



## CIENCIAS BIOMÉDICAS

### Artículo original de investigación

# Origen, evolución y patogenia del CRF19\_cpx, forma recombinante de VIH-1 con alta prevalencia en Cuba

Vivian Kourí Cardellá <sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7878-7542>  
Lissette Pérez Santos <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5127-2167>  
Yenisleidys Martínez Montesinos <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8183-3685>  
Anna Zhukova <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2200-7935>  
Anamary Suárez Batista <sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5555-8309>  
Olivier Gascuel <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9412-9723>  
Rui Han <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2204-5616>  
Melissa Méndez González <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6339-7082>  
Yanet Pintos Saavedra <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9814-3477>  
Liuber Yans Machado Zaldívar <sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5309-8062>  
Enrique Noa Romero <sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2656-0228>  
Miraine Dávila Felipe <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3013-2958>  
Jakub Voznica <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0530-5837>  
Thu-Hien To <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2902-3655>  
Jorge Pérez Ávila <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0303-2959>  
Carlos Fonseca Gómez <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9039-5250>  
Yudira Soto Brito <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2426-9517>  
Yoanna Baños Morales <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4883-6291>

<sup>1</sup> Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). La Habana, Cuba

<sup>2</sup> Unidad de Bioinformática Evolutiva. Departamento de Biología Computacional. Instituto Pasteur. Paris, Francia

<sup>3</sup> Centro de Investigaciones de la Defensa Civil. Laboratorio de Investigaciones del SIDA). La Habana, Cuba

Autor para la correspondencia: [vkouri@ipk.sld.cu](mailto:vkouri@ipk.sld.cu)

#### Revisores <sup>a</sup>

Rolando Pérez Rodríguez  
BioCubaFarma. La Habana, Cuba

<sup>a</sup> N. del E: En este apartado figuran los nombres de los árbitros que accedieron a revelar su identidad, como expresión de apertura progresiva del proceso de revisión por pares. No aparecen aquellos que optaron por el anonimato.

#### RESUMEN

**Introducción:** El CRF19\_cpx es una forma recombinante de los subtipos D, A1 y G del VIH-1 reportado por primera vez en pacientes cubanos. Esta variante se ha diseminado en Cuba y ha sido asociada a la rápida progresión al sida. El objetivo de la investigación ha sido profundizar en el origen, evolución y patogenia del CRF19\_cpx. **Métodos:** Se determinó el subtipo de VIH-1 en 701 muestras durante el período 2014-2019 mediante secuenciación del gen *pol*. La relación entre los subtipos y el uso del correceptor se realizó con 176 plasmas, de ellos 107 del período 2014-2016 y 69 del período 2017-2019. La predicción del fenotipo viral (R5, R5X4 o X4) se generó con Geno2pheno a partir de secuencias parciales del gen *env*. Para determinar el origen y evolución del CRF19\_cpx se utilizaron 350 secuencias parciales (*pol* y *env*) de pacientes cubanos y 350 de Los Álamos. Se realizaron análisis utilizando enfoques de máxima verosimilitud incluyendo la reconstrucción de filogenia, el análisis espacio-tem-

**Editor**

Amanda Gómez Bahamonde  
Academia de Ciencias de Cuba.  
La Habana, Cuba

**Traductor**

Yoan Karell Acosta González  
Academia de Ciencias de Cuba.  
La Habana, Cuba

poral de la propagación del virus y la reconstrucción del carácter ancestral, así como el modo de transmisión. **Resultados y discusión:** Los subtipos de VIH-1 más frecuentes fueron el B, el CRF19\_cpx y los CRF\_BG. El CRF19\_cpx se asoció con el uso del correceptor CXCR4 ( $p < 0,05$ ) siendo frecuente entre individuos con diagnóstico reciente (36,4 %,  $p = 0.0081$ ). El CRF19\_cpx se recombinó entre 1966 y 1977, posiblemente entre la comunidad cubana residente en el Congo y se introdujo en Cuba a finales de los 70, probablemente por la provincia de Villa Clara y luego a La Habana. En conclusión, el tropismo preferencial por el correceptor CXCR4, del CRF19\_cpx acompañado de una mayor replicación viral y sin relación con el tiempo de diagnóstico ha reforzado la hipótesis de que esta variante viral pudiera tener mayor patogenicidad. El análisis filogenético mostró una introducción muy temprana de CRF19\_cpx en Cuba, lo que explicaría su éxito epidemiológico.

**Palabras clave:** CRF19\_cpx; tropismo; patogenia; origen; evolución

## Origin, evolution and pathogenesis of CRF19\_cpx. A recombinant form of HIV-1 with high prevalence in Cuba

### ABSTRACT

**Introduction:** CRF19\_cpx is a recombinant form of HIV-1 subtypes D, A1 and G, which was first reported in Cuban patients. This variant has spread in Cuba and has been associated with rapid progression to AIDS. The objective of this research has been to go deeper into the origin, evolution and pathogenesis of CRF19\_cpx. **Methods:** HIV-1 subtype was determined in 701 samples from the 2014-2019 periods by *pol* gene sequencing. The relationship between the subtypes and the use of the co-receptor was carried out with 176 plasmas: 107 from the years 2014-2016 and 69 from 2017-2019. The prediction of the viral phenotype (R5, R5X4 or X4) was generated with Geno2pheno, from partial sequences of the *env* gene. To determine the origin and evolution of CRF19\_cpx, 350 partial sequences (*pol* and *env*) from Cuban patients and 350 from Los Alamos were used. Analyses were performed using maximum likelihood approaches including: reconstruction of phylogeny, spatio-temporal analysis of virus spread, reconstruction of ancestral character and mode of transmission. **Results and discussion:** The most frequent HIV-1 subtypes were B, CRF19\_cpx and CRF\_BG. CRF19\_cpx was associated with the use of the CXCR4 co-receptor ( $p < 0.05$ ), being frequent among individuals with a recent diagnosis (36.4%,  $p = 0.0081$ ). CRF19\_cpx was recombined between 1966 and 1977, possibly among the Cuban community stationed in Congo, and was introduced in Cuba in the late 1970s, probably through the province of Villa Clara and then to Havana. It is concluded that the preferential tropism for the CXCR4 co-receptor, detected in CRF19\_cpx, accompanied by greater viral replication and unrelated to the time of diagnosis of the patients, reinforces the hypothesis that this viral variant could have greater pathogenicity. Phylogenetic analysis showed a very early introduction of CRF19\_cpx in Cuba, which could explain its epidemiological success.

**Keywords:** CRF19\_cpx; tropism; pathogenesis; origin; evolution

## INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances logrados en la incorporación de nuevos antirretrovirales (ARV), así como en el acceso a los mismos, la epidemia de VIH ha continuado afectando a un elevado número de personas a nivel global. <sup>(1)</sup> Se ha propuesto que el tropismo o fenotipo viral (R5, X4, R5X4) se

relacione con la patogénesis, la replicación del VIH-1, además que ha sido un elemento importante para la elección del tratamiento. <sup>(2)</sup>

El VIH-1 es altamente variable y hasta el presente se han reconocido 4 grupos genéticos (M, N, O y P). Dentro del grupo M existen 9 subtipos y más de 100 formas recombinantes.

<sup>(3)</sup> A pesar de la baja prevalencia de la infección por VIH-1 en Cuba circulan gran variedad de subtipos y formas recombinantes. <sup>(4)</sup>

El CRF19\_cpx es una forma recombinante de los subtipos D, A1 y G del VIH-1. Se detectó por primera vez en Cuba en 1999, con un origen africano. <sup>(5)</sup> Sin embargo, mientras el CRF19\_cpx ha mantenido una prevalencia muy baja en el continente africano, el virus se ha propagado en Cuba, colocándolo entre los subtipos circulantes más prevalentes. <sup>(6)</sup>

Un estudio anterior reveló que el CRF19\_cpx causaba una progresión rápida al sida, asociado fenotipo X4, con altos niveles de RANTES y alta carga viral (CV) se sugirió por primera vez a nivel global que el CRF19\_cpx podría ser un virus con mayor patogenicidad. <sup>(7)</sup>

La presente propuesta ha tenido como objetivo profundizar en el origen, evolución y patogenia del CRF19\_cpx.

## MÉTODOS

El trabajo se estructuró en 4 estudios fundamentales, uno relacionado con las variantes de VIH que circularon en pacientes cubanos en el período 2014-2019. Otros 2 concernientes a la relación de las variantes y el uso del correceptor o fenotipo viral y uno relacionado con el origen, la filogeografía y la diseminación del CRF19\_cpx.

Se determinó el subtipo viral de VIH-1 en 701 muestras de pacientes tratados, seropositivos al VIH-1 del período 2014-2019 mediante secuenciación parcial del gen *pol*. <sup>(8)</sup>

Para determinar la relación entre los subtipos virales y el uso del correceptor se estudiaron 176 plasmas de pacientes infectados con VIH-1. De ellos, 107 correspondían al período 2014-2016 y 69 al período 2017-2019. Se les determinó el subtipo viral y la predicción del fenotipo viral (R5, R5X4 o X4). Se secuenciaron los genes *env* (región V2C2V3) y *pol* (reverso transcriptasa y proteasa). <sup>(8,9)</sup> La predicción del fenotipo se realizó con Geno2pheno. <sup>(10)</sup>

Para el estudio del origen y evolución del CRF19\_cpx se analizaron un conjunto de datos que comprendieron 350 secuencias parciales de los genes *pol* y *env* de muestras de pacientes cubanos infectados con VIH durante los últimos 15 años y 350 obtenidas de la base de datos de Los Álamos. Este conjunto de datos contenía secuencias del recombinante CRF19\_cpx (315) y secuencias de los subtipos A1, D y G. Se realizaron análisis utilizando enfoques de máxima verosimilitud, que incluyeron la reconstrucción de filogenia, el análisis espacio-temporal de la propagación del virus y la reconstrucción del carácter ancestral, así como el modo de transmisión y las mutaciones de resistencia a fármacos (DRM). <sup>(11-13)</sup>

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Subtipos y formas recombinantes del VIH-1 en pacientes cubanos tratados

En el período 2014-2019 el análisis de las secuencias de VIH-1 reveló que los subtipos detectados con mayor frecuencia fueron el subtipo B (29,5 %), el CRF19\_cpx (25,9 %), los CRF\_BG (20, 23, 24) (28,1 %), el CRF18\_cpx (11,3 %) y las formas recombinantes únicas (7,3 %). Aunque hasta el momento se han detectado otros subtipos (G, C, H, A1 y F1), la frecuencia actual de los mismos se encuentra por debajo del 5 % cada uno. Es importante destacar que las formas recombinantes del VIH-1 en su conjunto, fueron mayoría (72,6 %).

### Predicción del tropismo en variantes de VIH-1 que circulan en Cuba

El análisis de las 107 secuencias que abarcaron el período 2014-2016 reveló una asociación entre el CRF19\_cpx y los virus con tropismo X4 o R5X4. Por el contrario, la mayoría de los CRF\_BG mostraron virus con tropismo R5 (tabla 1).

De las muestras correspondientes a los años 2017-2019, 33 pertenecían a pacientes tratados y 36 a no tratados, de ellas, la mayoría mostró el fenotipo R5. Sin embargo, los subtipos C y CRF19\_cpx mostraron asociación significativa con el empleo del correceptor CXCR4 (tabla 2).

Al estratificar el uso de correceptor entre pacientes tratados y no tratados se revelaron algunas diferencias entre los subtipos. Los virus del subtipo C fueron predominantemente X4 en los pacientes tratados (3/4; 75 %;  $p=0,0178$ ; OR: 14,77; IC: 1,71-127,58) y los virus CRF19\_cpx de tipo R5X4 (3/7; 42,86 %;  $p=0,0375$ ; OR: 5,88; IC: 1,09-32,74). (4/7 pacientes; 36,36 %;  $p=0,0081$ ; OR: 27,00; IC: 1,29-56,39) a pesar de que el 81,82 % tenían diagnóstico reciente. Al comparar los valores de CV entre los diferentes subtipos virales teniendo en cuenta la variante detectada al secuenciar el gen *env*, *pol* y en el análisis del subtipo global (datos no mostrados) se observaron diferencias en los valores de CV entre los subtipos, demostrándose cifras de CV significativamente superiores para los virus CRF19\_cpx en comparación con los otros virus ( $p \leq 0,05$ ).

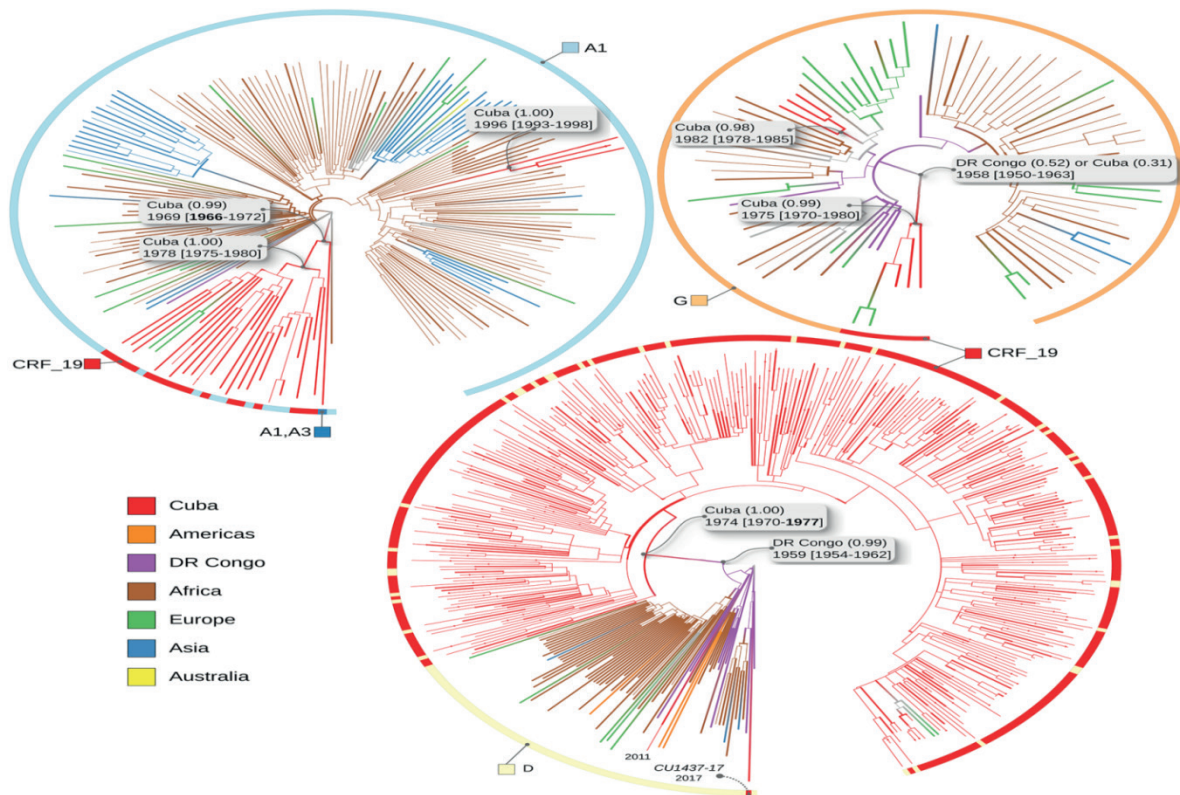
### Origen e historia evolutiva del recombinante de VIH-1 CRF19\_cpx

Para el desarrollo de la investigación se reconstruyeron árboles filogenéticos y se encontró que todas las secuencias de CRF19\_cpx formaban un grupo único (figura 1). Las fechas obtenidas para el ancestro común más cercano (MRCA, del inglés *most recent common ancestor*) del clúster CRF19\_cpx se estimó en la década de 1970 y para sus virus parentales (es decir, D, A1 y G) en 1969, 1959 y 1958 respectivamente (figura 1 y tabla 3).

**Tabla 1.** Uso del correceptor entre los diferentes subtipos en 107 secuencias de VIH-1 cubanas del período 2014-2016

Número de muestras (%)	Todos los subtipos	Subtipo en la región env			
		Subtipo B	CRF19_cpx	CRF18_cpx	CRF_BG (20-23-24)
	107 (100 %)	35 (100 %)	29 (100 %)	9 (100 %)	34 (100 %)
R5 (%)	66 (61,7 %)	22 (62,9 %)	10 (34,5 %)	8 (88,9 %)	26 (76,5 %)
					p = 0,032; OR: 2,68; IC: 1,07–6,70
R5X4 (%)	24 (22,4 %)	6 (17,1 %)	11 (37,9 %)	1 (11,1 %)	6 (17,6 %)
			p = 0,019; OR:3,05; IC:1,17-7,96		
X4 (%)	17 (15,9 %)	7 (20 %)	8 (27,6 %)	0 (0,0 %)	2 (5,9 %)
			p = 0,044; OR: 2,92; IC:1,00–8,51		
R5X4/X4 (%)	41 (38,3 %)	13 (37,1 %)	19 (65,5 %)	1 (11,1 %)	8 (23,5 %)
			p = 0,0004; OR:4.83; IC:1,95–12,02		

OR: Razones de desigualdad (del inglés, odd ratio), IC: intervalo de confianza del 95 %



**Fig. 1.** Árboles a escala temporal reconstruidos para los 3 conjuntos de datos: A1 + CRF19 (arriba a la izquierda), G + CRF19 (arriba a la derecha) y D + CRF19 (abajo al centro). Los nodos y las ramas están coloreados por ubicación (ACR realizado por PastML). Cuba está coloreada de rojo, África en marrón, excepto el Congo (violeta), los países europeos en color verdes, los países asiáticos en azul, los países de América (Brasil y EE. UU.) en naranja, Australia en amarillo. Las tiras de colores alrededor de los árboles muestran los subtipos: A1 (azul claro), D (amarillo), G (naranja), CRF19 (rojo) y A1-A3 recombinante (azul, tenga en cuenta que esta secuencia se usó en el A1 + El conjunto de datos CRF19 como parte que se alinea con la parte A1 de CRF19 es completamente A1). Se muestran las fechas (con IC, reconstruido por LSD2) y países (con probabilidades marginales, reconstruido por PastML) de los MRCA del clúster CRF19 y sus nodos parentales no CRF19 (es decir, A1, D o G). También se muestran las fechas de los clústeres cubanos no recombinantes.

**Tabla 2.** Comparación de la predicción del uso del correceptor entre los subtipos. Análisis del gen *env* y los subtipos globales de VIH en muestras del período 2017-2019

Subtipo en env		Subtipo Global (pol y env)										
Muestras N (%)		Muestras N (%)										
Total	B	C	CRF_BG	CRF19_cpx	CRF18_cpx	Total	B	C	CRF_BG	CRF19_cpx	CRF18_cpx	URF
69 (100 %)	26 (100 %)	5 (100 %)	17 (100 %)	18 (100 %)	3 (100 %)	58 (100 %)	18 (100 %)	5 (100 %)	10 (100 %)	12 (100 %)	1 (100 %)	12 (100 %)
<b>R5</b>	44 (63,77 %)	19 (73,08 %)	12 (70,58 %)	8 (44,44 %)	3 (100 %)	36 (62,06 %)	14 (73,91 %)	2 (40 %)	8 (71,43 %)	4 (42,86 %)	1 (100 %)	7 (54,55 %)
<b>Valor p R5</b>	P = 0,0487 OR: 0,343 CI: 0,11-0,99											
<b>R5X4</b>	14 (20,29 %)	4 (15,38 %)	4 (23,53 %)	6 (33,33 %)	0 (0 %)	12 (20,68 %)	1 (13,04 %)	0 (0 %)	2 (21,43 %)	6 (42,86 %)	0 (0 %)	3 (27 %)
<b>Valor p R5X4</b>	P = 0,0051 OR: 6,230 CI: 1,58-24,43											
<b>X4</b>	11 (15,94 %)	3 (11,54 %)	1 (5,88 %)	4 (22,22 %)	0 (0)	10 (17,24 %)	3 (13,04 %)	3 (60 %)	0 (0 %)	2 (14,29 %)	0 (0)	2 (18,18 %)
<b>Valor p X4</b>	P = 0,0260 OR: 9,305 CI: 1,57-54,96											
<b>R5X4/X4*</b>	25 (36,23 %)	7 (26,92 %)	5 (29,41 %)	10 (55,56 %)	0 (0 %)	22 (37,93 %)	4 (26,09 %)	3 (60 %)	2 (28,57 %)	8 (57,4 %)	0 (0 %)	5 (45,45 %)
<b>Valor p R5X4/X4*</b>	P = 0,0487 OR: 2,90 CI: 1,00-8,42											

OR: Razones de desigualdad (del inglés, odd ratio), IC: intervalo de confianza del 95 %



**Tabla 3.** Fechas del ancestro común más cercano (MRCA) del CRF19\_cpx y sus parentales no CRF19\_cpx, en los diferentes grupos de datos analizados

Datos	CRF19. Fecha del MRCA	No CRF19. Fecha del MRCA
D + CRF19	1974 (1970-1977) (LSD2) 1972 (1963-1980) (BEAST)	1959 (1954-1962)
A1 + CRF19	1978 (1975-1980)	1969 (1966-1972)
G + CRF19	1975 (1970-1980)	1958 (1950-1963)

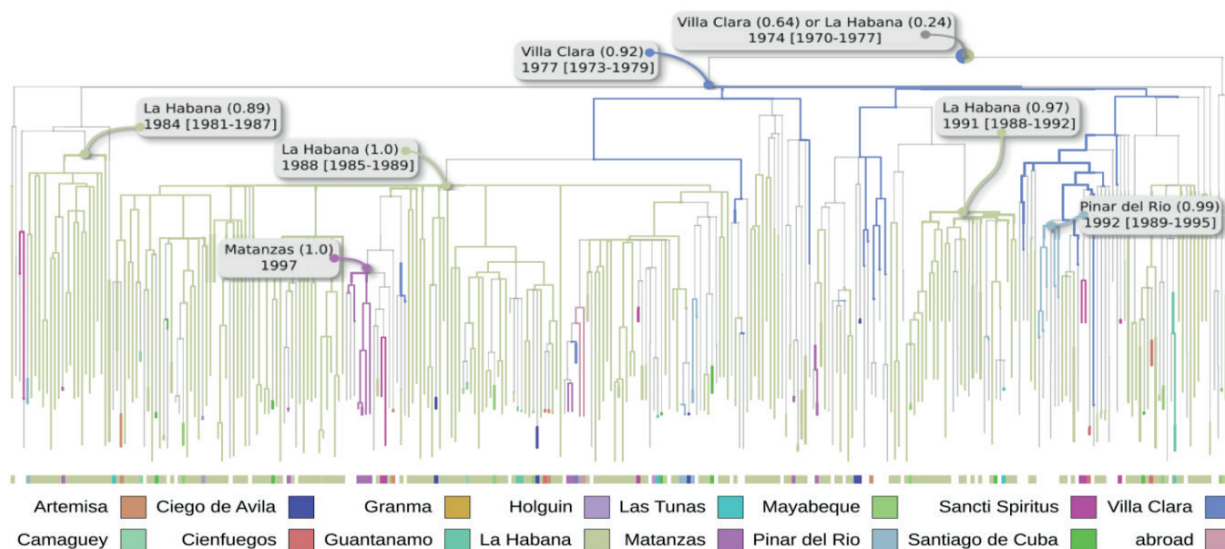
El análisis de la filogeografía a nivel provincial demostró que la epidemia se introdujo muy temprano en Cuba, probablemente por la provincia de Villa Clara (probabilidad marginal de 0,92; fecha de 1977; CI: 1973-1979) antes del descubrimiento del VIH en la década de 1980. Luego CRF19\_cpx dio lugar a múltiples introducciones de Villa Clara a La Habana en las décadas de 1980 y 1990 y luego se extendió a otras provincias (figura 2).

El subtipo B de VIH-1 se reconoció como el más prevalente en la región de las Américas, Caribe, Europa y Oceanía, (14,15) en contraste a lo reportado en Cuba en estudios anteriores y en la presente investigación, donde se ha observado la gradual distatariamente del tipo X4. Esto ha apoyado la hipótesis de que el tropismo CXCR4 observado para el CRF19\_cpx no está relacionado con la evolución de la historia natural de la infección con VIH, sino con características del virus. (7) Sin embargo, como no tenemos certeza de la fecha de infección de estos pacientes, no se puede

descartar que sean diagnósticos tardíos. Por el contrario, el subtipo C (también asociado en este estudio a fenotipo X4) se encontró principalmente en pacientes tratados, con 5 o más años de diagnosticados, coincidiendo con lo establecido clásicamente para el cambio de tropismo de R5 a X4. (20)

Se ha conocido que el cambio en el tropismo viral de R5 a R5X4 ó X4 ha estado asociado con un deterioro acelerado del sistema inmune y un pronóstico clínico desfavorable. (2,20) Es probable que algunos subtipos de VIH-1, como el CRF19\_cpx tengan mayor probabilidad de evolucionar hacia variantes X4 y R5X4 durante el curso de la infección.

La causa de un uso del correceptor dependiente del subtipo por parte del virus podría explicarse por las propiedades virológicas intrínsecas de cada subtipo (es decir, mayor capacidad replicativa, diversidad antigénica) o por el efecto diferencial de los virus sobre el sistema inmune del hospedero, lo cual puede llevar eventualmente al aumento de la población de virus X4. (20,21) Los resultados de la presente



**Fig. 2.** Filogeografía (nivel provincial) del CRF19\_cpx. La ACR y la visualización se realizaron con PastML [18] (MPPA + F81). Las ramas están coloreadas por provincias (el código de color se explica a continuación). Las ramas grises más delgadas corresponden a un cambio de provincia. La raíz está sin resolver entre Villa Clara y La Habana. Se indicó el nodo resuelto más antiguo y su fecha, correspondiente a Villa Clara (probabilidad marginal 0,92). Igualmente se marcaron las fechas y probabilidades marginales de las principales introducciones de Villa Clara a La Habana.

investigación (22,23,24) ha estado en concordancia con lo antes reportado para el CRF19\_cpx y han reforzado la teoría de que este virus podría tener una alta capacidad replicativa y mayor patogenicidad.

Considerando el análisis filogenético del origen y evolución del CRF19\_cpx hemos sugerido que el virus se recombinó entre la comunidad cubana presente en África subsahariana desde la década de 1960, muy probablemente en la República Democrática del Congo, como consecuencia de la cocirculación de los subtipos A, D y G. (3,4) Se introdujo en Cuba muy temprano, en la década de 1970 y comenzó a extenderse a partir de un solo evento de transmisión, primero en Villa Clara y luego en la década de 1980 en La Habana. Esta temprana introducción a Cuba podría explicar el éxito local del CRF19\_cpx que no tuvo éxito en otras partes del mundo. (25,26)

El éxito local ha resultado de un efecto fundador en lugar de alguna ventaja de transmisión de CRF19\_cpx respaldada por la incidencia relativamente estable de CRF19\_cpx a lo largo del tiempo, con 18,3 % en 2007 (muestreado en 2003), 27,5 % en 2012 (diagnosticado entre 2009-2010) y 24,1 % en 2019 (muestreado en 2017).

## Conclusiones

El tropismo preferencial por el correceptor CXCR4 detectado en el CRF19\_cpx, acompañado de una mayor replicación viral y sin relación con el tiempo de diagnóstico de los pacientes ha reforzado la hipótesis de que esta variante viral podría tener mayor patogenicidad. El análisis filogenético mostró una introducción muy temprana de CRF19\_cpx en Cuba, lo que podría explicar su éxito epidemiológico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- FACT SHEET 2021 Global HIV statistics. UNAIDS. Disponible en: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf)
- Schuitmaker H, Van 't Wout AB, Lusso P. Clinical significance of HIV-1 coreceptor usage. *J Transl Med.* 2011;9(1):5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3105505>
- Nájera R, Delgado E, Pérez Álvarez L, Thomson MM. Genetic recombination and its role in the development of the HIV-1 pandemic. *AIDS.* 2002;16(4):3-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12698994>
- Pérez L, Thomson MM, Bleda MJ, Aragonés C, González Z, Pérez J, *et al.* HIV Type 1 molecular epidemiology in Cuba: high genetic diversity, frequent mosaicism, and recent expansion of BG intersubtype recombinant forms. *AIDS research and human retroviruses.* 2006;22(8):724-33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16910827/>
- Casado G, Thomson MM, Sierra M, Nájera R. Identification of a novel HIV-1 circulating ADG intersubtype recombinant form (CRF19\_cpx) in Cuba. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999).* 2005;40(5):532-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16284528/>
- Kouri V, Alemán Y, Pérez L, Pérez J, Fonseca C, Correa C, *et al.* High frequency of antiviral drug resistance and non-b subtypes in HIV-1 patients failing antiviral therapy in Cuba. *Journal of the International AIDS Society.* 2014;17(3):19754. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22981617>
- Kouri V, Khouri R, Alemán Y, Abrahantes Y, *et al.* CRF19\_cpx is an Evolutionary fit HIV-1 Variant Strongly Associated With Rapid Progression to AIDS in Cuba. *E Bio Medicine.* 2015;2(3):244-54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484819/>
- Alemán Y, Vinken L, Kouri V, Pérez L, *et al.* Performance of an in-house human immunodeficiency virus type 1 genotyping system for assessment of drug resistance in Cuba. *Plo S one.* 2015;10(2):e0117176. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25671421/>
- Van Laethem K, Schrooten Y, Lemey P, Van Wijngaerden E, *et al.* A genotypic resistance assay for the detection of drug resistance in the human immunodeficiency virus type 1 envelope gene. *Journal of virological methods.* 2005;123(1):25-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15582695>
- Lengauer T, Sander O, Sierra S, Thielen A, *et al.* Bioinformatics prediction of HIV coreceptor usage. *Nat Biotechnol.* 2007;25(12):1407-10. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nbt1371>
- Ishikawa SA, Zhukova A, Iwasaki W, Gascuel O. A Fast Likelihood Method to Reconstruct and Visualize Ancestral Scenarios. *Molecular Biology and Evolution.* 2019. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msz131>
- Letunic I, Bork P. Interactive Tree Of Life (iTOL): an online tool for phylogenetic tree display and annotation. *Bioinformatics.* 2007;23(1):127-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17050570/>
- Lemey P, Rambaut A, Drummond AJ, Suchard MA. Bayesian phylogeography finds its roots. *PLoS Computational Biology.* 2009;5(9):1000520. Disponible en: <https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1000520>
- Bbosa N, Kaleebu P, Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide. *Current opinion in HIV and AIDS.* 2019;14(3):153-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30882484/>
- Oster AM, Switzer WM, Hernández AL, Saduvala N, *et al.* Increasing HIV-1 subtype diversity in seven states, United States, 2006-2013. *Annals of epidemiology.* 2017;27(4):244-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28318764/>
- Cuevas MT, Ruibal I, Villahermosa ML, Díaz H, *et al.* High HIV-1 genetic diversity in Cuba. *AIDS.* 2002;16(12):1643-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12172086/>
- Alemán Campos Y, Kouri Cardellá V, Pérez Santos L, Fonseca Gómez C, *et al.* HIV-1 Antiretroviral Resistance in Cuba, 2009-2014. *MEDICC review.* 2018;20(3):15-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31242157/>
- Kouri V, Alemán Y, Pérez L, Martínez Y, *et al.* Surveillance of HIV-1 subtype and antiretroviral resistance in Cuban individuals failing therapy during 2009-2016. *Journal of the International AIDS Soci-*

- ety. 2017;20(2):048:41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC6719847/>
19. Hemelaar J, Elangovan R, Yun J, Dickson Tetteh L, *et al.* Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990-2015: a systematic review, global survey, and trend analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2019;19(2):143-55. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30509777/>
20. Fenyő EM, Esbjörnsson J, Medstrand P, Jansson M. Human immunodeficiency virus type 1 biological variation and coreceptor use: from concept to clinical significance. *J Intern Med*. 2011 Dec;270(6):520-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21929694/>
21. Gupta S, Neogi U, Srinivasa H, Banerjee AC, *et al.* HIV-1 coreceptor tropism in India: increasing proportion of X4-tropism in subtype C strains over two decades. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(4):397-404. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24189148/>
22. Kourí V, Alemán Y, Díaz D, Pérez L, *et al.* Co-Receptor Tropism Determined by Genotypic Assay in HIV-1 Circulating in Cuba. *Journal of AIDS & Clinical Research*. 2016;7:592. Disponible en: <https://www.hilarispublisher.com/coreceptor-tropism-determined-by-genotypic-assay-in-hiv1-circulating-in-cuba-31598.html>
23. Kourí V, Pérez L, Alemán Y, Martínez Y, *et al.* Co-Receptor Tropism Determined by Genotypic Assay in HIV-1 non B subtypes Circulating in Cuba. Implications for Pathogenesis and Maraviroc Resistance. *Journal of the International AIDS Society*. 2018; 21(3):e25093:46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6735901/>
24. Martínez Y, Kourí V, Pérez L, Han R, *et al.* Subtype-Dependent Co-receptor Tropism in Cuban HIV-1-Infected Patients: Implications for Maraviroc Treatment. *MEDICC Review*. 2021;23 (3-4):29-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34516534/>
25. Delatorre E, Bello G. Phylodynamics of the HIV-1 epidemic in Cuba. *PloS one*. 2013; 8(9):e72448. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24039765/>
26. Zhukova A, Voznica J, Dávila Felipe M, To TH, *et al.* Cuban history of CRF19 recombinant subtype of HIV-1. *PLoS Pathogen*. 2021;17(8):e1009786. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34370795/>
- zález, Yanet Pintos Saavedra, Liuber Yans Machado Zaldívar, Enrique Noa Romero, Jorge Pérez Ávila, Carlos Fonseca Gómez, Yudira Soto Brito, Yoanna Baños Morales
- Análisis formal: Vivian Kourí Cardellá, Lissette Pérez Santos, Yenisleidys Martínez Montesinos, Anna Zhukova, Anamary Suárez Batista, Olivier Gascuel, Rui Han, Melissa Méndez González, Yanet Pintos Saavedra, Liuber Yans Machado Zaldívar, Enrique Noa Romero, Miraine Dávila Felipe, Jakub Voznica, Thu Hien To, Jorge Pérez Ávila, Carlos Fonseca Gómez
  - Investigación: Vivian Kourí Cardellá, Lissette Pérez Santos, Yenisleidys Martínez Montesinos, Anna Zhukova, Anamary Suárez Batista, Olivier Gascuel, Rui Han, Melissa Méndez González, Yanet Pintos Saavedra, Liuber Yans Machado Zaldívar, Enrique Noa Romero, Miraine Dávila Felipe, Jakub Voznica, Thu Hien To, Jorge Pérez Ávila, Carlos Fonseca Gómez
  - Metodología: Vivian Kourí Cardellá, Lissette Pérez Santos, Anna Zhukova, Olivier Gascuel
  - Administración del proyecto: Vivian Kourí Cardellá
  - Supervisión: Vivian Kourí Cardellá, Lissette Pérez Santos
  - Validación: Liuber Yans Machado Zaldívar, Yudira Soto Brito
  - Visualización: Enrique Noa Romero
  - Redacción – borrador original: Vivian Kourí Cardellá, Lissette Pérez Santos, Anna Zhukova, Olivier Gascuel, Miraine Dávila Felipe, Jakub Voznica
  - Redacción – revisión y edición: Vivian Kourí Cardellá, Lissette Pérez Santos, Anna Zhukova, Olivier Gascuel, Liuber Yans Machado Zaldívar, Miraine Dávila Felipe, Jakub Voznica, Yudira Soto Brito

#### Financiamiento

El proyecto fue apoyado por el Fondo Mundial de lucha contra el SIDA/TB y malaria (PNUD). Tarea de resistencia antirretroviral. Igualmente se contó con financiamiento del MINSAP para la vigilancia. Así como el Proyecto internacional acuerdo Hubert Curien/Carlos J. Finlay (2019-actual). Análisis filodinámico de la epidemia de VIH-1 en Cuba: origen y evolución de formas recombinantes y estudio de patrones de notificación.

#### Cómo citar este artículo

Kourí Cardellá V, Pérez Santos L, Martínez Montesinos Y, Zhukova A. Origen, evolución y patogenia del CRF19<sub>cpx</sub>, forma recombinante de VIH-1 con alta prevalencia en Cuba. *An Acad Cienc Cuba [internet]* 2023 [citado en día, mes y año];13(1):e1257. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/articulo/view/1257>

El artículo se difunde en acceso abierto según los términos de una licencia Creative Commons de Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), que le atribuye la libertad de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), indicar los cambios que haya realizado y no usar el material con fines comerciales (no comercial).

© Los autores, 2023.

Recibido: 10/06/2022

Aprobado: 15/09/2022

#### Conflictos de interés

Los autores declarar que no existen conflictos de interés en relación con la investigación presentada.

#### Contribuciones de los autores

- Conceptualización: Vivian Kourí Cardellá, Anna Zhukova
- Curación de datos: Vivian Kourí Cardellá, Lissette Pérez Santos, Yenisleidys Martínez Montesinos, Anna Zhukova, Anamary Suárez Batista, Olivier Gascuel, Rui Han, Melissa Méndez Gon-

