

SIV als Quelle von HIV

Zum Ursprung der humanen Immunschwächeviren aus nicht-humanen Primaten

Retroviren

Retroviren sind in der Lage, die virale RNA mithilfe des Enzyms reverse Transkriptase in DNA umzuschreiben [1, 2]. Auf dieser Fähigkeit basiert auch ihr Name. Die doppelsträngige DNA wird an nicht vorgegebener Position in das Genom der infizierten Zelle eingebaut. Folglich tragen die Zellen – und damit auch der Organismus – das virale Genom über ihre gesamte Lebensdauer. Retroviren finden sich in vielen Spezies von Vögeln bis zu Säugern. Nach der von ihnen ausgelösten klinischen Symptomatik werden sie grob in Onkoviren, Lentiviren und Spumaviren unterteilt. Gemeinsam sind allen Retroviren 2 endständige LTRs (Long Terminal Repeats), die für den Einbau der viralen DNA in das Wirtszellgenom und für die Aktivierung der viralen Genexpression benötigt werden. Der 5'-LTR (viraler Promotor) folgen Gene für die Strukturproteine des Kapsids (gag) und für die virale Protease, reverse Transkriptase und Integrase (pol) sowie für die Hüllproteine (env). Gene, die für die Regulatorproteine der viralen Proteinsynthese kodieren, finden sich am 3'-Ende des Genoms. Die Lentiviren der Primaten enthalten etwa 7 Regulatorproteine, d. h. ihre Proteinsynthese ist am feinsten reguliert.

Das älteste bekannte Lentivirus ist das des Schafes, das die Maedi-Visna-Krankheit auslöst. Um 1930 führte es zum Verlust des gesamten Schafbestandes auf Island.

Lentiviren sind Auslöser langsam fortschreitender Immunschwächen. Mit Lentiviren infiziert sind Tiere der Spezies Katze, Rind, Schaf, Ziege, Pferd und nicht-humane Primaten. Die Lentiviren der nicht-humanen Primaten werden generell als SIV (Simian Immunodeficiency Virus) bezeichnet.

HIV-Präsenz in der menschlichen Population

Humane Immunschwächeviren (HIV) lösen beim Menschen die Immunschwäche AIDS aus. Diese Krankheit zeigt ganz charakteristische klinische Symptome. Hierzu zählen z. B. Abmagern, chronische Durchfälle und auch das Auftreten von HHV-8-assoziierten Kaposi-Sarkomen. Mit dem Vordringen der Europäer in die entfernten afrikanischen Tropenwaldregionen im 18. Jahrhundert wurden die für Afrika typischen Krankheiten wie Gelbfieber, Malaria, Lepra und Schlafkrankheit beschrieben; die Beschreibung AIDS-ähnlicher Symptomen fehlte aber in jener Zeit. Dieses Krankheitsbild wurde erstmalig 1981 in den USA mit der Publikation von Gottlieb et al. beschrieben [3a]. Mithilfe verschiedener molekularbiologischer Methoden lässt sich der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens der HIV-1-Gruppe M/Subtyp B (HIV-1 M:B) in Nordamerika bestimmen [3b]: In Übereinstimmung mit populationsepidemiologischen Daten liegt dieser um das Jahr 1968. Der durchschnittliche Zeitraum

zwischen der Infektion und dem Auftreten des AIDS-Krankheitsbildes beträgt etwa 10 Jahre, d. h. die ersten 1981 in der westlichen Welt beschriebenen AIDS-Patienten dürften sich um 1971 infiziert haben.

HIV-Antikörper fanden sich schon in humanen Proben aus den Jahren 1972 (Proben aus Uganda) [4] und 1974 [5] (Proben aus Malawi). Das älteste HIV-Isolat stammt aus dem Jahr 1959 [Republik Kongo (Zaire)] [6]. Seine Nukleinsäuresequenz ist verfügbar [7]. Folglich liegt HIV in der menschlichen Population Zentralafrikas mindestens seit 1959 vor. Analysiert man die epidemiologischen Daten in Zentralafrika zeigt sich, dass HIV-1 anfangs, d. h. in den Jahren von 1980–1985, im ostafrikanischen Raum, ab 1983 auch in Westafrika (Elfenbeinküste) auftrat und sich dann Jahr für Jahr in der sexuell aktiven Bevölkerung weiter ausbreitete. Eine ähnliche Verbreitung und Zunahme wurde aus Westafrika für HIV-2 berichtet [8]. Zur Einschätzung dieser Analysen ist hinzu zufügen, dass nur Daten aus den afrikanischen Ländern, die die Untersuchung unterstützt bzw. toleriert haben, vorliegen. Ferner hat ein wirtschaftlicher Aufschwung (z. B. in der Elfenbeinküste) zu Populationsbewegungen (z. B. Lastwagenfahrer) und zur Migration der eigenen und auswärtigen Bevölkerung geführt und damit die Verbreitung sexuell übertragbarer Erkrankungen – einschließlich HIV – begünstigt.

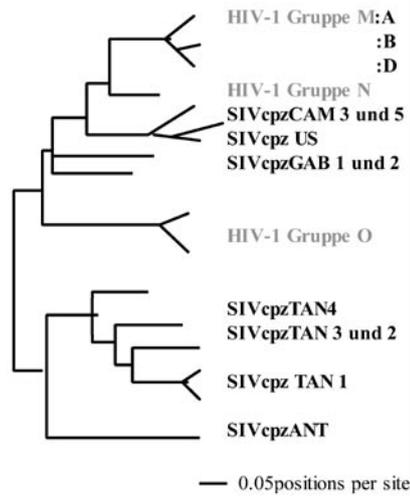


Abb.1 ◀ Phylogenetischer Stammbaum von HIV-1 und SIVcpz auf Basis der Nukleinsäuresequenzen des pol-Gens (adaptiert nach Santiago et al. [24]). SIVcpzANT ist das Virus, das aus einem Schimpansen aus Gabun isoliert wurde. SIV aus derselben geographischen Region bilden eine monophyletische Gruppe (Clade). Die Viren der HIV-1-Gruppe O sind nahe mit dem SIVcpzCam und SIVcpzGab verwandt, bilden aber eine eigene Gruppe. Der Stammbaum wurde nach der Neighbor-Joining-Methode mit der Kimura two-parameter correction konstruiert [40, 41]. Der phylogenetische Abstand (Balcken) beträgt 0,05 Austausche pro Position [30]. Die Schimpansen aus Tansania gehören zur Spezies *Pan troglodytes schweinfurthii*, im nördlichen Kamerun zur Spezies *Pan troglodytes vellerosus* und im südlichen Kamerun, Gabun und der Republik Kongo (Zaire) zur Spezies *Pan troglodytes troglodytes*. CAM Kamerun, GAB Gabun, TAN Tanzania

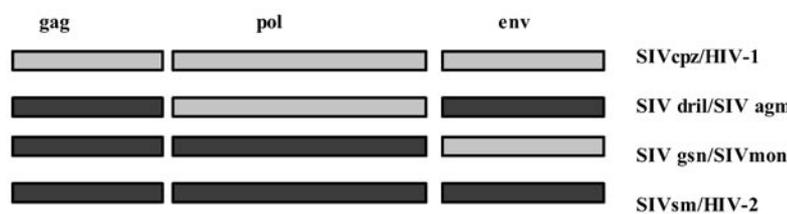


Abb.2 ▲ Gezeigt sind die 3 Genomabschnitte gag, pol und env der HIV-1 und HIV-2 sowie die entsprechenden Abschnitte einzelner SIV. An der grauen Markierung wird deutlich, dass SIVdril und SIVagsab den pol-Abschnitt von HIV-1 tragen, SIVgsn und SIVmon hingegen den env-Bereich. Das SIV, das den HIV-1-gag-Genomabschnitt trägt, wurde bisher nicht gefunden. Cpz Schimpanse (*pan troglodytes*), dril Drill monkey (*mandrillus leucophaeus*), agm African green monkey (*cercocobus aethiops*), gsn Greater spot nosed monkey (*cercopithecus nictitans*), mon Mona monkey (*cercopithecus mona*), sm Sooty mangabey monkey (*cercocobus torquatus atys*)

HIV-Typen, Gruppen und Subtypen

HIV-1

Aufgrund der vorhandenen Nukleinsäuresequenzen, die im Wesentlichen auf den Vollgenomsequenzen (full genome sequences) beruhen, wird HIV heute in die 2 Typen HIV-1 und HIV-2 unterteilt [9a]. HIV-1 wird ferner den 3 Gruppen M, N und O zugeordnet [9b]. Die Gruppe M ist die Gruppe, die am besten untersucht und in der Welt am weitesten verbreitet ist. Gruppe M wird in die Subtypen A–K eingeteilt, wobei B und D Sub-Subtypen sind und nur aus historischen Gründen als B und D weitergeführt werden. Subtypen E und I sind nicht mehr in der Reihung vorhanden, da sie Rekombinanten (CRF, Circulating Recombinant Form) und keine eigentlichen Subtypen sind [10]. Das originäre Gruppe M/Subtyp E-Virus, von dem der env-Bereich des CRF A/E stammt, wurde bis heute nicht gefunden. Derzeit sind 15 CRF der Gruppe M von HIV-1 bekannt. Ihre Zahl wird durch

die schnelle Verbreitung von HIV in Asien und Osteuropa zunehmen.

HIV-1 Gruppe N wurde bisher in 5 Patienten in Kamerun gefunden. Eines dieser Viren ist ein rekombinantes Virus, das Genomabschnitte des SIVcpz des Schimpansen *Pan troglodytes* enthält [11]. Auch wenn epidemiologisch nicht bedeutend, sind die Viren der Gruppe N ein wesentliches phylogenetisches Glied zur Erklärung des Ursprungs von HIV-1.

HIV-1 Gruppe O wurde erstmals 1990 beschrieben [12]. Mit der Publikation dieser zweiten, von der Gruppe M differenzierenden Nukleinsäuresequenz wurde die Einteilung von HIV-1 in Gruppen begonnen [13, 14]. Gruppe-O-Viren sind in Kamerun – sowie bei Personen, die mit Infizierten aus Kamerun Kontakt gehabt haben – verbreitet [15]. Bei Viren der Gruppe O besteht das Problem, dass die Antikörper der mit dieser Gruppe infizierten Personen teilweise mit den Tests, die auf Antigenen der Gruppe M aufgebaut waren, nicht erkannt wurden [16]. Viren der Gruppe O

können mit denen der Gruppe M rekombinieren. Dies wird am Beispiel der O/Subtyp-A-Rekombinanten deutlich [17].

HIV-2

HIV-2 wurde erstmals 1985, 2 Jahre nach der Isolierung von HIV-1, aus Patienten von den Kapverden isoliert [18]. Das Vorkommen von HIV-2 beschränkt sich bis heute im Wesentlichen auf Westafrika. Von dort ist es auch nach Nordamerika und Indien gelangt [19]. HIV-2 wird in die Subtypen A bis G eingeteilt, wobei die Subtypen weitaus divergenter zueinander sind als die Subtypen der Gruppe M von HIV-1. Die Divergenz der HIV-2-Subtypen entspricht der Divergenz der HIV-1-Gruppen (M, N, O). Die genomische Organisation von HIV-2 entspricht der von SIVsm aus schwarzen Mangaben (*sooty mangabey monkey*, *Cercocebus torquatus atys*) [20]. Bis zu 25% der wild lebenden Mangaben sind mit ihrem SIV infiziert. Molekularbiologisch lassen sich die verschiedenen HIV-2-Genome von denen der Affen nicht unterscheiden. Daher wird angenommen, dass HIV-2 mehrfach in die menschliche Population eingeführt wurde [21].

HIV-2 weist im Vergleich zu HIV-1 eine reduzierte Pathogenität auf, d. h. HIV-2-Infektionen verlaufen etwas milder als HIV-1-Infektion. HIV-2 erzeugt ebenfalls AIDS, das im Mittel 15 Jahre nach Infektion auftritt. Diagnostische Tests müssen HIV-2-Antigene enthalten, um die entsprechenden HIV-2-Antikörper zu erkennen. HIV-1-Antigene sind dazu kaum in der Lage, was die ausgeprägten Unterschiede zwischen den beiden Virustypen verdeutlicht.

Geographische Verbreitung der HIV-1-Subtypen

Historische Analysen zeigten, dass 1980 die Prävalenz der Gruppe M von HIV-1 und ihrer Subtypen in Zentralafrika am höchsten war. Eine weitere Zunahme folgte in Nordamerika und Westeuropa sowie schließlich in Südostasien und Osteuropa [22a, b]. Bisher ließen sich nur in einer Region der Republik Kongo (Zaire) alle M-Subtypen von HIV-1 nachweisen [10]. Die höhere Prävalenz von singulär

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2004 · 47:680–684
 DOI 10.1007/s00103-004-0862-z
 © Springer-Verlag 2004

L. Gürtler

SIV als Quelle von HIV. Zum Ursprung der humanen Immunschwächeviren aus nicht-humanen Primaten

Zusammenfassung

Wahrscheinlich haben sich die humanen Immunschwächeviren (HIV) gegen Ende des Zweiten Weltkrieges in der menschlichen Population etabliert und ausgebreitet. Als Krankheitsbild (AIDS) sichtbar wurde die HIV-Infektion jedoch erst zu Beginn der 80er-Jahre des letzten Jahrhunderts. Molekulargenetische Analysen weisen darauf hin, dass die HIV-1-Gruppen M, N und O ihren Ursprung in unterschiedlichen Immunschwächeviren der Schimpansen (SIVcpz) aus West- und Zentralafrika haben. Vergleichbar ist der Ursprung

von HIV-2 aus SIV von schwarzen Mangaben in Westafrika (SIVsm). Der Weg der SIV-Übertragung auf den Menschen ist weiterhin ungeklärt, jedoch haben diese Übertragungen mehrfach stattgefunden. Neu entstehende rekombinante SIV könnten, wenn sie in der Lage wären, sich in menschlichen Zellen zu vermehren, zu einer weiteren Epidemie führen.

Schlüsselwörter

HIV · SIV · Schimpanse · Mangabe · Blut

The source of HIV. On the origin of human immunodeficiency viruses from nonhuman primates

Abstract

It is assumed that HIV, the human immunodeficiency virus, started its spread after the Second World War. Molecular analysis of the genome of various HIV-1 types has shown that this virus can be divided into the groups M, N, and O and that these genome sequences fit perfectly to the genomes found in SIV of chimpanzees (SIVcpz) living in the area of West and Central Africa. SIVcpz is nonpathogenic for chimpanzees indicating that the virus and host have adapted for a long period. HIV-2 genome sequences converge with SIV sequences of sooty mangabey monkeys from West

Africa (SIVsm), covering the subtypes A to G from HIV-2. SIVsm is nonpathogenic for mangabey monkeys. All available data indicate that HIV-1 and HIV-2 have been introduced into humans at least several times. Since SIVcpz and SIVs from other monkeys are recombinant viruses, it cannot be excluded that a new recombinant SIV might again enter the human population and initiate a new epidemic.

Keywords

HIV · SIV · Chimpanzee · Mangabey monkey · Blood

ren Subtypen in anderen Regionen wird mit dem sog. Foundereffekt erklärt, d. h. das anfänglich in eine Population eingebrachte HIV wird sich dort auch am schnellsten vermehren [9b, 22a, b]. Außerhalb Afrikas haben sich einzelne Subtypen durchgesetzt: in Nordamerika und Australien das HIV-1 M:B, in Indien das HIV-1 M:C und z. B. in Südostasien das HIV-1 M:A/E und HIV-1 M:B.

SIVcpz als Quelle für HIV-1

Die Nukleinsäuresequenz des ältesten SIV des Schimpansen wurde 1989 publiziert [23]. Inzwischen liegen genügend virologische Daten vor, die belegen, dass die Mitglieder zahlreicher Schimpansenhorden in Zentralafrika mit SIV infiziert sind. Genetische Feinanalysen der Nukleinsäuresequenzen zeigen, dass sich innerhalb geographisch getrennter Habitate individuelle SIV entwickelt haben (Abb. 1). Die beim Menschen gefundenen HIV-1-Stämme, besonders die Viren der Gruppe N und O, fügen sich problemlos in den phylogenetischen Stammbaum ein. Besonders nahe verwandt zur Gruppe M und N der HIV-1 sind die SIV-Sequenzen von Schimpansen aus Kamerun [24]. SIVcpz sind nach allem Wissen rekombinante Viren (Abb. 2), deren Anteile verschiedenen SIV aus Kleinfaffen entstammen, die dem Schimpansen als Beute dienen [25].

Gibt man die genomische Organisation der HIV grob mit gag, pol und env an, so trägt HIV-1 die Gene gag1, pol1, und env1 bzw. HIV-2 die Gene gag2, pol2 und env2 (Abb. 2). Das SIV der Unterart saebaeus der afrikanischen grünen Meerkatze *Chlorocebus aetiops* zeigt die Organisation gag2, pol1 und env2 [26]. Die gleiche Organisation zeigt das SIV des Drill-Affen *Mandrillus leucophaeus* [27]. Die Kombination gag2, pol2 und env1 findet sich beim SIV des Weißnasenmeerkatze *Cercopithecus nictitans* [28] und des Mona-Affen *Cercopithecus mona* [29]. Die meisten in Afrika untersuchten Affen tragen Viren, die wie HIV-2 die Genomabschnitte gag2, pol2, env2 aufweisen [30].

SIV können von einer Affenspezies auf die nächste über das Erbeuten und den Verzehr von Fleisch kleiner Spezies übertragen werden, wie es für den gelben Pavian *Papio*

hamadryas cynocephalus, der mit dem SIV von der afrikanischen grünen Meerkatze infiziert ist, gezeigt wurde [31]. Infiziert man Schimpansen experimentell mit HIV-1 kann es zur Lymphknotenschwellung kommen, jedoch nicht zu einer Immunschwäche wie AIDS. HIV-2 vermehrt sich im Schimpansen nur für kurze Zeit (Wochen) und wird dann eliminiert, HIV-1 bleibt in Schimpansen lebenslang aktiv. Der Faktor, der die permanente Integration der HIV-1- oder SIVcpz-Genome in vielen, aber nicht allen Zellen verhindert, wurde als TRIM5-alpha identifiziert [32].

SIVsm als Quelle für HIV-2

Seit 1992 ist die enge Verwandtschaft zwischen den Nukleinsäuresequenzen von SIVsm und HIV-2 bekannt [20, 33]. Durch den Vergleich weiterer SIV-Sequenzen (weitere SIVsm-Isolate sowie SIV-Isolate anderer Affenarten) und der Sequenzen aller HIV-2-Subtypen ist diese genetische Verwandtschaft eindeutig belegt [29, 34, 35]. Auffällig ist bei allen Analysen die enge geographische Kopplung zwischen SIVsm und HIV-2. Ferner löst SIVsm in Mangaben kein AIDS aus, während es bei speziübergreifender Inokulation vor allem in asiatischen Affen pathogen ist [36].

Wie bereits diskutiert, spricht das Vorliegen eines eng speziesspezifischen Virus ohne oder mit geringer Pathogenität für eine lange Virus-Wirt-Adaptation. Da die verschiedenen Affenspezies jeweils ihr eigenes SIV tragen, ist anzunehmen, dass sie dieses früh in der Evolution erworben haben. Entsprechend der phylogenetischen Entwicklung der Affen kommt daher für die Evolution von SIV ein Zeitraum von mehreren hunderttausend bzw. Millionen Jahren in Betracht [37].

Hypothesen zur SIV-Übertragung und Verbreitung von HIV in der menschlichen Population

Rückrechnungen lassen vermuten, dass sich die humanen Immunschwächeviren (HIV) gegen Ende des Zweiten Weltkrieges in der menschlichen Population etablierten und auszubreiten begannen. Von den vielen aufgestellten Hypothesen zur Übertragung von SIV und der

anschließenden Verbreitung von HIV in der menschlichen Population verbleiben 2, die plausibel sind.

1. Hypothese: SIV-Übertragung und Verbreitung durch die Injektion von Affenblut

Der Anthropologe Anicet Kashamura veröffentlichte 1973 ein Buch, in dem er über die Injektion von männlichem bzw. weiblichem Affenblut zur Steigerung der Libido berichtet ([38], Kapitel: La vie sexuelle, Abschnitt: Magies d'amour, Seite 137). Um Affenblutinjektionen in großem Umfang und auch in entfernten ländlichen Regionen Afrikas vornehmen zu können, bedurfte es zweier Voraussetzungen: der Verfügbarkeit von Spritzen und Kanülen sowie der Verfügbarkeit von gerinnungshemmenden Mitteln. Beides lag mit Ende des Zweiten Weltkrieges vor. Diese Hypothese hat keine Probleme zu erklären, warum im Lebensraum der Schimpansen SIVcpz/HIV-1 bzw. im Lebensraum der Mangaben-Affen SIVsm/HIV-2 übertragen wurde. In Übereinstimmung mit ihr steht auch das Auftreten vieler verschiedener heterogener HIV als Gruppen und Subtypen. Es weist auf eine wiederholte Übertragung von verschiedenen SIVcpz und SIVsm auf den Menschen hin.

2. Hypothese: SIV-Übertragung nach Blutinokulation beim Ausweiden von Affen und Elimination der Pocken als Selektionsfaktor

Affen sind in den Regionen, in denen sie heimisch sind, immer vom Menschen gejagt und verzehrt worden (sog. bush meat). Verletzte Affen wehren sich durch beißen und kratzen. Auch beim Ausweiden von getöteten Affen können Hautverletzungen auftreten, über die es zur Übertragung des jeweiligen SIV auf den Jäger gekommen sein könnte. Die Viren könnten anschließend über Sexualverkehr (wie es heute auch für HIV der Fall ist) weitergegeben worden sein.

Diese Hypothese vermag zunächst nicht zu erklären, warum sich HIV nicht schon vor dem Zweiten Weltkrieg bzw. wesentlich früher in der menschlichen Population etabliert und ausgebreitet haben.

Dies wird jedoch durch eine weitere Annahme erklärt: Immuninkompetente Menschen können die Infektion mit dem Pockenvirus (Variolavirus) nur verzögert – wenn überhaupt – überwinden. Folglich ist anzunehmen, dass Personen, die eine SIV-Infektion trugen und dadurch immungeschwächt waren, innerhalb weniger Jahren dem Variolavirus erlagen, d. h. die von einem SIV-Infizierten induzierte Kleinendemie wurde durch das Pockenvirus immer wieder beendet. Mit der Ausrottung der Pocken in den 70er-Jahren des letzten Jahrhunderts ist dieser Selektionsfaktor entfallen. Erst danach konnte sich HIV epidemisch in der menschlichen Population verbreiten haben.

Ausblick

HIV ist nach allen vorliegenden Daten eine Zoonose [21], die in den 70er-Jahren des 20. Jahrhundert begonnen hat, epidemische Ausmaße anzunehmen. Die Erkenntnisse über den Ursprung von HIV legen die Annahme nahe, dass weitere, in Affen bereits seit langem vorliegende, aber noch nicht bekannte SIV in die menschliche Population übertragen werden könnten. Dies ist aber unwahrscheinlich, da ein solches Ereignis in der Vergangenheit schon hätte stattfinden müssen. Wenn jedoch Lentiviren von Affen weiter rekombinieren (wie in **Abb. 2** gezeigt), dann könnte ein neues, bisher noch nicht existierendes Virus entstehen, das sich in menschlichen Zellen gut vermehrt und pathogen ist [39]. Vor neuen rekombinanten SIV kann der Mensch nur geschützt werden, wenn der Übertragungsweg durch Affenblut unterbunden ist. Akzidentelle oder willentliche Inokulationen von Affenblut sind aber nicht zu verhindern. In diesem Zusammenhang muss auch betont werden, dass die Möglichkeit der Übertragung von Affenviren auf den Menschen ein starkes Argument gegen jegliche Form der Xenotransplantation von Organen bzw. Geweben nichthumaner Primaten ist.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. L. Gürtler

Loeffler-Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Universität Greifswald,
Luther Straße 6, 17487 Greifswald
E-Mail: guertler@uni-greifswald.de

Literatur

1. Baltimore D (1970) RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumor viruses. *Nature* 226:1209–1211
2. Temin HM, Mizutani S (1970) RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. *Nature* 226:1211–1213
3. a Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HW et al. (1981) Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previous healthy homosexual men. *N Engl J Med* 305:1425–1431. b. Robbins KE, Lemey P, Pybus OG et al. (2003) US human immunodeficiency virus type 1 epidemic: date of origin, population history, and characterization of early strains. *J Virol* 77:6359–6366
4. Saxinger WC, Levine PH, Dean AG et al. (1985) Evidence for exposure to HTLV-III in Uganda before 1973. *Science* 227:1036–1038
5. Sher R, Antunes S, Reid B, Falcke H (1987) Seroepidemiology of human immunodeficiency virus in Africa from 1970 to 1974. *N Engl J Med* 371:450–451
6. Nahmias AJ, Weiss J, Yao X et al. (1986) Evidence for human infection with HTLV-III/LAV like virus in Central Africa 1959. *Lancet* 1279–1280
7. Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ et al. (1998) An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature* 391:594–597
8. Denis F, Gershy-Damet GM, Lhuillier M et al. (1987) Prevalence of human T-lymphotropic retrovirus type III (HIV) and type IV in Ivory Coast. *Lancet* 408–411
9. a Robertson DL, Anderson JP, Bradac JA et al. (2000) HIV-1 nomenclature proposal. *Science* 288:55–56. b. Kuiken C, Foley B, Freed F et al. (2002) HIV Sequence Compendium. Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, pp 2–23
10. Peeters M, Kane CT, Nkengasong JN (2003) Genetic diversity of HIV in Africa: impact on diagnosis, treatment, vaccine development and trials. *AIDS* 17:2547–2560
11. Simon F, Mauclele P, Roques P et al. (1998) Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nature Med* 4:1032–1037
12. De Leys RB, Vanderborgh B, vanden Haesevelde M et al. (1990) Isolation and partial characterization of an unusual human immunodeficiency retrovirus from two persons of West-Central African origin. *J Virol* 64:1207–1216
13. Gürtler LG, Hauser PH, Eberle J et al. (1994) A new subtype of human immunodeficiency virus type 1 (MVP-5180) from Cameroon. *J Virol* 68:1581–1585
14. Vanden Haesevelde M, Decourt JL, Leys RJ et al. (1994) Genomic cloning and complete sequence analysis of a highly divergent African immunodeficiency virus isolate. *J Virol* 68:1586–1596
15. Zekeng L, Gürtler L, Afane Z E et al. (1994) Prevalence of HIV-1 subtype O in Cameroon: preliminary results. *AIDS* 8:1626–1628
16. Simon F, Ly TD, Baillou-Beaufils A et al. (1994) Sensitivity of screening kits for anti-HIV-1 subtype O antibodies. *AIDS* 8:1628–1629
17. Takehisa J, Zekeng L, Ido E et al. (1999) Human immunodeficiency virus type 1 intergroup (M/O) recombination in Cameroon. *J Virol* 73:6810–6820
18. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F et al. (1986) Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 233:343–346
19. Yamaguchi J, Devare SG, Brennan CA (2000) Identification of a new HIV-2 subtype based on phylogenetic analysis of full-length genomic sequence. *AIDS Res Human Retroviruses* 16:925–930
20. Gao FL, Yue AT, White PG et al. (1992) Human infection by genetically diverse SIVsm-related HIV-2 in West Africa. *Nature* 358:495–499
21. Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM (2000) AIDS a zoonosis: scientific and public health implications. *Science*; 287:607–614
22. a Osmanov S, Pattou C, Walker N et al. (2002) Estimated global distribution and regional spread of HIV-1 genetic subtypes in the year 2000. *J Acquire Imm Def Syndrome* 29:184–190. b. McCutchan FE (2000) Understanding the genetic diversity of HIV-1. *AIDS* 14 [Suppl 3]: S31–S44
23. Peeters M, Honore C, Huet T et al. (1989) Isolation and partial characterization of an HIV-related virus occurring naturally in chimpanzees in Gabon. *AIDS* 3:625–630
24. Santiago ML, Lukasik M, Kamenya S et al. (2003) Foci of endemic simian immunodeficiency virus infection in wild-living eastern chimpanzees (*Pan troglodytes schweinfurthii*). *J Virol* 77:7545–7562
25. Bailes E, Gao F, Bibollet-Ruche F et al. (2003) Hybrid origin of SIV in chimpanzees. *Science* 300:1713
26. Jin MJ, Hui H, Robertson DL et al. (1994) Mosaic genomic structure of simian immunodeficiency virus from West African green monkeys. *EMBO J* 13:2935–2947
27. Deloko-Dongmo YB (2002) Complete nucleic acid sequence of a simian immunodeficiency virus from drill monkey (*Mandrillus leucophaeus*) and partial sequence from mandrill (*Mandrillus sphinx*), red-capped mangabey (*Cercocebus torquatus*) and chimpanzee (*Pan troglodytes*) from Cameroon. Thesis. Ludwig-Maximilian-Universität, München
28. Courgnaud V, Salemi M, Pourrut X et al. (2002) Characterization of a novel simian immunodeficiency virus with a vpu gene from greater spot-nosed monkeys (*Cercopithecus nictitans*) provides new insight into simian/human immunodeficiency virus phylogeny. *J Virol* 76:8298–8309
29. Barlow KL, Oluwafemi A, Clewley JP (2003) Characterization of a novel simian immunodeficiency virus (SIVmon NG1) genome sequence from a Mona monkey (*Cercopithecus mona*). *J Virol* 77:6879–6888
30. Courgnaud V, Formenty P, Akoua-Koffi C et al. (2003) Partial molecular characterization of two simian immunodeficiency viruses (SIV) from African Clobids: SIVwrc from western red colobus (*Ptilocolobus badius*) and SIVolc from olive colobus (*Procolobus verus*). *J Virol* 77:744–748
31. Jin MJ, Rogers J, Phillips-Conroy JE et al. (1994) Infection of a yellow baboon with simian immunodeficiency virus from African Green Monkeys: evidence for cross-species transmission in the wild. *J Virol* 68:8454–8460
32. Stremmler M, Owens CM, Perron MJ et al. (2004) The cytoplasmic body component TRIM5 restricts HIV-1 infection in old world monkeys. *Nature* 427:848–853
33. Chen Z, Telfier P, Gettie A et al. (1996) Genetic characterization of a new West African simian immunodeficiency virus SIVsm: geographic clustering of house-hold derived SIV strains with human immunodeficiency virus type 2 subtypes and genetically diverse viruses from a single feral sooty mangabey troop. *J Virol* 70:3617–3627
34. Hirsch VM, Campbell BJ, Bailes E et al. (1999) Characterization of a novel simian immunodeficiency virus (SIV) from l'Hoest monkeys (*Cercopithecus l'hoesti*): implications for the origins of SIV mnd and other primate lentiviruses. *J Virol* 73:1036–1045
35. Peeters M, Courgnaud V (2002) Overview of primate lentiviruses and their evolution in non-human primates in Africa. In: Kuiken C, Foley B, Freed F et al. (eds) HIV sequence compendium. Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, pp 2–23
36. Hirsch VM, Dapolito G, Johnson PR et al. (1995) Induction of AIDS by simian immunodeficiency virus from an African green monkey: species-specific variation in pathogenicity correlates with the extent of in vivo replication. *J Virol* 69:955–967
37. Gürtler LG, Zekeng L, Tsague JM et al. (1996) HIV-1 subtype O: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and perspectives of the evolution of HIV. In: Schwarz TF, Siegl G (eds) Imported virus infections. *Arch Virol Suppl* 11: S195–S202
38. Kashamura A (1973) Famille, sexualité et culture. Edition Payot, Paris, p 137
39. Peeters M, Courgnaud V, Abela B et al. (2002) Risk to human health from a plethora of simian immunodeficiency viruses in primate bushmeat. *Emerg Infect Dis* 8:451–457
40. Kimura M (1983) The neutral theory of molecular evolution. Cambridge University Press, Cambridge
41. Saitou N, Nei M (1987) The neighbor joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol Biol Evol* 4:406–425