Mario Rizzetto, un gastroenterólogo italiano. Alrededor de 1980, experimentos de transmisión en chimpancés muestran que se trata de un patógeno defectivo que requiere la coinfección con el VHB. El VHD está asociado a formas más severas de hepatitis agudas y crónicas, siendo responsable de las hepatitis fulminantes de los Amerindios Yukpas¹⁷ y Yanomamis¹⁸.

Este agente ha sido clasificado dentro del género deltavirus, sin haber sido adjudicado todavía a alguna familia viral. El VHD presenta similitud en su organización genómica y su mecanismo de replicación con los viroides y en particular con los virus satélites de plantas. Al microscopio electrónico se observan partículas heterogéneas en tamaño, de 30-40 nm de diámetro, cuya envoltura consiste en el antígeno de superficie del VHB. El genoma está constituido por un ARN sencillo de 1,7 Kb, siendo éste el genoma del virus animal más pequeño conocido hasta la fecha. Este virus posee un interesante mecanismo de replicación en círculos que son escindidos por una actividad catalítica endógena del ARN viral, denominada ribozima^{1,19} (Figura 3).

Uno de los aspectos más interesantes de la infección por el VHD es la complementación que existe entre este virus y el VHB y como ciertas combinaciones de genotipos de ambos virus son responsables de un alto número de hepatitis fulminantes. Este es el caso por ejemplo del VHD genotipo III que circula en Sur América combinado con el genotipo F del VHB²⁰. En Venezuela circula igualmente el genotipo III del VHD pero también ha sido introducido el genotipo I²¹.

Virus de la hepatitis C (VHC)

En 1989, se descubre por técnicas de biología molecular, el VHC, responsable de la mayoría de los casos de hepatitis post-transfusional no A - no B²². El VHC es un virus de 55 nm de diámetro que presenta envoltura lipídica y posee un genoma compuesto de una cadena lineal positiva de ARN de 9,4 Kb, con una organización similar a la de los flavi y pestivirus, por lo cual pertenece a un nuevo género, hepacivirus, de la familia *Flaviviridae*. Este ARN de polaridad positiva codifica para una poliproteína de aproximadamente 3000 aminoácidos, que luego es procesada por proteasas virales y hospederas para generar 3 proteínas estructurales y 7 no estructurales^{1,23} (Figura 4).



Acta Científica
de la Sociedad
Venezolana
de Bioanalistas
Especialistas

Biología
de los Virus
de Hepatitis

La transmisión del VHC es esencialmente por la vía parenteral, siendo la transmisión sexual y vertical más limitada que la observada para el VHB. Existen evidencias epidemiológicas de que este virus está igualmente asociado a carcinoma hepatocelular, aunque los mecanismos moleculares son aún desconocidos¹.

En estos últimos años ha habido un considerable interés en la identificación del receptor para el VHC. En 1998 se identificó a la molécula CD81 como la proteína que unía a la glicoproteína E2 del VHC con alta afinidad²⁴. Sin embargo, más recientemente se demuestra que la interacción de la glicoproteína de envoltura con esta molécula no es seguida de internalización y por ende no conllevaría a la penetración del virión²⁵. El receptor de la lipoproteína de baja densidad o LDL ha sido también propuesto como un mecanismo indirecto de entrada del virus a la célula²⁶.

El obtener una vacuna efectiva contra el VHC reviste muchas dificultades debido al alto grado de variabilidad que presenta este virus y al escaso conocimiento que se tiene sobre la respuesta inmunitaria efectiva contra este agente. Actualmente se dispone de un tratamiento combinado con Interferón (IFN) y Ribavirina (un antiviral) mediante el cual se alcanza hasta un 50% de remisión en pacientes infectados con ciertos genotipos del VHC. Un tratamiento probablemente más eficaz está siendo actualmente ensayado, que consiste en el uso de un IFN de más larga duración, el IFN pegilado²⁷. Así mismo, en estos últimos años se ha logrado la cristalización de dos proteínas no estructurales del VHC, la proteasa NS3 y la polimerasa NS5. Estos estudios apuntan hacia el desarrollo de antivirales con miras a terapias combinadas similares a las disponibles para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)²⁸.

Virus de la hepatitis E (VHE)

En 1990 se identifica en forma definitiva (ya se conocía su existencia), de nuevo

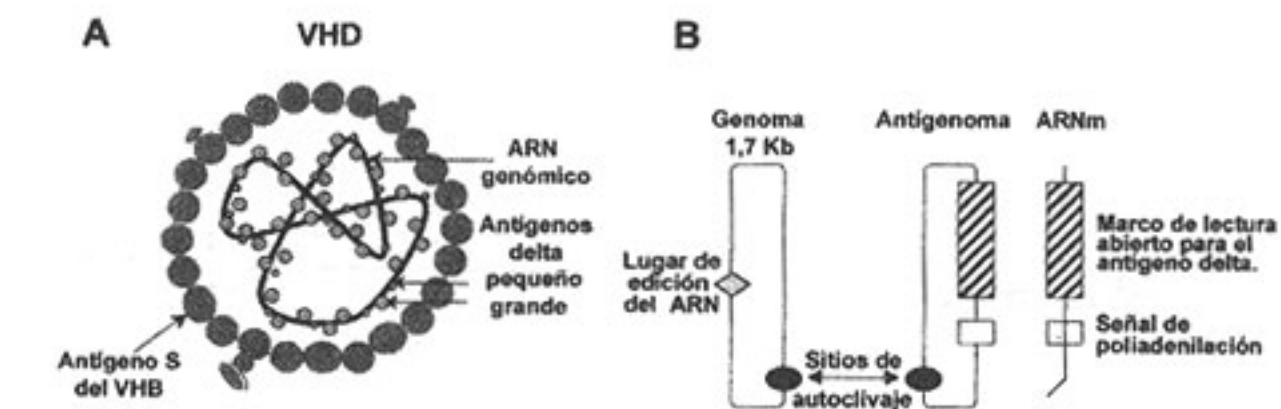


Figura 3

Representación esquemática (A) y genoma (B) del VHD. A: Este virus está conformado por un ARN que codifica una única proteína, el antígeno delta (AgHD). El ARN del HDV y el AgHD se encuentran rodeados por el antígeno de superficie del virus de hepatitis B (AgHB). B: Los ARNs del VHD. Estos ARN sufren edición (para convertir el codón de terminación del AgHD pequeño en un triptófano y permitir así la síntesis de la proteína grande con 19 ó 20 aminoácidos adicionales), autoclivaje, autoligación y poliadenilación.

por técnicas de biología molecular, el VHE, virus de transmisión entérica. El VHE es un virus con simetría icosaédrica, un diámetro de 32 nm y posee un ARN de cadena sencilla de 7,5 Kb (Figura 5). Una de las características más importantes de esta infección es que es responsable de un alto porcentaje de hepatitis fulminantes en mujeres embarazadas. La organización genómica de este virus, compuesta por 3 marcos abiertos de lectura, recuerda a la de los calicivirus, aunque ciertas características de su genoma no permiten su clasificación dentro de ninguna de las familias de virus ARN de polaridad positiva conocidos hasta la fecha^{1,29,30}.

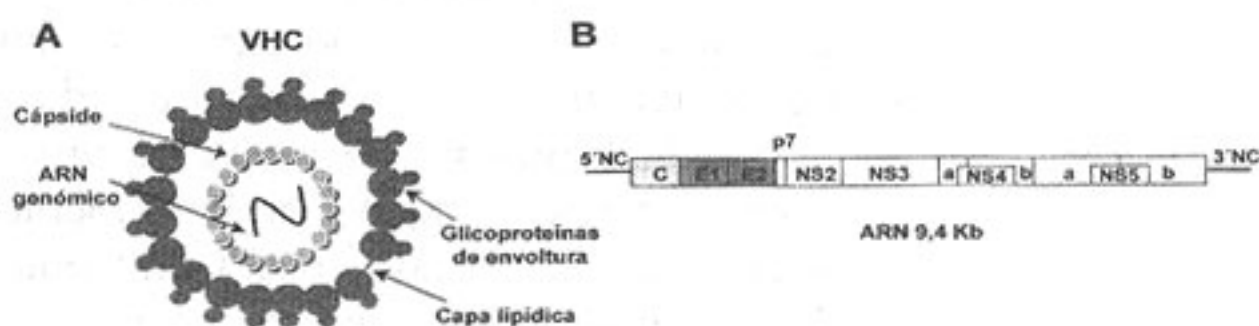
Una característica interesante y recientemente descubierta del VHE es que este virus parece tener una naturaleza zoonótica. Se han descubierto virus relacionados al VHE en cerdos y más recientemente en roedores; esto significa que podría existir un reservorio animal para este virus^{31,32}.

Virus No A- No B- No C- No D- No E

Se piensa que existe aún un cierto número de casos de hepatitis aguda y crónica que no pueden ser atribuidos a ninguno de los virus causantes de hepatitis identificados hasta la fecha. Se postula que existen al menos otros dos virus causantes de hepatitis, uno de

Figura 4

Esquema de una partícula viral (A) y del genoma del VHC (B).



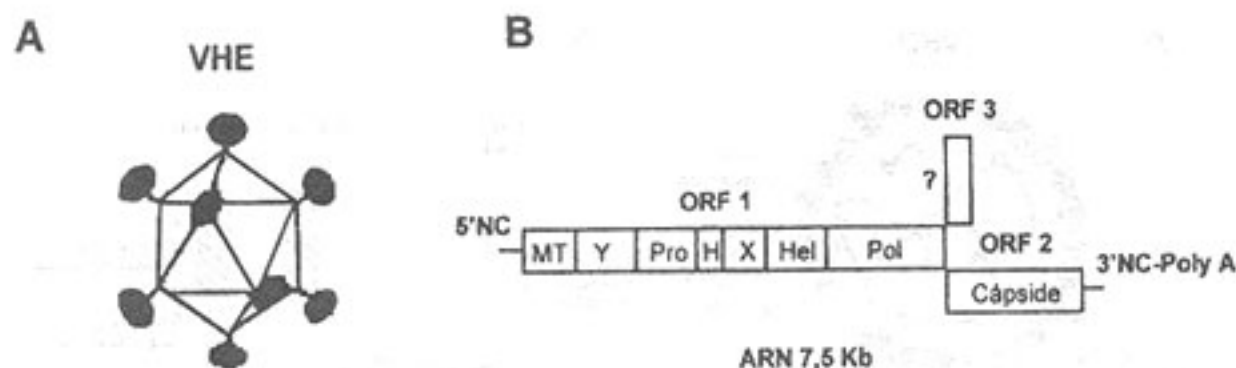


Figura 5

Esquema de una partícula viral (A) y del genoma del VHE (B). El genoma comprende 3 marcos abiertos de lectura (ORF). MT: metiltransferasa. Y: dominio Y. Pro: proteasa. H: región rica en prolina. Hel: helicasa. Pol: polimerasa

transmisión entérica y otro de transmisión parenteral. El virus de la hepatitis F (VHF) sería un virus de transmisión entérica³³ cuya identificación es controversial.

Recientemente se han identificado, de nuevo por técnicas de biología molecular, el virus de la hepatitis G (VHG), también denominado virus GBV-C, relacionado con la familia Flaviviridae (Figura 6A). Este virus es de transmisión parenteral y la infección puede persistir durante varios años en el hombre. La patogenicidad asociada a este virus y en particular su hepatotropismo son todavía controversiales^{1,34}.

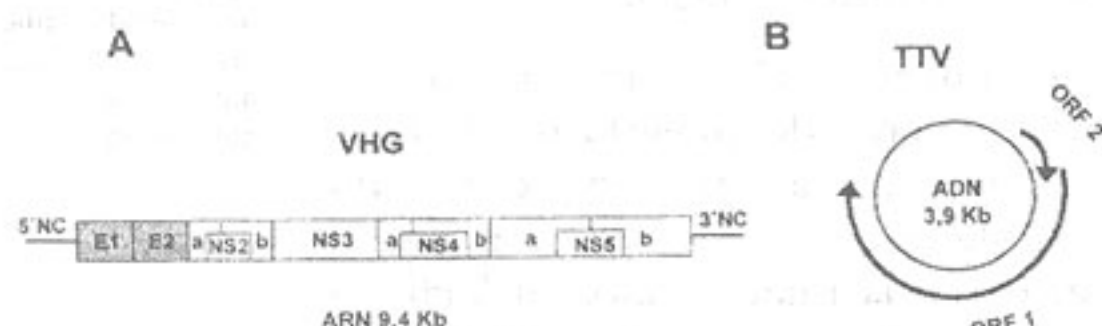


Figura N° 6

Genoma del VHG (A) y del TTV (B).

Este virus está ampliamente distribuido en el mundo¹. En Venezuela, este virus circula aún en comunidades relativamente aisladas como los Amerindios³⁵. El análisis de secuencia de diferentes aislados del VHG sugiere la existencia de al menos 4 genotipos distintos, con una distribución geográfica característica³⁶. La caracterización molecular de aislados del VHG en poblaciones amerindias ha mostrado la circulación del genotipo 3, similar al genotipo presente en el continente Asiático^{37,38}. La circulación de un genotipo asiático del VHG en poblaciones amerindias apoya la hipótesis de que este virus podría ser muy antiguo y probablemente haber sido introducido en el Continente Americano con los primeros pobladores

humanos hace unos 10.000 - 30.000 años. Aunque esta hipótesis pueda ser controversial, el largo tiempo de co-evolución del VHG con su huésped podría ser una de las razones por las cuales este virus no parece ser patógeno al hombre. En esta línea de idea, existen evidencias sorprendentes de que la co-infección por el VHG sería un factor pronóstico positivo para los pacientes infectados con el VIH³⁹.

En la búsqueda del virus responsable de las hepatitis post-transfusionales no A hasta no E, se identifica más recientemente el TTV, de nuevo por técnicas de biología molecular⁴⁰ (Figura 6B). Aunque parece estar asociado a hepatitis post-transfusionales, este virus no parece ser tampoco el responsable de las hepatitis de etiología no conocida⁴¹. Este año recientemente se describe un nuevo agente, el SEN-V: ¿será éste al fin el responsable de la hepatitis post-transfusionales no A hasta no TTV?... Las evidencias preliminares sugieren que algunos casos de infección por SEN-V podrían estar asociados con hepatitis pero podría ser un evento casual, como ocurre con otras infecciones causadas por virus no hepatopos, como el citomegalovirus o el virus de Epstein-Barr. Esto no forzosamente significa que el SEN-V sea el tan buscado nuevo virus de hepatitis⁴².

Al parecer estos virus agrupan un número considerable de especies virales que infectan tanto a humanos como a numerosos animales^{43,44}; quizá algunos de los tipos/especies tengan importancia en la generación de hepatitis.

CONCLUSIONES

En resumen, en estos últimos años ha ocurrida una cadena de descubrimiento de nuevos virus y grupos virales, mas la identificación de los agentes etiológicos desconocidos causantes de hepatitis no parece haber sido alcanzada. Hace algunos años un autor se hacía la pregunta: ¿existirán suficientes letras en el alfabeto para nombrar a los virus



Acta Científica
de la Sociedad
Venezolana
de Bioanalistas
Especialistas

Biología
de los Virus
de Hepatitis

causantes de hepatitis? ⁴⁵. Actualmente es quizá pertinente hacer la pregunta: ¿tendrá nuevos miembros el grupo de los virus de hepatitis? Existen evidencias crecientes de que muchas de las hepatitis sin etiología podrían ser debidas a virus que ocasionalmente causan hepatitis o bien a infecciones ocultas ocasionadas por virus ya conocidos, como es el caso del VHB.

Es indudable la importancia que ha tenido la biología molecular en este campo, tanto a nivel de la identificación, del diagnóstico, del tratamiento y del estudio de estos virus que en su mayoría son difíciles de cultivar (46). Este grupo viral presenta una serie de curiosidades virológicas, tales como un virus ADN que posea un intermediario ARN en su replicación y por ende necesite una transcriptasa reversa (VHB), un virus satélite de un virus animal (VHD), un virus ARN con capacidad de persistir en el organismo sin integración de su genoma (VHC) y un virus sin cápside (VHG). Todas estas características hacen de este grupo viral un sistema de estudio complejo y muy interesante, de suma relevancia en la salud mundial.

REFERENCIAS

1. Zuckerman A.J., Thomas H.C.: "Viral Hepatitis". 2d Ed. Churchill Livingstone, London, 1998.
2. Pujol F.H., Rodríguez I., Martínez N., Borberg C., Favorov M.O., Fields H.A. y cols.: "Viral hepatitis serological markers among pregnant women in Caracas, Venezuela: implication for perinatal transmission of hepatitis B and C". *GEN*, 1994; 48:25-28.
3. Tanaka J.: "Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America". *Vaccine* 2000; 18(S1): S57-S60.
4. BAdler T.F.: "Hepatitis A vaccine". *Am. J. Gastroenterol*, 1996; 91:217-222.
5. Zuckerman A.J.: "More than one third of world's population has been infected with hepatitis B virus". *Br. Med. J.*, 1999; 318: 1213A.
6. Torres J.R.: "Hepatitis B and hepatitis delta virus infection in South America". *Gut*, 1996; 38:S48-S55.
7. Torres J.R., Machado I.V.: "Special aspects of hepatitis B virus and delta-virus". *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 1994; 8:13-27.
8. Betancourt A., Jaimes E., Flores J., Martínez D.: "Análisis de resultados de hepatitis B y delta en Barinitas y La Barinesa, Estado Barinas". Informe al MSAS, 1987.
9. Nassal M.: "Hepatitis B virus replication: novel roles for virus-host interactions". *Intervirology*, 1999; 42:100-116.
10. Chisari F.V., Ferrara C.: "Hepatitis B virus immunopathogenesis". *Ann. Rev. Immunol.*, 1995; 13:29-60.
11. Milich D.R., Jones J.E., Hughes J.L., Price J., Raney A.K., Mclahlan A.: "Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero?". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990; 87:6599-6603.
12. Koshy R., Meyer, M.: "Oncogenicity of hepatitis B virus". *Rev. Med. Virol*, 1992; 2: 131-140.
13. Mizokami M., Orito E.: "Molecular evolution of hepatitis viruses". *Intervirology*, 1999; 42: 166-172.
14. Brunetto M.R., Rodríguez U.A., Bonino F.: "Hepatitis B virus mutants". *Intervirology*, 1999; 42: 69-80.
15. Hunt C.M., McGill J.M., Allen M.I., Condreay L.D.: "Clinical relevance of hepatitis B viral mutations". *Hepatology*, 2000; 31: 1037-1044.
16. Takahashi K., Brotman B., Usuda S., Mishiro S., Prince A.M.: "Full-genome sequence analysis of hepatitis B virus (HBV) strains recovered from chimpanzees infected in the wild: implications for an origin of HBV". *Virology*, 2000; 267:58-64.
17. Hadler S.C., De Monzon M., Ponzetto A., Anzola E., Rivero D., Mondolfi A., Bracho, A., y cols.: "Delta virus infection and severe hepatitis. An epidemic in the Yucpa Indians of Venezuela". *Ann. Intern. Med*, 1984; 100: 339-344.
18. Torres J.R., Mondolfi A.: "Protracted outbreak of severe delta hepatitis: experience in an isolated Amerindian population of the Upper Orinoco Basin". *Rev. Infect. Dis*, 1991; 13: 52-55.
19. Taylor J.M.: "Hepatitis delta virus". *Intervirology*, 1999; 42:173-178.
20. Casey J.L., Niro G.A., Engle R.E., Vega A., Gomez H., McCarthy M., y cols.: "Hepatitis B virus (HBV)/hepatitis D virus (HDV) co-infection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of HDV genotype III and HBV genotype F". *J. Infect. Dis*, 1996; 174:920-926.

21. Pujol F.H., Quintero A., Uzcátegui N., Loureiro C.L., Villegas L., Illarramendi X., y cols.: "European and South American genotypes of hepatitis delta virus circulate among Amerindian populations in Venezuela". *Antivir. Ther.*, 2000; 5 (Supl 1), 29.
22. Choo Q.-L., Kuo G., Weiner A.J., Overby L., Bradley D., Houghton M.: "Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome". *Science*, 1989; 244:359-362.
23. Bartenschlager R., Lohmann V.: "Replication of hepatitis C virus". *J. Gen. Virol.*, 2000; 81: 1631-1648.
24. Pileri P., Uematsu Y., Campagnoli S., Galli G., Falugi F., Petracca R., y cols.: "Binding of hepatitis C virus to CD81". *Science*, 1998; 282:938-941.
25. Rice C.: "Is CD81 the key to hepatitis C virus entry?". *Hepatology*, 1999; 29:990-992.
26. Agnello V., Abel G., Elfahal M., Knight G., Zhang Q.: "Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cell via low density lipoprotein receptor". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999; 96:12766-12771.
27. Glue P., Rouzier-Panis R., Raffanel C., Sabo R., Gupta S.K., Salvi M., y cols.: "A Dose-Ranging Study of Pegylated Interferon Alfa-2b and Ribavirin in Chronic Hepatitis C". *Hepatology*, 2000; 32: 647-653.
28. Leyssen P., De Clercq E., Neyts J., "Perspectives for the treatment of infections with Flaviviridae". *Clin. Microbiol. Rev.*, 2000; 13: 67-82.
29. Reyes G.R.: "Hepatitis E virus (HEV): molecular biology and emerging epidemiology". *Prog. Liver. Dis.*, 1993; 11: 203-213.
30. Berke T., Matson D.O.: "Reclassification of the *Caliciviridae* into distinct genera and exclusion of hepatitis E virus from the family on the basis of comparative phylogenetic analysis". *Arch. Virol.*, 2000; 145: 1421-1436.
31. Meng X.J., Halbur P.G., Shapiro M.S.: "Genetic and experimental evidences for cross-species infection by swine hepatitis E virus". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 94: 9860-9865.
32. Favorov M.O., Kosoy M.Y., Tsarev S.A., Childs J.E., Margolis H.S.: "Prevalence of antibody to hepatitis E virus among rodents in the United States". *J. Infect. Dis.*, 2000; 181: 449-455.
33. Deka N., Sharma M.D., Mukerjee R.: "Isolation of the novel agent from human stool samples that is associated with sporadic non-A, non-B hepatitis". *J. Virol.*, 1994; 68: 7810-7815.
34. Fogeda M., Lopez-Alcorodo J.M., Bartlome J., Arocena C., Martin M.A., Carreno V.: "Existence of distinct GB virus C/hepatitis G virus variants with different tropism". *J. Virol.*, 2000; 74: 7936-7942.
35. Pujol F.H., Khudyakov Y.E., Devesa M., Cong M.E., Loureiro C.L., Blitz L., y cols.: "Hepatitis G infection in Amerindians and other Venezuelan high-risk groups". *J. Clin. Microbiol.*, 1998; 36: 470-474.
36. Smith D.B., Basaras M., Frost S., Haydon D., Cuceanu N., Prescott L., y cols.: "Phylogenetic analysis of GBV-C/hepatitis G virus". *J. Gen. Virol.*, 2000; 81: 769-780.
37. Tanaka Y., Mizokami M., Orito E., Ohba K., Nakano T., Kato T., y cols.: "GB virus C/hepatitis G virus infection among Colombian native Indians". *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1998; 59: 462-467.
38. Loureiro C.L., Villegas L., Illarramendi X., Guevara M., Blitz L., Liprandi F. y col.: "Molecular epidemiology of hepatitis G/GBV-C virus genotype 3 in Venezuelan Amerindians". *Antivir. Ther.*, 2000; 5 (Supl 1), G.10.
39. Heringlake S., Ockenga J., Tillmann H.L., Trautwein C., Meissner D., Stoll M., y cols.: "GB virus C/hepatitis G virus infection: a favorable prognostic factor in human immunodeficiency virus-infected patients?". *J. Infect. Dis.*, 1998; 177: 1723-1726.
40. Nishizawa T., Okamoto H., Konishi K., Yoshizawa H., Miyakawa Y., Mayumi M.: "A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in post-transfusion hepatitis of unknown etiology". *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1997; 241: 92-97.
41. Cossart Y.: "TTV - a virus searching for a disease". *J. Clin. Virol.*, 2000; 17: 1-3.
42. Allain J.P.: "Emerging viruses in blood transfusion". *Vox. Sang.*, 2000; 78(S2), 243-248.
43. Khudyakov Y.E., Cong M.E., Nichols B., Reed D., Dou X.G., Viazov S.O., y cols.: "Sequence heterogeneity of TT virus and closely related viruses". *J. Virol.*, 74, 2990-3000, 2000.
44. Primi D., Sottini A.: "Identification and characterization of SEN virus, a family of novel DNA viruses". *Antivir. Ther.*, 2000; 5: (Supl 1), G.17.
45. Bowden D.S., Moaven L.D., Locarnini, S.A.: "New hepatitis viruses: are there enough letters in the alphabet?". *Med. J. Australia*, 1996; 164: 87-89.
46. Pujol F.H., Devesa M.: "Biología molecular aplicada al campo de las hepatitis virales". *GEN*, 1997; 51: 75-84.



Acta Científica
de la Sociedad
Venezolana
de Bioanalistas
Especialistas

Biología
de los Virus
de Hepatitis