

EL VIH, NOU GENS QUE HAN CANVIAT LA BIOLOGIA I EL MÓN

MARTA CURRIU, BONAVENTURA CLOTET I JULIÀ BLANCO

Institut de Recerca de la Sida-Caixa, IrsiCaixa-HIVACAT, Institut de Recerca en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP), Hospital Germans Trias i Pujol

Adreça per a la correspondència: Julià Blanco. IrsiCaixa/IGTP, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Tel.: 934 656 374.
Adreça electrònica: jblanco@irsicaixa.es.

RESUM

El virus de la immunodeficiència humana (VIH), el retrovirus causant de la síndrome d'immunodeficiència adquirida o sida, ha representat un dels principals reptes científics en els darrers anys i ha demostrat la capacitat de resposta de la ciència als problemes de la societat. Tant és així que en els trenta anys d'història d'aquesta malaltia hem aconseguit que la sida, que va ocupar ràpidament el centre d'atenció mediàtica, hagi estat oblidada gairebé a la mateixa velocitat en els països desenvolupats. De fet, només dos anys després de la descripció dels primers casos de sida se'n va identificar l'agent etiològic, el VIH, i uns anys més tard arribaren els primers fàrmacs, que no van aconseguir una plena eficàcia fins a mitjans dels anys noranta. En aquest article revisarem el camí recorregut en el coneixement del VIH, i com aquest coneixement ha impactat en el camp de la virologia, la immunologia i la medicina. També recollirem el gran repte que encara queda pendent, l'eradicació del virus i de la malaltia, que aconseguirem només amb el desenvolupament d'una vacuna eficaç. Aquest gran objectiu ens ha de permetre evitar que la sida continuï sent una malaltia mortal per a milions de persones en els països no desenvolupats.

Paraules clau: retrovirologia, malaltia infecciosa, immunodeficiència, antiretrovíric, vacuna.

HIV, NINE GENES THAT CHANGED THE BIOLOGY AND THE WORLD

SUMMARY

The Human Immunodeficiency virus (HIV), the retrovirus that causes the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) has been one of the major scientific challenges over the last years and has demonstrated how science may respond to human needs. Indeed, in

most developed countries, 30 years after its description, AIDS has been rapidly forgotten although it was the most famous disease. Only two years were needed to identify the etiologic agent of AIDS, the HIV, and only some years after, the first line of antiviral drugs was available, although they were not completely efficient to block HIV replication in vivo until middle 90's. We will summarize the pathway towards the knowledge of HIV and how HIV research has shed light to several fields, such as virology, immunology and medicine. We will also recapitulate the big remaining challenges, namely the eradication of the virus and the disease, which probably rely in the development of a protective vaccine. This big goal will be the best tool to stop the mortal effects of AIDS in millions of people living in developing countries.

Key words: retrovirology, infectious disease, immunodeficiency, antiretroviral, vaccine.

LA RETROVIROLOGIA I EL VIH EN TRES PREMIS NOBEL

L'enorme impacte social i econòmic de la infecció pel VIH va ser el revulsiu d'un esforç científic sense precedents que va dotar la recerca en retrovirologia d'un nombre important de recursos, i ha permès l'expansió d'aquest camp en els últims anys. Les aportacions de l'estudi del VIH no s'han restringit a la retrovirologia sinó que han impactat terrenys com la medicina (teràpia gènica), l'evolució (retrovirus endògens), la biologia cel·lular (replicació vírica), la immunologia (respostes innates i adaptatives) i, òbviament, la virologia i la microbiologia en general.

La definició del terme *retrovirus*, i per tant el naixement formal de la retrovirologia, data de l'any 1974 (Baltimore, 1975) i ha viscut un interès creixent fins als nostres dies. Però el camí fins a aquest punt no va ser fàcil, ja que la retrovirologia va haver de trencar dogmes sòlids de la biologia. Podríem situar el seu inici a finals del segle XIX i principis de segle XX amb el descobriment de diferents malalties animals transmissibles (Vallée i Carré, 1904) que avui sabem que són causades per retrovirus. És remarcable la identificació de Peyton Rous (premi Nobel de Medicina o Fisiologia el 1966) de la transmissibilitat de tumors i la defini-

ció dels virus de tumors o oncovirus (Rous, 1911), el paradigma dels quals va ser el virus del sarcoma de Rous (VSR). El treball continu amb aquests virus va permetre identificar l'RNA com el seu material genètic (Crawford i Crawford, 1961) i la sorprenent presència d'un intermediari de DNA que podia romandre integrat en les cèl·lules infectades (Sambrook *et al.*, 1968). La hipòtesi, quasi subversiva en aquell moment, que aquests virus tenien la capacitat de fer una còpia de DNA a partir del seu RNA i integrar-la a la cèl·lula infectada, va ser generada per Howard Temin i va prendre forma concreta amb la caracterització definitiva de l'activitat transcriptasa inversa establerta per David Baltimore (Baltimore, 1970). Aquests treballs van donar a Renato Dulbecco, Howard Temin i David Baltimore el Premi Nobel de Medicina o Fisiologia l'any 1975.

Aquests moments van significar grans salts qualitius en la biologia i van marcar la continuació del camí envers la retrovirologia humana. Així, l'any 1980 s'identificà el primer retrovirus en humans, el virus del limfoma de cèl·lules T en humans (VLTH), gràcies als treballs de Robert Gallo (Poiesz *et al.*, 1980). Poc després va irrompre l'actor que va posar la retrovirologia al centre de la recerca biomèdica, el virus de la immunodeficiència humana (VIH), descobert per

Luc Montagnier i Françoise Barré-Sinoussi el 1983 (Barré-Sinoussi *et al.*, 1983), per la qual cosa van ser guardonats amb el Premi Nobel l'any 2008.

L'APARICIÓ DE LA SIDA I EL DESCOBRIMENT DEL VIH. LES CASUALITATS NO EXISTEIXEN

L'any 1981 el Center for Disease Control (CDC) dels Estats Units va recollir el diagnòstic de cinc casos de pneumònies causades per *Pneumocystis carinii* (actualment *jiroveci*) en cinc joves de Los Angeles (Califòrnia) (Centers for Disease Control, 1981). Era un fet sorprenent, ja que es tractava de cinc homes aparentment sans i en canvi aquesta malaltia era poc freqüent i es considerava restringida a individus que presenten una forta immunodeficiència. A més, la mateixa institució va detectar també un increment en la incidència del sarcoma de Kaposi (Durack, 1981), la limfoadenopatia crònica (Centers for Disease Control, 1982) i posteriorment els limfomes no hodgkinians (Ziegler *et al.*, 1984) en el col·lectiu homosexual. Finalment, l'associació d'aquestes malalties amb un estat d'immunodeficiència de causa desconeguda (Siegal *et al.*, 1981) va portar a utilitzar per primera vegada el terme *síndrome d'immunodeficiència adquirida*, o sida.

Les proves que aquesta immunodeficiència era causada per un agent transmissible van portar els principals grups de retrovirologia, ja madurs en aquells moments, a avaluar la possible implicació d'un retrovirus en la malaltia. Tot i que la cursa entre els diferents grups va ser intensa i esquitxada de polèmiques atacades pels interessos científics i econòmics, l'equip francès de Luc Montagnier (Barré-Sinoussi *et al.*, 1983; Chermann *et al.*, 1983) es va avançar a Robert Gallo (Gallo *et al.*, 1983). Òbviament, el

descobriments de Luc Montagnier no hauria estat possible sense el treball previ de Robert Gallo, però finalment el reconeixement científic ha quedat merescudament a les seves mans. Malgrat això, els beneficis econòmics, convertits en assumpte d'estat per França i els Estats Units, van ser repartits entre ambdós grups en una llarga negociació.

Independentment de la polèmica associada al descobriment del VIH, el fet més rellevant és que només van passar dos anys entre la descripció dels primers casos d'una possible nova malaltia i la identificació del seu agent etiològic. Aviat va estar disponible un equip de detecció d'anticossos que va permetre quantificar l'elevada extensió de la pandèmia, estesa ja arreu del món. De fet, el primer cas de sida conegut a Catalunya data del 1981 mateix (Vilaseca, 1982). Malgrat que aquests èxits inicials i la recerca posterior van salvar moltes vides, més de 25 milions de persones han mort a causa de la infecció pel VIH, i ha constituït un dels principals problemes de salut pública a escala mundial (UNAIDS/OMS, 2010). A més, la pandèmia ha fet palesa la diferència existent entre els països desenvolupats i la resta del món. Actualment, s'estima que uns 34 milions de persones viuen infectades pel VIH a escala global. La regió subsahariana d'Àfrica continua sent la més afectada, ja que dels 34 milions globals, 22,5 (un 68 %) es concentren en aquesta zona, i a més és on es produeix un nombre més gran de noves infeccions (1,8 milions, un 69 %) i de morts atribuïbles a l'epidèmia (1,3 milions, un 72 %) segons estimacions fetes per l'OMS l'any 2009. Tot i que durant el període 2001-2009 es va observar, en termes generals, una tendència envers la disminució de la incidència de la infecció, fruit de les campanyes de prevenció i d'accés als antiretrovírics, en certs països d'Europa de l'Est o del centre d'Àsia la incidència conti-

nua augmentant. Durant l'any 2009 es van produir 2,6 milions de noves infeccions arreu del món, la gran majoria (97 %) en països de rendes baixes i mitjanes (UNAIDS/OMS, 2010).

Com la majoria de retrovirus, les principals vies de transmissió del VIH són el contacte sanguini i el sexual, que impacten de manera diferent en funció de la zona geogràfica. A l'Àsia i als països d'Europa de l'Est la transmissió es produeix més freqüentment entre usuaris de drogues injectables. A Amèrica del Nord i la resta d'Europa, en canvi, són les relacions homosexuals desprotegides el principal motiu de transmissió. I, finalment, a l'Àfrica subsahariana, on més del 60 % de persones que viuen infectades pel VIH són dones, la via principal de transmissió són les relacions heterosexuals sense protecció (UNAIDS/OMS, 2010).

EL CONEIXEMENT

El virus de la immunodeficiència humana (VIH). Un retrovirus més...

El virus de la immunodeficiència humana (VIH) és un retrovirus complex dins de la família *Retroviridae* pertanyent al gènere *Lentivirus*. Se'n coneixen dos tipus, el VIH-1 i el VIH-2, els quals, al seu torn, es divideixen en diversos grups i subtipus (Shapiro, 2011). El VIH-1 presenta una elevada patogenicitat i una àmplia distribució geogràfica, i és el principal causant de la pandèmia de sida a escala mundial. El VIH-2, en canvi, és menys patògen i la seva distribució geogràfica es concentra, principalment, en països de l'Àfrica occidental com Guinea Bissau o el Senegal. Ambdós tipus de VIH difereixen, a més, en l'organització del seu genoma i la seva relació filogenètica

amb altres lentivirus de primats (Shapiro, 2011).

Tot i que tant el VIH-1 com el VIH-2 es van descobrir fa menys de trenta anys —els anys 1983 (Barré-Sinoussi *et al.*, 1983) i 1986 (Clavel *et al.*, 1986), respectivament—, s'ha estimat que ambdós es van originar per zoonosi a principis del segle xx. Concretament, l'ancestre comú més recent per al VIH-1 s'ha situat a l'Àfrica central cap a l'any 1908 (rang 1884-1924); i per al VIH-2, s'estima que data de l'any 1932 (1906-1955) i es va originar a Guinea Bissau. Pel que fa a l'origen dels virus, sembla que el VIH-1 es va originar per transmissió del virus de la immunodeficiència de simis (VIScpz) des d'una subespècie particular de ximpanzés (*Pan troglodytes troglodytes*) als humans, i el VIH-2 per transmissió del SIVsm des d'una altra espècie de primats no humans, els mangabeis de collaret blanc, a l'Àfrica central i occidental, on eren molt freqüents la convivència, la caça i la ingesta d'aquestes espècies de primats no humans (Hahn *et al.*, 2000; Tebit i Arts, 2011).

El genoma del VIH-1, format per dues molècules de RNA de cadena senzilla i polaritat positiva d'unes 9,2 kb, codifica un total de nou gens, dels quals tres (*gag*, *pol* i *env*) originaran, respectivament, les proteïnes estructurals, els enzims vírics i les proteïnes de l'embolcall comunes a tots els virus de la família *Retroviridae* i que defineixen els retrovirus simples. Els sis gens restants (*vif*, *vpr*, *vpu*, *rev*, *tat* i *nef*) originaran les anomenades proteïnes reguladores o accessòries (vegeu la figura 1a i la taula 1), que distingeixen el VIH d'altres retrovirus. A més, a ambdós extrems del genoma víric trobem els LTR (de l'anglès *long terminal repeats*), els quals participen en la integració del DNA víric dins del genoma de la cèl·lula hoste i constitueixen llocs d'unió per a factors de transcripció cel·lulars que regulen l'expressió gènica.

TAULA 1. Els productes dels diferents gens del VIH

Gen	Precursor	Proteïnes madures	Funció	Referència
<i>gag</i>	P55 Gag	Matriu MAp17	Estructural, recobreix la membrana interna del virus	Erickson-Viitanen <i>et al.</i> , 1989
		Càpsida Cap24	Estructural. Forma la càpsida vírica que conté el material genètic	
		Nucleocàpsida NCp7	Estructural. Recobreix l'interior de la càpsida.	
		Proteïnes menors (p6, p2 i p1)		
<i>pol</i>	Glicoproteïna d'embolcall gp120	Proteasa PR o p10	Processament de gag i pol. Maduració vírica	Schneider i Kent, 1988
		Transcriptasa inversa TI o p55 i p61	Conversió de l'RNA víric en DNA de doble cadena	Cheng <i>et al.</i> , 1987
Integrasa IN o p31		Integració del DNA víric al genoma cel·lular	Engelman <i>et al.</i> , 1991	
<i>env</i>		Glicoproteïna de superfície gp120	Unió virus-cèl·lula. Interacció amb CD4	Wyatt i Sodroski, 1998
<i>tat</i>	Glicoproteïna transmembrana gp41	Glicoproteïna transmembrana gp41	Fusió de membranes vírica i cel·lular	Romani <i>et al.</i> , 2010
		Tat	Activació de la transcripció vírica	
<i>rev</i>		Rev	Sortida dels RNA vírics del nucli	Miller <i>et al.</i> , 2000
<i>nef</i>		Nef	Internalització de CD4 i MHC.	Schwartz <i>et al.</i> , 1996
<i>vpu</i>		Vpu	Bloqueig de teterina	Schubert <i>et al.</i> , 1998
<i>vpr</i>		Vpr	Acció sobre el cicle cel·lular	Kogan i Rappaport, 2011
<i>vif</i>		Vif	Bloqueig d'APOBEC3G	Malim i Bieniasz, 2012

El gens principals (*gag*, *pol* i *env*) codifiquen un precursor poliproteic que donarà lloc a les diferents proteïnes madures. Els gens accessoris (*tat*, *rev*, *nef*, *vpu*, *vpr* i *vif*) codifiquen proteïnes amb funcions específiques en el cicle víric. Les funcions de les diferents proteïnes es descriuen breument.

Morfològicament, el VIH s'ajusta a la definició clàssica dels retrovirus. Els virions madurs del VIH-1 tenen una morfologia aproximadament esfèrica i un diàmetre de 145 ± 25 nm (Briggs *et al.*, 2003). A la seva part més externa trobem l'embolcall víric, una bicapa lipídica originària de la cèl·lula hoste, de la qual sobresurten formant espícules les glicoproteïnes de l'embolcall (Env,

de l'anglès *envelope*). A la part interna de l'embolcall es troba la matriu formada per la proteïna MAp17, la qual forma una cavitat on s'acomoda la càpsida vírica. Aquesta càpsida de forma troncocònica (Briggs *et al.*, 2003) està formada per la proteïna CAp24 i conté dins el seu interior el genoma víric, els enzims vírics proteasa (PR), transcriptasa inversa (TI) i integrasa (IN), i les pro-

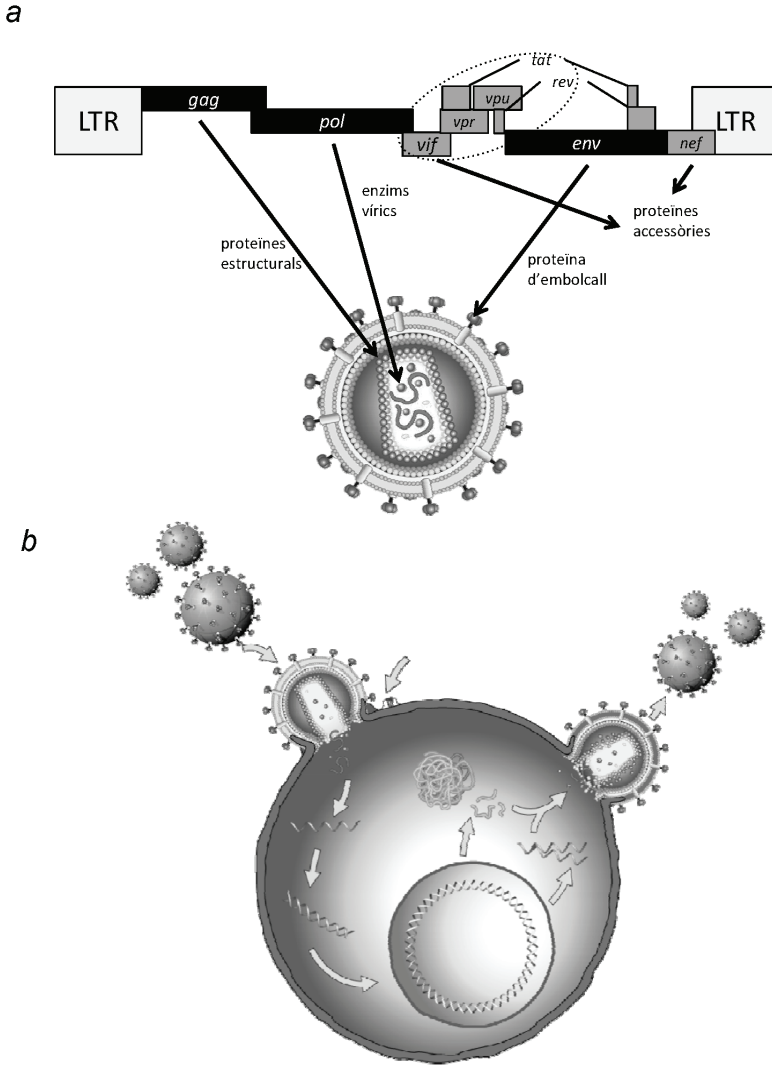


FIGURA 1. Estructura i cicle vital del VIH. *a*) Esquema del genoma i l'estructura del VIH-1. Els gens principals (*gag*, *pol* i *env*, en negre) i accessoris (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* i *vpu*, en gris) es distribueixen en les tres pautes de lectura del genoma (indicades pels diferents nivells) i estan flanquejats pels *long terminal repeats* o LTR. Els gens principals codifiquen les proteïnes estructurals, enzimàtiques i d'embolcall que formaran la partícula vírica, esquematitzada en la part inferior. *b*) El cicle de replicació del VIH en una cèl·lula T CD4 s'inicia per la fusió de les membranes vírica i cel·lular, l'alliberament de l'RNA al citoplasma i la retrotranscripció a una doble cadena de DNA. Un cop al nucli el DNA necessita integrar-se en el genoma de la cèl·lula diàna per poder ser transcrit. Els diferents productes de transcripció permetran l'assemblatge de les proteïnes estructurals, accessorïes i l'RNA genòmic per formar una partícula vírica immadura que serà processada per la proteasa vírica per general virus madurs infecciosos. Una col·lecció completa de material gràfic es pot trobar a la pàgina web de divulgació d'IrsiCaixa (www.irsicaixa.es).

teïnes accessòries Vif, Vpr i Nef. El genoma víric, a més, està embolcallat per una estructura anomenada *nucleocàpsida* formada per la proteïna NC7.

El cicle vital del VIH-1, que es troba il·lustrat a la figura 1b, segueix l'esquema general dels retrovirus, format per una fase primerenca (compresa entre l'entrada del virus a la cèl·lula i la integració del provirus) i una fase tardana (compresa entre la transcripció dels gens vírics i la formació dels nous virions). El procés d'entrada del virus a la cèl·lula diana (principalment limfòcits T CD4⁺ i en menys mesura macròfags i cèl·lules dendrítiques) s'inicia per la unió d'alta afinitat entre gp120 i la molècula CD4, que actua com a receptor, i un receptor de quimiocines (generalment CCR5 o CXCR4) que actua com a coreceptor (Wyatt i Sodroski, 1998). Aquestes unions provoquen la inserció d'una regió altament hidrofòbica de gp41 (anomenada *pèptid de fusió*) a la membrana de la cèl·lula diana (Wyatt i Sodroski, 1998), es fusiona la membrana cel·lular i la del viriò i s'allibera la càpsida vírica a l'interior del citoplasma cel·lular, on es produeix la desencapsidació i l'alliberació del material genètic i de diverses proteïnes víriques.

Un cop s'ha produït la desencapsidació, la TI del viriò procedeix a la síntesi de DNA de doble cadena. En primer lloc se sintetitza una cadena de DNA utilitzant com a motlle l'RNA víric, i es forma un híbrid DNA/ RNA. Posteriorment l'RNA és degradat per l'activitat RNAsaH de la TI i finalment se sintetitza la cadena de DNA complementària (Peliska i Benkovic, 1992; Starnes i Cheng, 1989). Un cop finalitzada la transcripció inversa, el DNA s'inclou en un complex proteic, anomenat *complex de preintegració*, que és transportat fins a l'interior del nucli cel·lular. Tot seguit, la IN vírica catalitza el procés d'integració que culmina amb la unió covalent del DNA víric i el DNA cel·lular (Engelman *et al.*, 1991). Un cop in-

tegrat, el material genètic del virus (anomenat *provirus*) pot romandre en estat latent durant un període de temps de durada variable.

La transcripció del DNA províric depèn de la maquinària de transcripció de la cèl·lula hoste, com l'RNA-polimerasa II, però està regulada per les proteïnes víriques Tat i Rev amb l'ajuda de nombrosos factors de transcripció cel·lulars presents en les cèl·lules activades (Romani *et al.*, 2010). L'RNA obtingut és processat mitjançant un procés de tall i unió (en anglès *splicing*) que origina diferents transcrits vírics: molècules de RNA senceres, molècules resultants d'un sol procés de tall i unió i molècules en què aquest procés ha succeït diverses vegades. Aquests últims transcrits són transportats al citoplasma a través de mecanismes cel·lulars, mentre que Rev dirigeix el transport dels transcrits que han patit un o cap procés de tall i unió (Miller *et al.*, 2000). Posteriorment tindrà lloc, al citoplasma cel·lular, el procés de traducció als diferents precursors de les proteïnes víriques. Aquests precursors de Gag i Gag/Pol són transportats cap a la membrana plasmàtica, on es produirà l'assemblatge juntament amb dues molècules senceres de l'RNA víric per formar el nou viriò. El procés de gemmació de les noves partícules víriques immadures es dona en aquelles regions de la membrana plasmàtica on s'expressen les proteïnes de l'embolcall. Durant la gemmació, la nova partícula vírica incorpora a la seva superfície tant les glicoproteïnes de l'embolcall com proteïnes cel·lulars que li facilitaran la infecció posterior d'una nova cèl·lula (Wyatt i Sodroski, 1998). Finalment, la PR indueix la proteòlisi dels precursors de les proteïnes codificades pels gens *gag* i *pol*, provoca canvis morfològics al viriò i forma les partícules víriques madures que adquireixen la capacitat d'iniciar un nou cicle de replicació.

El VIH... més que un retrovirus?

Quina diferència entre el VIH i els altres retrovirus ha permès al VIH disseminar-se de manera devastadora entre la població humana? Probablement, la resposta a aquesta pregunta l'hem de buscar, entre d'altres, en tres particularitats destacables del VIH com són la seva variabilitat, les seves cèl·lules diana i les seves proteïnes accessòries.

La variabilitat del VIH és molt superior a la d'altres virus i és determinada per una TI propensa a cometre errors de transcripció i que fa viure el VIH en el llindar de l'eficiència biològica, però que li confereix una enorme capacitat d'adaptació. La TI comet un error cada 2.000-5.000 nucleòtids a causa de la seva manca d'activitat correctora. Aquesta taxa d'error se situa entre les més elevades de les diferents polimerases conegudes. Considerant que la TI catalitza el pas de RNA a DNA així com la síntesi de la segona còpia del DNA, es poden incorporar entre 5 i 10 errors en cada cicle de replicació (Basavapathruni i Anderson, 2007). Tot això, en un context en què es poden produir uns 10^{10} virions per dia, provoca que el concepte de quasiespècie, definit pel conjunt de seqüències diferents que constitueixen una població vírica, sigui paradigmàtic en el cas del VIH (Briones i Domingo, 2008), i li ofereix una plasticitat capaç de superar la pressió farmacològica o immunitària amb relativa facilitat (Domingo *et al.*, 1997).

Un altre fet important és la relació del VIH amb les cèl·lules T CD4⁺. EL VIH, com els seus ancestres de primats, està perfectament adaptat a la replicació en cèl·lules limfoides, les quals li proporcionen una mobilitat addicional (Murooka, 2012) i li permeten aprofitar les estructures sinàptiques del sistema immunitari per a una disseminació eficient (Izquierdo-Useros *et al.*, 2010; Puigdomènech *et al.*, 2009). A més, a

diferència d'altres retrovirus, la replicació vírica produeix la destrucció de les cèl·lules diana. Sabem que les cèl·lules T CD4⁺ infectades tenen una vida mitjana curta a causa dels efectes citopàtics directes de la replicació del VIH (Varbanov *et al.*, 2006), però el nombre de cèl·lules infectades en un individu, una per cada 10^3 - 10^4 cèl·lules CD4⁺ en infecció aguda (Wood *et al.*, 1993), és notablement inferior al nombre de cèl·lules T CD4⁺ que desapareix durant la infecció. Per tant, el VIH no repercuteix tan sols sobre les cèl·lules T CD4⁺ infectades, sinó que afecta també la població de cèl·lules T CD4⁺ no infectades per un mecanisme de lisi per proximitat (Blanco *et al.*, 2004; McCune, 2001). De fet, en teixit limfoide l'apoptosi es produeix principalment en les cèl·lules T CD4⁺ que no estan infectades (Finkel *et al.*, 1995) que moren a causa de l'estat d'hiperactivació immunitària, de l'activitat lítica de les cèl·lules CTL, NK i macròfags o del dany progressiu dels òrgans limfoides primaris i secundaris (Douek *et al.*, 2009). Una característica addicional que presenten les cèl·lules T CD4⁺ és la seva capacitat d'expansió i contracció. Aquest fet permet al virus replicar-se de manera enormement eficient en cèl·lules activades i alhora mantenir-se en estat latent, és a dir, integrat en el genoma sense transcriure's, en les cèl·lules en repòs.

Finalment, és destacable el paper de les proteïnes reguladores en el context de la infecciositat i citopaticitat vírica. De fet, aquestes proteïnes han representat una veritable caixa de sorpreses per als retroviròlegs. La seves funcions augmenten la infecciositat de les partícules víriques, però els seus mecanismes han romàs foscos fins fa pocs anys. Ara sabem que a més de les múltiples accions de Vpu i Nef, que modulen el trànsit intracel·lular de la molècula CD4 i del complex d'histocompatibilitat principal de classe I i n'afavoreixen la degradació (Schubert *et al.*, 1998; Schwartz *et al.*, 1996), o

de Vpr, que indueix la parada del cicle cel·lular (Kogan i Rappaport, 2011), les proteïnes reguladores tenen com a missió el bloqueig de tot un armament cel·lular destinat al control de les infeccions víriques o els retrovirus endògens. Així, noves molècules com la teterina, Trim5a, APOBEC3G o SAMHD1 han adquirit una nova rellevància en el funcionament cel·lular (Malim i Bieniasz, 2012; Schubert *et al.*, 1998; Schwartz *et al.*, 1996) i han permès establir un cens exhaustiu de les diferents peces que participen en la batalla molecular que es lliura a l'interior d'una cèl·lula infectada.

Història natural de la infecció pel VIH

El nostre coneixement molecular del VIH ens ha ajudat a entendre la història natural de la infecció (vegeu la figura 2a), que és un punt d'intensa recerca, per les seves implicacions en l'optimització de la teràpia i el desenvolupament de vacunes. La primoinfecció pel VIH dona lloc a una fase aguda en la qual el virus es dissemina principalment pel teixit limfoide associat a l'intestí (en anglès, *gut-associated lymphoid tissue*, GALT), els ganglis limfàtics i altres teixits com el sistema nerviós. La disseminació del virus és ràpida, destrueix la majoria de limfòcits intestinals i estableix el reservori víric, el conjunt de cèl·lules que porten integrat el genoma víric sense expressar-lo, el qual ja no podrà ser eradicat (Blankson *et al.*, 2002). De totes maneres, l'individu infectat roman asimptomàtic, excepte en alguns casos en els quals s'observa l'anomenat síndrome retrovíric agut, que sol tenir una duració d'una a dues setmanes, i es caracteritza per febre, letargia, astènia o faringitis, entre d'altres símptomes. Durant aquesta fase hi ha una gran replicació vírica, i s'arriba a un punt màxim després de 21-28 dies postinfecció, i la càrrega vírica (CV) i la

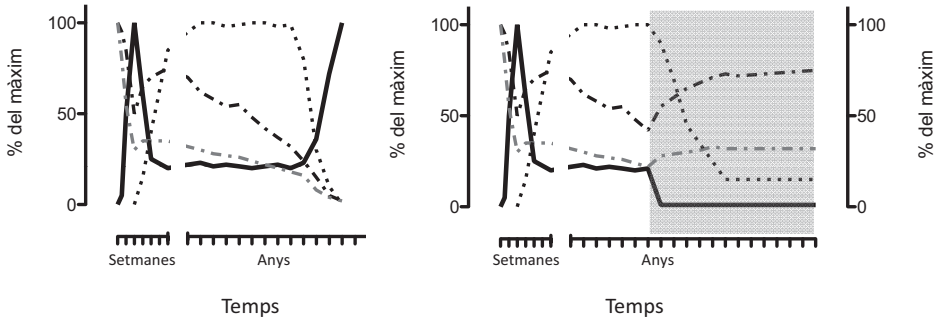
proporció de limfòcits T CD4⁺ infectats són molt elevades. Concomitantment es produeix una marcada davallada en el nombre de cèl·lules T CD4⁺ circulants. Posteriorment, es genera la resposta immunitària específica en forma d'anticossos contra quasi totes les proteïnes reguladores i estructurals del virus, procés anomenat *seroconversió*, i també de l'expansió clonal dels limfòcits T CD8⁺ específics per al VIH amb activitat citotòxica (vegeu la figura 2a). Aquesta resposta immunitària provoca una dràstica davallada de la CV i de la proporció de limfòcits T CD4⁺ infectats així com la recuperació parcial del nombre de cèl·lules T CD4⁺. S'estableix, doncs, un punt d'equilibri entre el virus i el sistema immunitari que donarà pas a la fase crònica.

Durant la fase crònica, que té una duració de diversos anys en funció de l'individu, la replicació vírica persisteix però a nivells baixos, ja que és parcialment controlada per la forta resposta immunitària generada. Principalment la replicació vírica es duu a terme als òrgans limfoides, on la CV és entre 10 i 100.000 vegades superior a la present en plasma. Aquesta fase es caracteritza també per una latència clínica, ja que la majoria dels pacients romanen asimptomàtics. Tot i això, no es tracta d'una fase estàtica, ja que la contínua estimulació antigènica i la destrucció/re població de cèl·lules T CD4⁺ resulta en un esgotament de la capacitat de regeneració del sistema immunitari, el qual acabarà perdent la seva capacitat de control de la replicació del VIH. Així entrem en la fase crítica o sida, en què l'activitat replicativa del virus s'incrementa notablement, gràcies a la pèrdua de pressió immunitària, de manera que la CV circulant i la CV dels òrgans limfoides s'igualen i es produeix una forta depleció de limfòcits T CD4⁺ circulants en sang perifèrica. Clínicament es fa palesa la greu alteració de l'estat general del pacient, amb l'aparició

d'infeccions oportunistes i altres manifestacions com poden ser alteracions del sistema nerviós central, caquèxia, fallada renal

o, eventualment, la mort (vegeu la figura 2a). Durant els primers anys de la pandèmia, aquest va ser un ineludible final per a

a



b

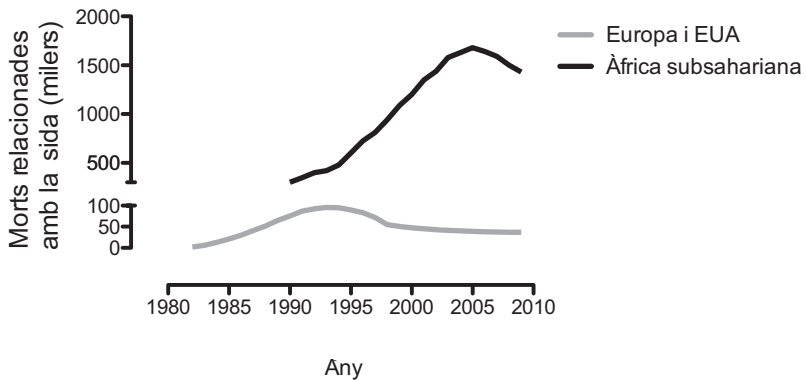


FIGURA 2. Impacte individual i global de la infecció pel VIH i efecte del TARGA. a) Representació del curs de la infecció pel VIH on es mostra el nivell de virèmia plasmàtica (línia contínua negra), el recompte de cèl·lules T CD4⁺ en sang perifèrica (línia discontinua gris) o en GALT (línia discontinua negra) i la resposta immunitària (línia puntejada). El curs natural de la infecció es descriu en el panell esquerre, mentre que l'efecte de la introducció del TARGA (àrea ombrejada) es descriu en el panell dret. b) Impacte del VIH en la mortalitat en els països desenvolupats (Europa i els Estats Units, línia gris) i a l'Àfrica subsahariana (línia negra). L'efecte de la introducció del TARGA el 1995 és clar en la mortalitat per sida en els països desenvolupats.

moltes persones, fins que la recerca en nous tractaments va permetre el desenvolupament d'una teràpia eficaç contra el VIH.

L'APLICACIÓ DEL CONEIXEMENT

El tractament de la infecció per VIH

La recerca de fàrmacs actius contra el VIH comença immediatament després de l'associació amb la sida. Els retroviròlegs van revisar els arxius d'antiretrovírics que s'havien desenvolupat fins aquell moment contra altres retrovirus, bàsicament anàlegs de nucleòsids actius contra la TI. El primer fàrmac aprovat contra el VIH va ser l'azidotimidina (AZT), que s'havia provat contra algunes variants del virus de la leucèmia murina (Ostertag *et al.*, 1974). Malgrat la seva activitat *in vitro* i el seu efecte beneficiós a curt termini *in vivo*, ràpidament es va comprovar que no tenia activitat suficient per controlar el VIH a llarg termini, ja que la capacitat d'adaptació del virus el feia ràpidament resistent al fàrmac. Nous inhibidors de la TI van aparèixer ben aviat, però presentaven les mateixes limitacions. No va ser fins a mitjans dels anys noranta, amb la introducció dels inhibidors de la proteasa, que va canviar l'estratègia del tractament antiretrovíric. La combinació de diferents fàrmacs, coneguda com a TARGA (tractament antiretrovíric de gran activitat, o HAART per les seves sigles en anglès) redueix la CV a nivells indetectables i permet una recuperació (parcial) de les cèl·lules T CD4 circulants, tot i que no recupera els nivells d'aquestes cèl·lules en GALT (vegeu la figura 2a). Aquest efecte va aconseguir canviar el curs natural de la infecció, va reduir dràsticament la mortalitat i va augmentar de manera significativa l'esperança de vida dels individus infectats; almenys, nova-

ment, en els països desenvolupats (vegeu la figura 2b).

En poc menys de vint anys, hem arribat a disposar de més de vint antiretrovírics amb els quals es poden establir pautes combinades d'alta activitat. Els antiretrovírics s'agrupen en diferents famílies segons les dianes que utilitzen per inhibir la infecció: ITIAN (inhibidors de la TI anàlegs de nucleòsids), ITINAN (inhibidors de la TI no anàlegs), IP (inhibidors de la PR), inhibidors de la fusió, inhibidors de la IN i inhibidors de l'entrada o antagonistes del CCR5 (Broder, 2010).

Tot i la seva gran efectivitat, el TARGA no està exempt de problemes. Necessita una administració permanent, ja que les interrupcions del tractament acaben amb un rebrot víric que empitjora l'evolució de la malaltia. A més hi ha un risc de manca d'adherència al tractament que indueix l'aparició de virus multiresistents amb el fracàs conseqüent en el control del VIH i la manca d'alternatives terapèutiques, agreujat per la toxicitat del tractament antiretrovíric a llarg termini pel que fa al risc cardiovascular i lipodistrofia. Un últim factor important és l'elevat cost del tractament antiretrovíric (fins a uns 10.000 €/any), amb un augment constant que en qüestiona la sostenibilitat a llarg termini fins i tot en països desenvolupats. Però la principal limitació del TARGA és que només és actiu contra els virus que es repliquen activament i és incapaç d'actuar sobre el reservori víric. Així aconsegueix reduir el nivell de virus circulant però no el virus integrat en cèl·lules latentment infectades, les quals desapareixen en funció de la seva vida mitjana. De fet, els models actuals suggereixen que un tractament òptim continuat durant tota la vida seria insuficient perquè aquesta lenta desaparició del reservori fos total (Blankson *et al.*, 2002). Finalment, hem de recordar que el tractament és només accessible de mane-

ra generalitzada als països desenvolupats, és a dir, a una proporció excessivament petita del total d'afectats.

L'eradicació. El gran repte pendent

Considerant les limitacions del TARGA, el pobre impacte de les polítiques de prevenció i les dimensions socials, econòmiques i de salut global que la sida encara té avui dia, el desenvolupament d'estratègies d'eradicació del virus és crucial i ha reunit nous esforços en els últims anys. Aquestes estratègies impliquen, si seguim la història de les malalties infeccioses com la verola o la pòlio, el desenvolupament d'una vacuna eficaç, però també la recerca de l'eliminació completa del reservori víric en els individus infectats. Tanmateix, el VIH presenta una variabilitat que ha impossibilitat fins al moment el primer objectiu, i el nostre coneixement de la latència vírica és encara limitat per assolir-ne el segon. Ambdós objectius representen dos dels principals reptes en termes de dimensions científiques i econòmiques als quals la comunitat científica s'ha hagut d'enfrontar mai. Malgrat això, tenim a favor tota la tasca feta; per tant, el camí ja és obert i la direcció sembla clara.

La recerca d'una vacuna contra el VIH ha viscut paral·lela al desenvolupament de nous fàrmacs, però amb una trajectòria sense èxits, marcada per la manca d'un model de protecció natural i, per tant, de bons marcadors de protecció. Les aproximacions inicials van demostrar la dificultat de generar anticossos neutralitzants o protectors contra l'Env, la principal diana de la resposta humoral contra el VIH (Wyatt i Sodroski, 1998) probablement a causa de la seva capacitat immunosupressora. A més, en els casos en què s'aconseguien, fins i tot en humans, els anticossos generats bloquejaven el virus utilitzat com a immunogen però en

cap cas no presentaven una activitat àmplia contra les diferents variants víriques circulants en la població infectada (Belshe *et al.*, 1994). De nou, el problema de la variabilitat es va fer evident de manera immediata.

Aquest fet, i els progressos en la caracterització de la resposta immunitària en individus infectats que apuntaven a un paper preponderant de la resposta cel·lular en el control de la replicació del VIH *in vivo* (Kiepiela *et al.*, 2007), van donar pas a una etapa en la qual la recerca de la vacuna contra el VIH estava dominada pel disseny d'immunògens i vectors capaços de generar aquest tipus de resposta. Aquesta etapa va finalitzar de manera sobtada amb l'estudi STEP, un dels grans estudis de vacunes contra el VIH en humans (tres mil voluntaris), que va haver de ser aturat prematurament, ja que una anàlisi intermèdia va demostrar més sensibilitat a la infecció en els individus vacunats que en el grup placebo (Pantaleo, 2008).

Després d'aquest fracàs, la balança es va tornar a decantar cap a l'anàlisi de la resposta humoral, sobretot després de la publicació de les dades d'un segon gran estudi de vacuna combinada, inductora d'immunitat humoral i cel·lular amb setze mil voluntaris que va demostrar un baix però significatiu nivell de protecció (34 %) correlacionat amb la presència d'anticossos contra Env (Alter i Moody, 2010). Així, en els últims anys hem viscut un esclat de nous epítops involucrats en la protecció contra la infecció, de mecanismes de neutralització del virus per anticossos, de dissenys de proteïnes que poden ser utilitzades com a immunògens (Koff, 2012), o de noves tecnologies per immunitzar individus en absència del que podem anomenar vacunació clàssica, com és el cas de la vacunació passiva, que utilitza cèl·lules musculars com a productores d'anticossos mitjançant teràpia gènica i permet evitar el problema fins ara no resolt de

la generació d'una resposta humoral protectora mitjançada per cèl·lules B (Balazs *et al.*, 2012). Tots aquests avenços amb els nous dissenys d'immunògens i vectors millorats per generar una resposta cel·lular han de ser assajats en els propers anys.

Hem de recordar que la complexitat del problema és enorme i requereix un esforç científic i econòmic de proporcions inabastables per a un laboratori o centre de recerca. La constatació de la necessitat d'un abordatge conjunt a escala internacional ha donat lloc a una iniciativa col·laborativa anomenada Global HIV Vaccine Enterprise, que garanteix un equilibri entre els interessos científics, econòmics i el dret de l'accés a la vacuna per a la població dels països no desenvolupats (Klausner *et al.*, 2003). En paral·lel, altres iniciatives globals amb l'objectiu d'eradicar la infecció del VIH han anat prenent forma (Deeks *et al.*, 2012). Tenim, per tant, les eines científiques i organitzatives que ofereixen una perspectiva optimista per al futur més proper.

AGRAÏMENTS

IrsiCaixa és una fundació privada sense ànim de lucre finançada pel Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya i la Fundació La Caixa. La tasca de recerca és també possible gràcies a Gala contra la Sida 2011 i «Les nostres cançons contra la sida 2012».

El programa HIVACAT, participat per IrsiCaixa i l'Hospital Clínic, té el suport del Departament d'Economia i Coneixement i el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, la Fundació La Caixa, la Fundació Clínic i els Laboratoris Esteve.

BIBLIOGRAFIA

- ALTER, G.; MOODY, M. A. (2010). «The humoral response to HIV-1: new insights, renewed focus». *J. Infect. Dis.*, 202 (supl. 2): S315-S322.
- BALAZS, A. B.; CHEN, J.; HONG, C. M.; RAO, D. S.; YANG, L.; BALTIMORE, D. (2012). «Antibody-based protection against HIV infection by vectored immunoprophylaxis». *Nature*, 481: 81-84.
- BALTIMORE, D. (1970). «RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses». *Nature*, 226: 1209-1211.
- BALTIMORE, D. (1975). «Tumor viruses: 1974». *Cold. Spring. Harb. Symp. Quant. Biol.*, 39: 1187-1200.
- BARRÉ-SINOSSI, F. [et al.] (1983). «Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)». *Science*, 220: 868-871.
- BASAVAPATHRUNI, A.; ANDERSON, K. S. (2007). «Reverse transcription of the HIV-1 pandemic». *FASEB J.*, 21: 3795-3808.
- BELSHE, R. B.; GRAHAM, B. S.; KEEFER, M. C.; GORSE, G. J.; WRIGHT, P.; DOLIN, R.; MATTHEWS, T.; WEINHOLD, K.; BOLOGNESI, D. P.; SPOSTO, R. (1994). «Neutralizing antibodies to HIV-1 in seronegative volunteers immunized with recombinant gp120 from the MN strain of HIV-1. NIAID AIDS Vaccine Clinical Trials Network». *JAMA*, 272: 475-480.
- BLANCO, J.; BARRETINA, J.; CLOTET, B.; ESTÉ, J. A. (2004). «R5 HIV gp120-mediated cellular contacts induce the death of single CCR5-expressing CD4 T cells by a gp41-dependent mechanism». *J. Leukoc. Biol.*, 76: 804-811.
- BLANKSON, J. N.; PERSAUD, D.; SILICIANO, R. F. (2002). «The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection». *Annu. Rev. Med.*, 53: 557-593.
- BRIGGS, J. A. G.; WILK, T.; WELKER, R.; KRÄUSSLICH, H. G.; FULLER, S. D. (2003). «Structural organization of authentic, mature HIV-1 virions and cores». *EMBO J.*, 22: 1707-1715.
- BRIONES, C.; DOMINGO, E. (2008). «Minority report: hidden memory genomes in HIV-1 quaspecies and possible clinical implications». *AIDS Rev.*, 10: 93-109.
- BRODER, S. (2010). «The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic». *Antiviral Res.*, 85: 1-18.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC) (1981). «Pneumocystis pneumonia—Los Angeles». *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 30: 250-252.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC) (1982). «Persistent, generalized lymphadenopathy among homo-

- sexual males». *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 31: 249-251.
- CHENG, Y. C.; DUTSCHMAN, G. E.; BASTOW, K. F.; SARGADHARAN, M. G.; TING, R. Y. (1987). «Human immunodeficiency virus reverse transcriptase. General properties and its interactions with nucleoside triphosphate analogs». *J. Biol. Chem.*, 262: 2187-2189.
- CHERMANN, J. C.; BARRÉ-SINOUSI, F.; DAUGUET, C.; BRUN-VEZINET, F.; ROUZIUX, C.; ROZENBAUM, W.; MONTAGNIER, L. (1983). «Isolation of a new retrovirus in a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome». *Antibiot. Chemother.*, 32: 48-53.
- CLAVEL, F.; GUÉTARD, D.; BRUN-VÉZINET, F.; CHAMARET, S.; REY, M. A.; SANTOS-FERREIRA, M. O.; LAURENT, A. G.; DAUGUET, C.; KATLAMA, C.; ROUZIUX, C. (1986). «Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS». *Science*, 233: 343-346.
- CRAWFORD, L. V.; CRAWFORD, E. M. (1961). «The properties of Rous sarcoma virus purified by density gradient centrifugation». *Virology*, 13: 227-232.
- DEEKS, S. G. [et al.] (2012). «Towards an HIV cure: a global scientific strategy». *Nat. Rev. Immunol.*, 12: 607-614.
- DOMINGO, E.; MENÉNDEZ-ARIAS, L.; QUIÑONES-MATEU, M. E.; HOLGUÍN, A.; GUTIÉRREZ-RIVAS, M.; MARTÍNEZ, M. A.; QUER, J.; NOVELLA, I. S.; HOLLAND, J. J. (1997). «Viral quasispecies and the problem of vaccine-escape and drug-resistant mutants». *Prog. Drug Res.*, 48: 99-128.
- DOUEK, D. C.; ROEDERER, M.; KOUP, R. A. (2009). «Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS». *Annu. Rev. Med.*, 60: 471-484.
- DURACK, D. T. (1981). «Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma in homosexual men». *N. Engl. J. Med.*, 305: 1465-1467.
- ENGELMAN, A.; MIZUUCHI, K.; CRAIGIE, R. (1991). «HIV-1 DNA integration: mechanism of viral DNA cleavage and DNA strand transfer». *Cell*, 67: 1211-1221.
- ERICKSON-VIITANEN, S.; MANFREDI, J.; VIITANEN, P.; TRIBE, D. E.; TRITCH, R.; HUTCHISON, C. A.; LOEB, D. D.; SWANSTROM, R. (1989). «Cleavage of HIV-1 gag polyprotein synthesized in vitro: sequential cleavage by the viral protease». *AIDS Res. Hum. Retroviruses.*, 5: 577-591.
- FINKEL, T. H.; TUDOR-WILLIAMS, G.; BANDA, N. K.; COTTON, M. F.; CURIEL, T.; MONKS, C.; BABA, T. W.; RUPRECHT, R. M.; KUPFER, A. (1995). «Apoptosis occurs predominantly in bystander cells and not in productively infected cells of HIV- and SIV-infected lymph nodes». *Nat. Med.*, 1: 129-134.
- GALLO, R. C. [et al.] (1983). «Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS)». *Science*, 220: 865-867.
- HAHN, B. H.; SHAW, G. M.; COCK, K. M. de; SHARP, P. M. (2000). «AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications». *Science*, 287: 607-614.
- IZQUIERDO-USEROS, N.; NARANJO-GÓMEZ, M.; ERKIZIA, I.; PUERTAS, M. C.; BORRÁS, F. E.; BLANCO, J.; MARTINEZ-PICADO, J. (2010). «HIV and mature dendritic cells: Trojan exosomes riding the Trojan horse?». *PLoS Pathog.*, 6: e1000740.
- KIEPIELA, P. [et al.] (2007). «CD8+ T-cell responses to different HIV proteins have discordant associations with viral load». *Nat. Med.*, 13: 46-53.
- KLAUSNER, R. D. [et al.] (2003). «Medicine. The need for a global HIV vaccine enterprise». *Science*, 300: 2036-2039.
- KOFF, W. C. (2012). «HIV vaccine development: challenges and opportunities towards solving the HIV vaccine-neutralizing antibody problem». *Vaccine*, 30: 4310-4315.
- KOGAN, M.; RAPPAPORT, J. (2011). «HIV-1 accessory protein Vpr: relevance in the pathogenesis of HIV and potential for therapeutic intervention». *Retrovirology*, 8: 25.
- VILASECA, J.; ARNAU, J. M.; BACARDI, R.; MIERAS, C.; SERRANO, A.; NAVARRO, C. (1982) «Kaposi's sarcoma and toxoplasma gondii brain abscess in a Spanish homosexual». *Lancet*, 319: 572.
- McCUNE, J. M. (2001). «The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease». *Nature*, 410: 974-979.
- MALIM, M. H.; BIENIASZ, P. D. (2012). «HIV restriction factors and mechanisms of evasion». *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2: a006940.
- MILLER, R. J.; CAIRNS, J. S.; BRIDGES, S.; SARVER, N. (2000). «Human immunodeficiency virus and AIDS: insights from animal lentiviruses». *J. Virol.*, 74: 7187-7195.
- MUROOKA, T. T.; DERUAZ, M.; MARANGONI, F.; VRBANAC, V. D.; SEUNG, E.; ANDRIAN, U. H. von; TAGER, A. M.; LUSTER, A. D.; MEMPEL, T. R. (2012) «HIV-infected T cells are migratory vehicles for viral dissemination». *Nature*, 490: 283-287.
- OSTERTAG, W.; ROESLER, G.; KRIEG, C. J.; KIND, J.; COLE, T.; CROZIER, T.; GAEDICKE, G.; STEINHEIDER, G.; KLUGE, N.; DUBE, S. (1974). «Induction of endogenous virus and of thymidine kinase by bromodeoxyuridine in cell cultures transformed by Friend virus». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 71: 4980-4985.
- PANTALEO, G. (2008). «HIV-1 T-cell vaccines: evaluating the next step». *Lancet Infect. Dis.*, 8: 82-83.
- PELISKA, J. A.; BENKOVIC, S. J. (1992). «Mechanism of DNA strand transfer reactions catalyzed by HIV-1 reverse transcriptase». *Science*, 258: 1112-1118.
- POIESZ, B. J.; RUSCETTI, F. W.; GAZDAR, A. F.; BUNN, P. A.; MINNA, J. D.; GALLO, R. C. (1980). «Detection and isolation of type C retrovirus particles from

- fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77: 7415-7419.
- PUIGDOMÈNECH, I.; MASSANELLA, M.; CABRERA, C.; CLOTTET, B.; BLANCO, J. (2009). «On the steps of cell-to-cell HIV transmission between CD4 T cells». *Retrovirology*, 6: 89.
- ROMANI, B.; ENGELBRECHT, S.; GLASHOFF, R. H. (2010). «Functions of Tat: the versatile protein of human immunodeficiency virus type 1». *J. Gen. Virol.*, 91: 1-12.
- ROUS, P. (1911). «A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells». *J. Exp. Med.*, 13: 397-411.
- SAMBROOK, J.; WESTPHAL, H.; SRINIVASAN, P. R.; DULBECCO, R. (1968). «The integrated state of viral DNA in SV40-transformed cells». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 60: 1288-1295.
- SCHNEIDER, J.; KENT, S. B. (1988). «Enzymatic activity of a synthetic 99 residue protein corresponding to the putative HIV-1 protease». *Cell*, 54: 363-368.
- SCHUBERT, U.; ANTÓN, L. C.; BACÍK, I.; COX, J. H.; BOUR, S.; BENNINK, J. R.; ORLOWSKI, M.; STREBEL, K.; YEWDELL, J. W. (1998). «CD4 glycoprotein degradation induced by human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein requires the function of proteasomes and the ubiquitin-conjugating pathway». *J. Virol.*, 72: 2280-2288.
- SCHWARTZ, O.; MARÉCHAL, V.; LE GALL, S.; LEMONNIER, F.; HEARD, J. M. (1996). «Endocytosis of major histocompatibility complex class I molecules is induced by the HIV-1 Nef protein». *Nat. Med.*, 2: 338-342.
- SHAPIRO, S. (2011). «HIV sequence compendium 2011» [en línia]. <http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/COMPENDIUM/2011compendium.html>.
- SEGAL, F. P.; LOPEZ, C.; HAMMER, G. S.; BROWN, A. E.; KORNFELD, S. J.; GOLD, J.; HASSETT, J.; HIRSCHMAN, S. Z.; CUNNINGHAM-RUNDLES, C.; ADELSBERG, B. R. (1981). «Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions». *N. Engl. J. Med.*, 305: 1439-1444.
- STARNES, M. C.; CHENG, Y. C. (1989). «Human immunodeficiency virus reverse transcriptase-associated RNase H activity». *J. Biol. Chem.*, 264: 7073-7077.
- TEBIT, D. M.; ARTS, E. J. (2011). «Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease». *Lancet Infect. Dis.*, 11: 45-56.
- UNAIDS/OMS (2010). «Report on the global AIDS Epidemic 2010». *Report on the global AIDS Epidemic 2010*. http://www.unaids.org/globalreport/global_report.htm.
- VALLÉE, H.; CARRÉ, H. (1904). «Sur la nature infectieuse de l'anémie du cheval». *Comp. Rend. Acad. Sci.*, 139: 331-333.
- VARBANOV, M.; ESPERT, L.; BIARD-PIECHACZYK, M. (2006). «Mechanisms of CD4 T-cell depletion triggered by HIV-1 viral proteins». *AIDS Rev.*, 8: 221-236.
- WOOD, R.; DONG, H.; KATZENSTEIN, D. A.; MERIGAN, T. C. (1993). «Quantification and comparison of HIV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells and isolated CD4+ T cells». *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, 6: 237-240.
- WYATT, R.; SODROSKI, J. (1998). «The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens». *Science*, 280: 1884-1888.
- ZIEGLER, J. L.; BECKSTEAD, J. A.; VOLBERDING, P. A.; ABRAMS, D. I.; LEVINE, A. M.; LUKES, R. J.; GILL, P. S.; BURKES, R. L.; MEYER, P. R.; METROKA, C. E. (1984). «Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome». *N. Engl. J. Med.*, 311: 565-570.

SOBRE ELS AUTORS

Marta Curriu és llicenciada en biologia humana per la Universitat Pompeu Fabra (2007) i doctora en immunologia per la Universitat Autònoma de Barcelona (2012). Ha centrat la seva tesi doctoral en els mecanismes de destrucció de les cèl·lules CD4 pel VIH-1 en el Grup de Virologia i Immunologia Cel·lular de l'Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa. Específicament ha contribuït a descriure nous mecanismes citopàtics associats a la glicoproteïna d'embolcall en els quals participen les cèl·lules NK.

Bonaventura Clotet, MD, PHD, és responsable de la Unitat de VIH i director de l'Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona i codirector del projecte HIVACAT, un programa de recerca pioner per al desenvolupament de la investigació de vacunes contra el VIH a Catalunya. Llicenciat en medicina i cirurgia per la Universitat Autònoma de Barcelona el 1976 i doctor el 1981 per les seves investigacions

sobre marcadors per malalties del teixit connectiu. Des de 1979 és professor associat de la Facultat de Medicina de la UAB. Ha publicat més de cinc-cents treballs científics internacionals de prestigi, nombrosos capítols, llibres i guies de retrovirologia clínica i és revisor de les principals revistes del camp. És codirector de la revista *AIDS Cyber Journal*, integrada en el marc del programa de formació mèdica continuada sobre la sida a través d'Internet. El doctor Clotet va ser nomenat *co-chair* del *Track B* del Congrés Mundial de la Sida a Barcelona l'any 2002, és membre del Governing Council de l'IAS i organitzador del proper congrés AIDS Vaccine de 2013.

Julia Blanco és el responsable del Grup de Virologia i Immunologia Cel·lular de l'Institut de Recerca de la Sida i investigador de l'IGTP. És llicenciat en ciències químiques per la UB (1989) i doctor en ciències químiques (bioquímica, 1994) per la mateixa universitat amb un treball sobre el metabolisme purínic renal. La seva etapa postdoctoral al Departament SIDA-Retrovirus de l'Institut Pasteur a París li va servir per entrar en el terreny del VIH, on s'ha especialitzat en els aspectes immunitaris de la infecció, específicament en els mecanismes de destrucció de cèl·lules CD4 i en la resposta humoral contra la glicoproteïna de l'embolcall víric. És professor associat de la UAB, autor de més de vuitanta publicacions científiques, membre de l'IAS i del consell editorial de diferents revistes internacionals.