PROYECTOS FINANCIADOS POR FIPSE EN CONVOCATORIAS DE AYUDAS A PROYECTOS VIH/SIDA

1999-2010

FIPSE

FUNDACIÓN PARA LA INNOVACIÓN Y LA PROSPECTIVA EN SALUD EN ESPAÑA

GOBIERNO DE ESPAÑA · MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD · Instituto de Salud Carlos III

abbvie · janssen · MSD · GILEAD · SANOFI

Elaborado por:

FIPSE FUNDACIÓN PARA LA INNOVACIÓN Y LA PROSPECTIVA EN SALUD EN ESPAÑA

vih

Índice

1 INTRODUCCIÓN 5
2. I CONVOCATORIA 1999 7
Área Básica 7
Área Clínica 11
Área Epidemiológica 17
Área Social 21
3. II CONVOCATORIA 2000 23
Área Básica 23
Área Clínica 26
Área Epidemiológica 33
Área Social 35
4. III CONVOCATORIA 2001 36
Área Básica 36
Área Clínica 39
Área Epidemiológica 42
Área Social 44
5. IV CONVOCATORIA 2002 47
Área Básica 47
Área Clínica 55
Área Epidemiológica 56
Área Social 59
6. V CONVOCATORIA 2003 60
Área Básica 60
Área Clínica 63
Área Epidemiológica 66
Área Social 68
7. VI CONVOCATORIA 2005 69
Área Básica 69
Área Clínica 74
Área Epidemiológica 76
Área Social 79

8. VII CONVOCATORIA 2006 80
Área Básica 80
Área Clínica 91
Área Epidemiológica 95
Área Social 96
9. VIII CONVOCATORIA 2007 98
Área Básica 98
Área Clínica 103
Área Epidemiológica 108
Área Social 112
10. IX CONVOCATORIA 2008 114
Área Básica 114
Área Clínica 121
Área Epidemiológica 122
Área Social 125
11. X CONVOCATORIA 2009 127
Área Básica 127
Área Clínica 132
Área Epidemiológica 135
Área Social 136
12. XI CONVOCATORIA 2010 137
Área Básica 137
Área Clínica 139
Área Epidemiológica 143
Área Social 147

1 INTRODUCCIÓN

La actividad principal de la Fundación para la Investigación y la Prevención del Sida en España (FIPSE), desde su creación y hasta 2013, ha girado alrededor de la promoción y el fortalecimiento de la capacidad investigadora en VIH/sida en nuestro país, objetivo que se ha plasmado en la financiación de once convocatorias de ayudas a proyectos de investigación.

La primera, publicada en 1999, supuso un antes y un después en la financiación de la investigación en VIH/sida en España, ya que desde entonces la Fundación se consolidó como la primera agencia de apoyo a la investigación sobre esta epidemia, aportando más de 25 millones de euros para intentar avanzar en la solución de los principales problemas de salud causados por la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, su tratamiento y la prevención de la enfermedad. En total se han financiado 268 proyectos de investigación liderados por más de 160 investigadores principales.

De esta forma FIPSE, centrada en ayudar a la comunidad científica a conocer los aspectos de la epidemia, estableció en sus convocatorias anuales una serie de áreas y temas considerados como relevantes por la propia Fundación. Ello no implicaba la exclusión de posibles propuestas de investigación que pudiesen no estar dentro de los temas enunciados de forma explícita, pero sí se establecían una serie de prioridades en las cuatro áreas siguientes: Básica, Clínica, Epidemiológica y de prevención y Económica y social.

Los proyectos de investigación básica, que han concentrado más de un tercio de los proyectos aprobados (el 37,3% del total), ha permitido avanzar en el amplio campo de la respuesta inmune, la investigación básica sobre posibles nuevas dianas terapéuticas, de fenómenos moleculares subyacentes a aproximaciones novedosas de variadas estrategias terapéuticas e incluso o la investigación en vacunas frente al VIH.

Cabe mencionar el esfuerzo que FIPSE ha realizado desde sus inicios de aproximación a los centros dedicados principalmente a la investigación básica, como el Centro Nacional de Biotecnología o el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, por ejemplo, con el objetivo de favorecer la traslación de la investigación básica a los centros asistenciales.

Ello permitió, entre otros, realizar un acercamiento del conocimiento de las técnicas de la biología molecular a estos centros asistenciales, facilitando la aplicabilidad de las técnicas más avanzadas a la práctica clínica; así, un número considerable de centros sanitarios comenzaron a realizar de forma rutinaria secuenciación genética para la detección de resistencias a los pacientes con tratamientos antirretrovirales, y se abordaron estudios sobre los efectos secundarios graves de los antirretrovirales.

Por otra parte, proyectos sobre peculiaridades de la evolución clínica, virológica e inmunológica, sobre las respuestas discordantes, la identificación de factores pronósticos, los aspectos específicos de afectación de órganos o sistemas… fueron también abordados con financiación de la Fundación. Estos proyectos de investigación clínica han representado el 32,5% del total, el 22,0% en el caso de los proyectos aprobados en el área de epidemiología y prevención y del 6,0% en el área económica y social.

Las convocatorias se realizaron en régimen de concurrencia competitiva para promover la investigación en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, centros de investigación, universidades y organizaciones no gubernamentales. Podían presentar proyectos en calidad de investigador principal los profesionales con capacidad investigadora de instituciones sanitarias, universidades y organismos públicos de investigación, dependientes de la Administración General del Estado, de Comunidades y Ciudades Autónomas o de Corporaciones Locales y de organizaciones no gubernamentales y de otros centros públicos o privados, siempre que no tuvieran finalidad lucrativa.

Los proyectos podían ser de un año o plurianuales, con un máximo de tres años, y las convocatorias se publicitaban, fundamentalmente, a través de comunicados oficiales, en medios de comunicación generalistas, en la prensa especializada y a través de los nuevos canales de comunicación utilizando las tecnologías de la información y de las telecomunicaciones, como las páginas web de los centros públicos de investigación, la de FIPSE, y comunicaciones directas a los investigadores vía correo electrónico.

La evaluación de los proyectos se realizó por expertos independientes. Las conclusiones de esta evaluación, plasmadas en informes individuales sobre la calidad científica y tecnológica de las propuestas recibidas, fueron sometidas a la Comisión Delegada de FIPSE, como órgano responsable de elaborar la propuesta de resolución de los proyectos aceptados, en el marco de la disponibilidad financiera aprobada anualmente por el Patronato. La concesión definitiva se realizaba mediante resolución del Presidente de la Fundación a propuesta de la Comisión Delegada y era comunicada a los investigadores y organismos solicitantes. Los proyectos fueron valorados de acuerdo con los siguientes criterios:

a) La calidad científico-técnica y metodológica, así como la magnitud del proyecto. Los estudios multicéntricos en los que participaban varias CCAA eren especialmente valorados.
b) La relevancia científica y socio-sanitaria, valorándose positivamente la aplicación directa de los resultados a los problemas de salud pública y asistenciales que la epidemia de infección por VIH/sida representa.
c) La viabilidad de la propuesta, incluyendo la adecuación y capacidad del grupo de investigación para el cumplimiento de las actividades previstas, la existencia de un responsable del diseño y análisis del proyecto, así como el rigor en el planteamiento y la planificación temporal apropiada de las actividades propuestas.
d) Las consideraciones éticas del proyecto.
e) La adecuación de los recursos financieros a los objetivos que se proponían.

A continuación se presentan los proyectos aprobados por FIPSE desde 1999, año en el que se lanzó la primera convocatoria de ayudas. Desde entonces, y hasta 2010, se convocaron de forma consecutiva 11 ediciones del programa, sólo suspendida en 2004 como consecuencia de la revisión integral que se hizo del propio programa, para relanzarlo posteriormente en 2005 con la VI edición de la convocatoria. Para cada uno de los proyectos se ofrece el título, el investigador principal, un breve resumen y las palabras clave. La información se muestra estructurada por convocatoria y área de investigación, de forma cronológica en el tiempo.

2. I CONVOCATORIA 1999

En la primera convocatoria el interés se centró, dentro del área básica, en proyectos relacionados con el estudio de las resistencias del VIH a los antirretrovirales, la incidencia y prevalencia de resistencias a los distintos fármacos y los estudios comparados sobre métodos de detección de resistencias fenotípicas frentes a genotípicas.

Por su parte, en el área de investigación clínica destacaron los estudios de eficacia terapéutica y las diversas modalidades de tratamiento antirretroviral de rescate tras fracasos previos, así como los efectos secundarios a los antirretrovirales como la lipodistrofia y las alteraciones metabólicas.

Se pusieron en marcha estudios prospectivos de seguimiento para conocer la evolución de la epidemia en la infancia, la evaluación de predictores de riesgo asociados a VIH/sida y la informatización del seguimiento clínico-epidemiológico de la infección.

Área Básica

TÍTULO: Construcción de vectores y líneas celulares para la determinación de resistencia fenotipica a antiretrovirales en la infección por el VIH.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: José Alcamí Pertejo

RESUMEN: El objetivo global del proyecto persigue desarrollar sistemas que permitan una caracterización rápida de resistencias fenotípicas frente a antiretrovirales en pacientes infectados por el VIH utilizando dos estrategias diferentes: 1. Mejorar las técnicas de aislamiento viral en cultivo y generar líneas celulares diana de tropismo ampliado (con expresión estable de las moléculas CD4, CXCR4 y CCR5, receptores del VIH) y portadoras de genes marcadores (Luciferasa y GFP) bajo el control del LTR del VIH. 2. Desarrollar y optimizar las técnicas de transcomplementación viral. Para mejorar estos sistemas generaremos mediante distintas estrategias virus deletados en el gen Pol de los fragmentos Trancriptasa Inversa y Proteasa e introduciremos en los mismos genes indicadores (luciferasa/Luc, fosfatasa alcalina/PLAP y proteína verde/GFP) que permitan aumentar la sensibilidad de las técnicas de detección y disminuir el tiempo de cultivo. Utilizando los sistemas generados correlacionaremos los resultados obtenidos en los ensayos fenotípicos con las secuencias obtenidas del gen pol y con las técnicas de recombinación viral actualmente desarrolladas. Para validar los sistemas generados utilizaremos cepas virales de referencia con resistencias documentadas a antiretrovirales y aislados de pacientes con fracaso terapéutico y resistencia a distintos tratamientos. Este proyecto está coordinado con el del Dr.Benito J.Regueiro del Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela.

PALABRAS CLAVE: Resistencias fenotípicas, HIV, tropismo, vectores provirales.

TÍTULO: Epidemiología molecular de la coinfección por Leishmania/VIH.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Jorge Alvar

RESUMEN: La epidemiología molecular de las leishmaniasis se ha basado en la caracterización isoenzimática, técnica fenotípica muy aceptada pero con limitaciones evidentes cuando se pretende hacer el seguimiento molecular de una población de Leishmania concreta, o se quiere estudiar la variabilidad intraespecie. Por ello, se hace necesario buscar nuevas herramientas de caracterización genotípica. Hasta la fecha, el poder discriminatorio del análisis de los espaciadores intergénicos del ADNr sólo es capaz de diferenciar entre especies y el estudio del cariotipo lo hace hasta el grado de individuo, por lo que no son técnicas útiles desde el punto de vista epidemiológico. El objetivo es desarrollar un marcador-traza ("molecular tracking") que permita un mejor conocimiento de la epidemiología molecular de L. infantum basado en la amplificación del ADN del kinetoplasto (ADNk) y digestiones enzimáticas (PCR+RFLP) y diferenciar y evaluar entre recidivas y reinfecciones en enfermos coinfectados por Leishmania-VIH, definir cambios genotípicos como consecuencia de la presión farmacológica durante el tratamiento y determinar si estas modificaciones están relacionadas con la aparición de resistencias, determinar la validez temporal de una herramienta molecular basada en ADNk, aplicar la técnica al estudio de cepas procedentes de humanos, jeringuillas, perros y flebotomos, para esclarecer la existencia de un ciclo de transmisión antroponótico coexistiendo con el ciclo zoonótico descrito hasta ahora y establecer las relaciones filogenéticas dentro de los genotipos de Leíshmania ínfantum, su correlación con los zimodemas cutáneos/viscerales, y su distribución geográfica.

PALABRAS CLAVE: Leíshmania infantum, kDKA, PCR, polimorfismo, genético, epidemiología molecular.

TÍTULO: Un modelo de infección crónica por VIH en animal pequeño: El ratón quimérico hu-NOD/scid.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Antonio Bernad Miana

RESUMEN: El objetivo de este proyecto es crear un modelo simple no quirúrgico de infección crónica por VIH en quimeras hematopoyéticas humano murinas NOD/scid. Nos basamos en la capacidad de estos animales para injertar de por vida con células troncales hematopoyéticas humanas; en la capacidad de estas células para diferenciarse en el microambiente de la médula ósea de los NOD/scid/ en células CD4+, CCR5+, CXCR4+ de estirpe macrofágica, y en que estas células se pueden infectar in vitro con cepas R5 y X4 de VIH-1. Se infectaran estos animales con VIH-1 y se comprobará la existencia de infección primaria mediante medida de la carga y aislamiento viral. Estos animales quiméricos tendrán las siguientes ventajas respecto a otros modelos animales: El virus VIH se replicara en células humanas; el modelo no necesita de cirugía; la fuente de células hematopoyéticas será sangre de cordón umbilical que es abundante, de origen no fetal y se obtiene de placentas desechadas; una vez que se ha producido el injerto hematopoyético este se mantiene durante la vida del animal como una fuente de células CD4+ que mantendrán una infección crónica; la médula ósea del animal es accesible de manera repetida por biopsia. Este modelo de infección crónica servirá para

monitorizar la infección por VIH a largo plazo; para ensayar estrategias de inhibición de VIH, como combinaciones de fármacos antivirales y para estudios de vacunación.

PALABRAS CLAVE: NOD/scid, HIV, Bone Marrow Transplantafion.

TÍTULO: Estudio de la recuperación del sistema inmune mediante interrupciones intermitentes del tratamiento antirretroviral en pacientes VIH + (AUTOVAC).

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Bonaventura Clotet

RESUMEN: En el presente proyecto se incluye dos poblaciones de pacientes VIH+. Población 1: pacientes que están recibiendo cualquier régimen terapéutico altamente activo (HAART) y que han conseguido y mantenido valores de carga viral de < 5 copias/ml (al menos 4 determinaciones de carga viral de < 5 copias/ml separadas cada una de ellas durante un período de 6 meses). El objetivo en esta población es: a) mejorar el grado de recuperación de la respuesta inmune; b) reducir el ADN viral integrado; y c) analizar la reducción de la carga viral en otros compartimentos (líquido cefalorraquídeo, ganglio, semen). Población: pacientes VIH-1+ con una relación CD4/CD8 >1 mantenida durante al menos 1 año y valores de carga viral en plasma <20 copias/ml mantenidos durante al menos 2 años. El objetivo principal de esta población de estudio es conseguir un aumento o mejora de la respuesta especifica de las células T permitiendo así el control de la replicación viral en ausencia de terapia antirretroviral durante períodos cortos. También se analizará si existe una reducción progresiva, tras interrupciones intermitentes del TARV, de la cinética replicativa del virus a través de una mejora de la respuesta inmune. Se compararán los aumentos de la carga viral observados en el tercer y cuarto ciclos con los primeros ciclos. Finalmente se identificarán que marcadores basales, antes de iniciar los ciclos de interrupción del tratamiento, así como, antes de que el paciente iniciara tratamiento antirretroviral, predicen un aumento en la capacidad de respuesta inmune (respuesta proliferatíva y respuesta CTL especifica): CD4 basales, carga viral basal antes del inicio del TARV, tiempo de infección por el VIH, etc.

PALABRAS CLAVE: VIH, sistema inmune, proliferación celular, Ki 67+, carga viral ultra-ultra sensible, carga proviral, resistencias, interrupción del tratamiento antirretroviral, HAART.

TÍTULO: Evolución del VIH-1 en pacientes que reciben terapia antirretroviral altamente potente. Orientaciones para la implantación de terapias para el mantenimiento de cargas virales bajas.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Esteban Domingo

RESUMEN: La variabilidad genética del virus de la inmunodeficiencia humana es uno de los obstáculos más importantes para el control del SIDA, debido a la selección de virus con sensibilidad disminuida a inhibidores antirretrovirales. Se han descrito numerosas mutaciones en la retrotranscriptasa y proteasa víricas asociadas a la pérdida de sensibilidad a inhíbidores. Mediante terapias combinadas agresivas (HAART) se han logrado descensos notables de carga viral, a veces a niveles indetectables, por períodos prolongados de tiempo. No es bien conocido: i) si en estos casos

existe una replicación viral residual que permite la selección de virus mutantes con alguna resistencia a los inhibidores empleados, a pesar de que la carga viral en el plasma sea indetectable, ni ii) el repertorio de mutaciones que aisladamente o en combinación se relacionan con la disminución de eficacia de la terapia antiviral agresiva. Ambas preguntas son relevantes para las decisiones de posibles cambios de tratamiento y para el mantenimiento sostenido de cargas virales bajas. Este proyecto requiere un abordaje coordinado entre investigadores clínicos y virólogos para dar respuestas estadísticamente sólidas a las preguntas planteadas.

PALABRAS CLAVE: virus de la inmunodeficiencia humana; retrotranscriptasa; proteasa; resistencias; carga viral; variabilidad genética; mutaciones.

TÍTULO: Utilidad de la determinación de resistencias a los fármacos antirretrovirales mediante secuenciación genómica, en la elección de un tratamiento de rescate en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que han fracasado uno o varios tratamientos de combinación.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: J.M. Gatell

RESUMEN: El objetivo es determinar si la elección del tratamiento de rescate basado en el conocimiento de las mutaciones que se asocian con resistencia a los fármacos antirretrovirales (resistencia genotípica), tiene algún efecto beneficioso sobre la respuesta virológica en los pacientes con uno o varios fracasos terapéuticos. Es un estudio multicéntrico, nacional, aleatorizado, simple ciego, controlado, de cohortes, prospectivo. Se incluirán en el estudio 160 pacientes, varones y mujeres adultos con la infección por el HIV en los que fracasan a uno o varios regímenes distintos de cualquiera de las combinaciones actualmente recomendadas.

PALABRAS CLAVE: Vacuna neumocóccica polisacárida, Infección por VIH.

TÍTULO: Resistencias primarias del VIH a los antirretrovirales.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Antonio Guerrero Espejo

RESUMEN: El análisis de la prevalencia en España de las resistencias a los inhibidores de la transcriptasa inversa (análogos a los nucleosidos y no análogos) así como de los inhibidores de la proteasa permitiría establecer recomendaciones sobre los tratamientos iniciales. Los estudios de secuenciación detectan mutaciones, no incluidas hasta el momento en documentos de consenso sobre resistencia, cuyo significado de resistencia fenotípica no está caro. El objetivo es conocer el espectro de resistencias (R) primarias genotípicas a los antirretrovirales (AR) en España (y valorar la correlación de la resistencia genotípica cuando se detecten con la fenotípica). Se procederá a la recogida de muestras de pacientes estudiados en centros de todas las CCAA para el estudio de la resistencia primaria. Se incluirán en el estudio 200 pacientes con infección VIH, en cualquier estadio de la enfermedad, que no hayan recibido tratamiento antirretroviral, aproximándonos en la distribución de pacientes a las incidencias relativas de SIDA en las distintas CCAA. Se determinará la

carga viral de todos los pacientes objeto de estudio y el recuento de linfocitos CD4 en sangre periférica. Se recogerán en cada caso datos relacionados con el estadio de la enfermedad, de la seroconversión, del caso índice y su tratamiento antirretroviral. Se realizará estudio de las resistencias genotípicas en todos los pacientes y de resistencias fenotipicas en aquellos en los que se detecte mutaciones que se hayan correlacionado con resistencia. Se realizará la resistencia genotípica mediante la técnica de secuenciación del genoma del VIH. La secuencia obtenida de la muestra problema se comparará mediante un software con una secuencia "wilde type" (sin mutaciones) así como con una secuencia que contiene los cambios específicos en el genoma del VIH que hasta la fecha han sido correlacionados con el fallo completo o parcial de la respuesta a fármacos AR. Consideraremos mutación que confiere resistencia fenotípica a las incluidas en documentos de consenso (en este momento seguiremos el publicado por Hirsch y col en JAMA de 1998). El estudio de las resistencias fenotípicas se realizará mediante el método acordado por el ACTG (AIDS Clínical Trial Group - Virology Committee Resistance Working Group), utilizando virus aislado por coinfección de células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) con PBMCs estirnulados de donantes sanos, titulado e infectando PBMCs sanos con una MOI de 0,001. La lectura de la IC50 a los 7 días se determinará por la expresión de antígeno p24. Las variables más importantes a analizar y correlacionar entre si y con los datos epidemiológicos serán las mutaciones del gen de las transcriptasa y proteasa y la IC5o del VIH analizado frente a los diversos antirretrovirales.

PALABRAS CLAVE: resistencias, antirretrovirales, naive.

TÍTULO: Interpretación de los resultados de las pruebas de resistencias genotípicas y fenotípicas en la práctica clínica diaria y su utilidad en el manejo de los pacientes.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: M.J. Pérez Elías

Área Clínica

TÍTULO: Estudio prospectivo de una cohorte de pacientes con infección por el VIH para evaluar adherencia relacionada con el tratamiento antirretroviral.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: X. Badía

TÍTULO: Evaluación de dos pautas de Quirnioprofilaxis Antituberculosa en coinfectados por VIH y M. Tuberculosis.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Joan A Caylá Buqueras

RESUMEN: El objetivo es determinar la efectividad de rifampicina y pirazínamida administrada durante dos meses vs isoniacida durante 12 meses en individuos coinfectados por VIH y M.

tuberculosis. También, se analizará si ambas pautas se diferencian en cuanto a la presentación de efectos secundarios. Ensayo comunitario aleatorio en el ámbito de Barcelona, Córdoba y León teniendo como sujetos a todos los pacientes coinfectados por VIH y M.tuberculosis, mayores de 18 años que ingresen en un centro penitenciario, o que inicien un tratamiento para su toxicomanía en un centro de atención y seguimiento de drogodependencias, o que sean visitados en las consultas externas de la unidad de infecciosas de hospital del Mar, y que no tengan ni hayan tenido tuberculosis.

PALABRAS CLAVE: quimioprofilaxis, tuberculosis, UDVP, prisión, VIH, tuberculina.

TÍTULO: Programa educacional y de apoyo psicosocial para la mejora de la adherencia al tratamiento antirretroviral en la Comunidad Valenciana.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Eduardo Climent Grana

RESUMEN: El objetivo es evaluar la eficacia de un programa educacional y de apoyo psicosocial para la mejora del cumplimiento terapéutico con la medicación antirretroviral en pacientes con infección V11 Y SIDA. Es un estudio experimental, multicéntrico e interdisciplinar. Los pacientes serán randomizados a dos grupos. El grupo control recibirá asistencia tradicional reforzada mediante instrucciones escritas y verbales. La intervención consistirá en sesiones de counseling personalizado, y apoyo psicosocial individual y grupal. La duración del estudio será de 22 meses. Se realizará un análisis descriptivo inicial y posteriormente se compararán las variables de resultado entre ambos grupos. El nivel de significación estadística utilizado será de $p < 0,05$.

PALABRAS CLAVE: Infección VIH, Medicamentos antirretrovirales, Cumplimiento terapéutico, Adherencia, Educación al paciente, Apoyo psicosocial, Consejo farmacéutico.

TÍTULO: Evaluación de un programa de atención farmacéutica dirigido a mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Carlos Codina Jané

RESUMEN: El objetivo es impulsar un programa de atención farmacéutica a los pacientes infectados por el VIH con tratamiento antirretroviral a través de los Servicios de Farmacia de varios hospitales, con el propósito de mejorar la adherencia al régimen terapéutico y evaluar el impacto de la intervención farmacéutica. Es un estudio cualitativo observacional de intervención. Se evaluará la tasa de adherencia antes y después de aplicar un programa de intervención farmacéutica. El período de estudio será de un año y la intervención se realizará a los tres meses. Se comparará la tasa de adherencia de los tres primeros meses correspondientes a la fase previa, con los nueve restantes de la fase de intervención. La intervención consistirá en la aplicación del programa de atención farmacéutica en el momento de la dispensación de los medicamentos antirretrovirales y que está caracterizado fundamentalmente por la participación del personal farmacéutico en el control, seguimiento y soporte en todos los aspectos relacionados con la farmacoterapia de los pacientes.

Para calcular el cumplimiento se aplicarán dos métodos: el recuento de la medicación sobrante y la entrevista a través de un cuestionario estructurado.

PALABRAS CLAVE: Adherencia, tratamiento antirretroviral, atención farmacéutica.

TÍTULO: Aspectos operacionales y adherencia a profilaxis antituberculosa en sujetos VIH positivos.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: M. Díez

TÍTULO: Respuestas discordantes en la evolución virológica e inmunológica de pacientes con infección crónica por el VIH-1 que reciben terapia triple antirretroviral de alta eficacia con inhibidores de la proteasa: frecuencia y significado clínico.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: F. Dronda

TÍTULO: Biblioteca virtual para los cuidados de enfermería a pacientes con VIH/SIDA.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: José Manuel Estrada Lorenzo

RESUMEN: Tiene por objetivo la creación de una biblioteca virtual sobre los cuidados de enfermería a pacientes con VIH/SIDA. Diseño: Diseño e implementación de la biblioteca virtual. Accesibilidad de dicha biblioteca a través de Internet. El ámbito es la literatura científica o divulgativa sobre cuidados de enfermería a pacientes con VIH/SIDA, redactada en castellano y editada en España o Latinoamérica o por organismos internacionales. Se estudiarán los documentos publicados (monografías, folletos, publicaciones periódicas) y no publicados (tesinas, proyectos de investigación, ponencias y comunicaciones, literatura gris).

PALABRAS CLAVE: Bases de datos bibliográficas, Enfermería, VIH, SIDA.

TÍTULO: Estudio de la efectividad del tratamiento antirretroviral combinado en niños no pretratados. Reconstitución inmunológica y emergencia de resistencias.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Claudia Fortuny Guasch

RESUMEN: Los niños adquieren la infección VIH-1 por transmisión vertical, poco antes de nacer o durante el parto, presentando una elevada carga viral (infección aguda), difícil de controlar por un sistema inmune inmaduro y susceptible a los efectos del virus. La infección por el VIH-1, tiene en la edad pediátrica un curso más rápido y progresivo. El tratamiento antirretroviral combinado, ha cambiado la historia natural de la infección en los niños, mejorando su pronóstico. Actualmente, existen pocos estudios que determinen la efectividad de la terapia antirretroviral combinada que incluya un inhibidor de la proteasa (IP) en pacientes pediátricos, que por sus especiales

características precisan de una intervención terapéutica precoz e intensa. Por otro lado, la presencia del timo en los niños de corta edad nos ofrece la oportunidad de conocer la importancia de la afectación del sistema inmune en el control de la replicación del VIH- 1 y la posibilidad de interferir en su deterioro numérico y funcional, mediante la administración de varios fármacos antirretrovirales. Los objetivos del presente proyecto son: 1) evaluar los cambios producidos en distintos marcadores linfocitarios de superficie (CD45RO+, CD45RA+, CD38+ y HLADR) al inicio del tratamiento antirretroviral y a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses; 2) estudiar la función de los linfocitos CD4+ determinando la respuesta proliferativa frente a proteínas vírales u otros microorganismos coinfectantes (tétanos toxoide, p24, gp120, CMV, etc.) en el basal y a los 6, 12, 18 y 24 meses después de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado; 3) establecer la relación entre el fracaso terapéutico en términos clínicos, inmunológicos y virológicos con la aparición de resistencias genotípicas.

PALABRAS CLAVE: VIH-1, tratamiento antirretroviral, carga viral, sistema inmune.

TÍTULO: Definición de parámetros virológicos relevantes en el pronóstico y evolución de la leucoencefalopatia multifocal progresiva (lmp) asociada a sida en el contexto de la terapia antirretroviral de alta actividad.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Darío García de Viedma del Alamo

RESUMEN: En el colectivo de pacientes con LMP asociada a SIDA tratados con terapia antirretroviral combinada, el pronóstico de la LMP ha variado enormemente, como resultado de la reconstitución inmune derivada del tratamiento anti-VIH. En este proyecto pretendemos encontrar parámetros que pretendan rediseñar el manejo de este grupo emergente de pacientes con LMP de "supervivencia prolongada". Con este fin pretendemos reclutar un grupo de pacientes de estas características con los que realizar un seguimiento durante el periodo bianual abarcado por el proyecto. Inicialmente se pretende optimizar un sistema de cuantificación de la carga de JCV en líquido cefalorraquídeo. Se analizará el valor que la carga viral de JCV en LCR pueda tener en a) el pronóstico de la LMP b) el seguimiento de la progresión de la enfermedad c) la monitorización de respuesta frente a terapias antivirales específicas. De modo secuencia], durante todo el período de estudio, la cuantificación de JCV se simultaneará con el análisis neurorradiológíco y el seguimiento clínico del grupo de estudio, con la intención de evaluar la potencial correlación entre la carga viral de JCV, el volumen de las lesiones en SNC y la magnitud del daño neurológico. Adicionalmente, se abordará el análisis genético de las poblaciones vitales implicadas en el inicio de la infección y durante la progresión de la misma.

PALABRAS CLAVE: LMP, SIDA, carga viral JCV, pronóstico, monitorización, tratamiento.

TÍTULO: Estudio prospectivo de posibles cambios en la composición corporal y alteraciones metabólicas que puedan presentar los pacientes VIH+ naives que inician triple terapia antiretroviral.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Susan Johnston

RESUMEN: El objetivo es estudiar los posibles cambios en la composición corporal y las posibles alteraciones metabólicas que puedan presentar los pacientes VIH+ naives que inician triple terapia antiretroviral. Es un estudio prospectivo. Se estudiarán 60 pacientes. El periodo de inclusión será de un año y el seguimiento de 2 años. Se valorará la composición corporal mediante antropometría, bioimpedáncia eléctrica, densitometría (DEXA) y tomografía computerizada (Scanner CT). Se evaluarán parámetros metabólicos y pruebas inmunológicas. Las valoraciones se realizarán al inicio del tratamiento antirretroviral como control basal y cada 6 meses hasta la finalización del estudio. Se estratificará los pacientes según los niveles de células CD4 basales, sean superiores o inferiores a 200 MM3, en función del tratamiento antirretroviral y cambios metabólicos. Se aplicarán las correspondientes pruebas estadísticas según los datos y grupos a comparar (prueba de Wilcoxon, Kruskall-Wallis, Kaplan-Meyer, Mantel-Cox y Hazard ratio).

PALABRAS CLAVE: Composición corporal, cambios metabólicos, triple terapia.

TÍTULO: Supresión de la profilaxis secundaria frente a P. CARINII Y T. GONDI en los pacientes co-infectados por el VIH y t GONDI que han recuperado su inmunidad con terapia antiviral triple que incluya inhibidores de la proteasa- estudio de la respuesta in vitro de los linfocitos t frente a t gondi y su posible aplicación clínica para evaluar la bioseguridad de la supresión de la profilaxis secundaria.

INVESTIGADORES PRINCIPALES: José María Miró

RESUMEN: En los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) que han presentado disminución de la cifra de CD4 por debajo de 200/mm3 o que han desarrollado una neumocistosis o una toxoplasmosis está indicada la profilaxis con fármacos activos frente a Pneumocistys carínii y Toxoplasma gondi. Se desconoce si una vez recuperada la inmunidad celular y con buen control de la infección gracias al tratamiento antirretroviral (HAART) es necesario mantener de forma ininterrumpida esta pauta profiláctica. Se desconoce si el estudio de la respuesta proliferativa in vitro de los linfocitos T frente a T gondi puede ser un marcador de bioseguridad de la supresión de la profilaxis secundaria de la toxopiasmosis encefálica. Son objetivos: 1 Analizar si es posible retirar la profilaxis secundaria frente a P. cariniil y T gondi en los pacientes infectados por el VIH que han recuperado su inmunidad celular por encima de 200 linfocitos CD4+/mm3 que tienen una carga viral del RNA del VIH-1 menor de 5.000 copias/ml con tratamiento antirretroviral triple que incluya inhibidores de la proteasa; 2. Investigar la respuesta in Vitro frente a T. gondi y su posible papel como marcador de bioseguridad de la retirada de la profilaxis secundaria de la toxoplamosis.

PALABRAS CLAVE: suspensión profilaxis secundaria, neumocistosis, toxoplasmosis, HAART, respuesta proliferativa frente a T. gondi.

TÍTULO: Alteraciones metabólicas y de la distribución de la grasa corporal asociadas al tratamiento antirretroviral: importancia de los diferentes fármacos y combinaciones.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: S. Moreno

TÍTULO: Factores que impiden la progresión de la infección por VIH-1 y/o reconstitución inmune en niños afectados verticalmente y con tratamientos antivirales potentes. Estudio longitudinal.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: M.A. Muñoz Fernández

TÍTULO: Tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por VIH en la era de los inhibidores de la proteasa.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: E. Navas

TÍTULO: Estudio de cohorte de seguimiento de mujeres con infección por VIH. Evaluación de la seguridad del tratamiento antirretroviral en la madre y en el niño y de la transmisión vertical del VIH-1 y virus C de la hepatitis.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José Tomás Ramos Amador

RESUMEN: El objetivo es continuar evaluando la seguridad del tratamiento antirretroviral combinado en la embarazada y en el niño, así como analizar la tasa de transmisión vertical del VIH-1 a los hijos de madres que han recibido terapia antirretroviral durante la gestación, y los diferentes factores involucrados, .dando continuidad a proyectos FIPSE de años 1999, 2002 y 2005. Con ello se pretende continuar un seguimiento prospectivo de la cohorte ya iniciada en 2000 en 7 hospitales de la Comunidad Autónoma de Madrid. Como nuevos objetivos actuales, se pretende analizar posibles subtipos de VIH-1 y recombinantes, en gestantes con nuevos diagnósticos de infección por VIH-1, factores asociados a la transmisión vertical del virus C y análisis de posibles efectos adversos con nuevos fármacos antirretrovirales. Es un estudio prospectivo de cohortes en siete hospitales públicos de la CAM.

PALABRAS CLAVE: Cohorte, tratamiento antirretroviral,embarazo,niños, transmisión vertical,VIH-1,VHC, subtipos de VIH-1.

TÍTULO: Estudio de factores pronósticos de la infección VIH avanzada en la era de los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Sergio J. Reus Bañuls

RESUMEN: El objetivo es evaluar diferentes marcadores predictores de progresión de la enfermedad VIH avanzada, determinar la frecuencia de aparición de viremia por CMV y establecer si existe correlación entre dos técnicas de cuantifícación de la misma. Diseño: Es un estudio prospectivo multicéntrico en los Hospitales del Sistema Nacional de Salud la Comunidad Valenciana de pacientes con infección VIH y menos de 100 linfocitos CD4+/MM3 en los 6 meses previos. Las variables son la progresión de la enfermedad: desarrollo de enfermedades definitorias de SIDA (grupo C de la

clasificación de los CDC de 1993), leishmaniasis vísceral o muerte, durante el seguimiento de los pacientes. Las variables explicativas estudiadas son, entre otras: estadio clínico y años de evolución de la infección VIH, características del tratamiento antirretroviral del paciente, poblaciones linfocitarias, carga viral plasmática del VIH y presencia de viremia por CMV determinada por PCR cualitativa.

PALABRAS CLAVE: infección VIH, SIDA, pronóstico, citomegalovirus.

TÍTULO: Estudio de adherencia a antiretrovirales mediante la comparación de métodos de valoración indirectos y directos.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Melcior Riera Jaume

RESUMEN: Son objetivos del proyecto: 1) Evaluar y comparar la fiabilidad de los diferentes métodos indirectos para valorar la adherencia a fármacos antirretrovirales en pacientes con infección por VIH, comparándolos con métodos directos de monitorización de fármacos. 2) Elaborar un cuestionario estructurado constituido por los ítems que hayan demostrado una mayor asociación con un buen nivel de adherencia. 3) Evaluar las variables asociadas a la adherencia. 4) Conocer el grado de adherencia necesario para obtener un buen control virológico. Estudio descriptivo, longitudinal y prospectívo.

PALABRAS CLAVE: Adherencia, Infección VIH, Tratamiento anfiretroviral, carga viral, determinación de fármacos, farmacocinética.

Área Epidemiológica

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Jesús Almeda Ortega

RESUMEN: El objetivo es diseñar e implementar una red de recogida de información clínico epidemiológica sobre la infección por el HIV en la población infantil (<l3 años) de Cataluña, de forma prospectiva, homogénea e informatizada. Establecer cuál es la situación de la epidemia en la infancia y el efecto de los sucesivos cambios en el control de los niños infectados, en la transmisión vertical, y en la historia natural de la infección por HIV en la edad pediátrica. Estudio prospectivo con inclusión de los niños (< 13 años) atendidos en los hospitales participantes de Cataluña expuestos al HIV por infección materna o a antirretrovirales. El ámbito geográfico es Cataluña, a través de los hospitales participantes: Hospital de Sant Joan de Déu (Barcelona), el Hospital de la Vall d'Hebró (Barcelona), el Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol" (Badalona), y el Hospital del Mar (Barcelona). Una búsqueda activa completará la información del resto de niños de Cataluña.

PALABRAS CLAVE: Cohorte, transmisión vertical, pediatra, obstetricia, efectos secundarios.

TÍTULO: Evaluación pluridisciplinar de los dispositivos de suministro e intercambio de jeringuillas en medio abierto de Navarra.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Juan Manuel Cabasés

RESUMEN: La investigación evaluativa, tras identificar y tipificar los dispositivos de dispensación de kits para inyección de personas UDI y conocer su evolución y características estructurales y funcionales, pretende efectuar diversas mediciones: impacto diferenciado en el colectivo UDI; su nivel de satisfacción, cambios operados en sus prácticas de riesgo, niveles de riesgo de las prácticas de inyección intravenosa y sexo, y prevalencia diferenciada del VIH. La perspectiva evaluativa se completa con los análisis de coste-consecuencia. El diseño es en tres fases. La primera estudia la génesis histórica de los dispositivos, su configuración actual y tipos de personas usuarias. La segunda, la frecuentación relativa de los dispositivos, los niveles de satisfacción, la evaluación de prácticas de riesgo y el nivel de infección del VIH. La tercera desarrolla la perspectiva coste-consecuencia. El ámbito del estudio es Navarra y los sujetos del mismo, los dispositivos de prevenciónreducción de riesgos y las personas UDI usuarias y no usuarias de los mismos. Algunas variables clave son el tiempo de práctica intravenosa y del contacto con los dispositivos, y los niveles de riesgo actuales en las prácticas de inyección y sexo. Los datos se obtienen del estudio de memorias, entrevistas a informantes cualificados, observación directa, entrevistas-encuesta, test de detección del VIH en saliva. En su análisis hay perspectivas descriptivas, de asociación y correlación de variables y de simulación en base a modelos desarrollados.

PALABRAS CLAVE: Evaluación pluridisciplinar, personas UDI, prácticas de riesgo, infección VIH, coste-consecuencia.

TÍTULO: Estudio clínico-epidemiológico de los niños expuestos al HIV y/o a los fármacos antirretrovirales.

TÍTULO: Proyecto de informatización de (seguimiento clínico-epidemiológico de la infección de VIH/SIDA (Piscis).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Jordi Casabona

RESUMEN: El objetivo es diseñar e implementar una red de recogida de información clínico epidemiológica sobre la infección por el VIH en la población hospitalaria, de forma prospectiva, homogénea e informatizada. Establecer una cohorte multicéntrica de pacientes VIH +, mediante el mantenimiento de un banco de datos común mínimo. Específicamente se investigarán determinantes de la evolución biológica y clínica de la infección. Reclutamiento continuo de casos seropositivos con seguimiento activo para formar un conjunto mínimo de datos de personas con VIH. Los datos de cada hospital incluirán datos personales de los pacientes sin embargo, se dispondrá de una codificación de la identidad del individuo en el conjunto mínimo de datos centralizado para garantizar la intimidad y a su vez permitir la identificación de duplicados. El ámbito es hospitalario a nivel nacional de todos los pacientes seropositivos de VIH que se visiten a los centros.

PALABRAS CLAVE: sida, HIV, informática, pronóstico.

TÍTULO: Evolución de la prevalencia e incidencia de VIH en pacientes de consultas de enfermedades de transmisión sexual y de diagnóstico de VIH (proyecto EPI-VIH).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Jesús Castilla Catalán

RESUMEN: El objetivo es analizar la evolución de la seroprevalencia de VIH y de la incidencia de seroconversiones en poblaciones con prácticas de riesgo en España. Estudio epidemiológico con dos diseños metodológicos: 1) análisis de la evolución de la seroprevalencia de VIH desde 1990 hasta el 2002, y 2) cohorte dinámica de personas a riesgo que acuden periódicamente a realizarse la prueba del VIH con el fin de medir la tasa de incidencia de seroconversiones. Lo sujetos del estudio son los pacientes que se realizan voluntariamente la prueba del VIH en una red de 17 centros de enfermedades de transmisión sexual y de diagnóstico del VIH, de 10 comunidades.

PALABRAS CLAVE: VIH, seroprevalencia, incidencia, poblaciones centinela.

TÍTULO: Prevención de SIDA en estudiantes de secundaria post-obligatoria. Un ensayo aleatorio comunitario de intervención.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: David Elia Díez

RESUMEN: Se han desarrollado intervenciones educativas de prevención de SIDA en España dirigidas a jóvenes de secundaria obligatoria, necesarias aunque muchas no evaluadas. Los jóvenes empiezan a tener relaciones sexuales coitales en España entre los 17 y 19 años, edades en las que mayoritariamente se encuentran escolarizados, en estudios de secundaria post-obligatoria o en la universidad. Los objetivos son: 1 Desarrollar una intervención preventiva de la transmisión sexual del VIH, basada en la promoción de cambios del entorno, la educación por iguales y modelos teóricos psicosociales, dirigida a los jóvenes de 17 a 19 años escolarizados en centros de enseñanza secundaria post-obligatoria. 2 Evaluar los resultados de la aplicación de esta intervención mediante un ensayo aleatorio de intervención con evaluación del proceso y evaluación formativa. Es un ensayo comunitario de intervención. Asignación aleatoria de centros emparejados según características educativas y socioeconómicas. Medidas pre y post en el ámbito de los Centros de enseñanza de módulos profesionales II, bachillerato y FPII de Barcelona.

PALABRAS CLAVE: Evaluación; VIH; Educación sanitaria.

TÍTULO: Evaluación y tendencias de predictores de riesgo asociados a VIH/SIDA y otras ETS en trabajadoras sexuales en España.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Pilar Estébanez

RESUMEN: El objetivo es describir la prevalencia y factores asociados a ésta de la infección VIH y otras ETS en mujeres que se prostituyen, identificando a los grupos residuales con mayor

vulnerabilidad. Estudio transversal multicéntrico de alcance nacional, con participación de Unidades Móviles de Reducción de Riesgos de Médicos del Mundo y Centros y Servicios de VIH/ETS de ámbito comunitario y hospitalario. Los sujetos son mujeres que se prostituyen y que acuden a los recursos participantes.

PALABRAS CLAVE: VIH, sífilis, VHB prostitución, prevalencia, drogodependencia, heroína, usuarios de drogas vía parenteral.

TÍTULO: Vía de administración de los jóvenes consumidores de heroína en España. Determinantes principales e impacto sobre la infección por VIH (proyecto Itinere).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Luis de la Fuente

RESUMEN: El objetivo es monitorizar los cambios de vía de administración entre los consumidores de heroína españoles, los principales factores determinantes y su influencia sobre la infección por VIH, la salud y la calidad de vida. Estudio de cohorte prospectivo (cohorte dinámica) en tres ciudades españolas (Madrid, Barcelona y Sevilla). Los sujetos del estudio son 1200 consumidores habituales de heroína, jóvenes, recientes y residentes en las ciudades citadas. La muestra se estratificará en tres grupos o subcohortes según la vía principal de administración de la heroína: inyectores (400 sujetos), fumadores (600) y esnifadores (200). Los sujetos se seleccionarán mediante técnicas no probabilísticas (combinación de muestreo dirigido en poblaciones diana y muestreo en bola de nieve), incluyendo un número alto de dianas para diversificar la muestra y mejorar su representatividad.

PALABRAS CLAVE: VIH, inyección, heroína, vía de administración, cohortes.

TÍTULO: Grupo de Estudio Multicéntrico Español de Seroconvertores (GEMES: estudio del periodo de incubación del sida y la supervivencia de la infección por VIH).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Ildefonso Hernández-Aguado

RESUMEN: El objetivo es estudiar la distribución del período de incubación del SIDA, la supervivencia desde la seroconversión por VIH, los factores que afectan la duración de estos períodos y evaluar los cambios que se hayan producido, en especial los atribuibles a las nuevas terapias antíretrovirales. Estudio multicéntrico de cohortes. El ámbito son las poblaciones de sujetos VIH+ atendidas en los centros participantes.

PALABRAS CLAVE: Historia natural, seroconversión, supervivencia, HAART.

TÍTULO: El alumnado español ante el SIDA desde la perspectiva del desarrollo de los estilos de vida en la adolescencia: situación actual y tendencias en las comunidades autónomas.

INVESTIGADOR PRNCIPAL: Ramón Mendoza Berjano

RESUMEN: 1. Estudiar la evolución de determinados conocimientos, creencias, actitudes y prácticas directamente relacionados con la prevención del SIDA del alumnado español, desde 1990 hasta la actualidad. 2. Analizar a fondo la interrelación entre diversos aspectos de los estilos de vida y las prácticas relacionadas con el riesgo de contagio de VIH, así como entre éstas y la adaptación escolar o la integración social y familiar. 3. Definir una tipología de adolescentes españoles escolarizados que sea útil para diseñar y poner en práctica estrategias de prevención del SIDA. 4. Delimitar un perfil actual de la situación de las comunidades autónomas en relación con los puntos anteriormente. Encuesta transversal a una muestra representativa del alumnado español preadolescente y adolescente, en todas las comunidades autónomas. 9600 alumnos de once a dieciocho años (1200 sujetos por cada grupo de edad). El sistema de muestreo será estratificado (por curso y área geográfico), proporcional (cada municipio y cada centro docente se encuentra justamente representado en la muestra en función de su censo), aleatorio y polietápico (se eligen municipios, centros y aulas sucesivamente); la unidad final de muestreo es el aula.

PALABRAS CLAVE: España, comunidades autónomas, SIDA, prevención, estilos de vida adolescentes, sistema educativo, escolares, tendencias, estudio transversal, conductas relacionadas con la salud, actitudes hacia el SIDA, creencias, conocimientos, educación para la salud.

TÍTULO: Proyecto de investigación sobre la efectividad de la intervención con adultos seropositivos en la prevención del VIH.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Mariam Roig Estellés

RESUMEN: La intervención en materia de prevención va dirigida principalmente a la población general o a grupos especialmente vulnerables. La novedad de nuestro planteamiento consiste en intervenir desde la población ya afectada para evitar la transmisión del virus a la población general. Se pretende demostrar la relación causal hipotetizada entre "la aceptación positiva de la enfermedad" y "la ausencia de conductas sexuales de riesgo" en adultos seropositivos. El ámbito de estudio será interprovincial, incluyendo Valencia y Palma de Mallorca, con una muestra de 200 y 100 personas respectivamente, en un diseño de dos grupos aleatorios (control y experimental). La variable independiente es la intervención a través del grupo de iguales sobre factores fiscos, cognitivos, emocionales y sociales. La variable dependiente es la conducta de prevención entendida como la información, capacidad y voluntad de la población diana. Las variables controladas son los datos sociodemográficos y los referidos al estado biológico y a la relación /apoyo familiar.

PALABRAS CLAVE: Grupos de iguales, aceptación de la enfermedad, conductas sexuales, evaluación, prevención, seropositivos adultos, factores físicos, factores cognitivos, factores emocionales, factores sociales, información, capacidad, voluntad, análisis descriptivo, análisis diferencial, análisis comparativo.

Área Social

TÍTULO: Determinación de la cargad de enfermedad atribuible al VIH/sida en España desde el comienzo de la epidemia mediante el cálculo de los Años de Vida Ajustados por Discapacidad.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: J. Pereira

TÍTULO: Calidad de vida de los cuidadores informales de enfermos de sida.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: M. Roca

3. II CONVOCATORIA 2000

En las dos primeras convocatorias destacan los estudios abordados sobre los correceptores de entrada del VIH en la célula y los mecanismos de regulación genética de activación intrecelular del VIH, nuevas dianas terapéuticas y los estudios dedicados a la búsqueda de terapias génicas y de resistencias a antirretrovirales.

Los estudios sobre adherencia al tratamiento antirretroviral y calidad de vida se abordaron mediante estudios multicéntricos, así como estrategias sobre interrupciones programadas del tratamiento. En el área de epidemiología y prevención se centró la atención en la prevención de la transmisión del VIH en poblaciones de riesgo, como los jóvenes y la población inmigrante

Área Básica

TÍTULO: Prevalencia de resistencias primarias de VIH a antorretrovirales en seroconvertores y evolución en el tiempo.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Ascensión Bernal Zamora

RESUMEN: El objetivo es examinar la frecuencia de transmisión de cepas de virus VIH resistentes a antirretrovirales en seroconvertores. Analizar las consecuencias de la infección por virus resistentes a antirretrovirales, en términos de desarrollo de mutaciones a antirretrovirales. Examinar la evolución de la infección en seroconvertores con o sin terapia. Estudio de cohortes restrospectivo. Estudio de seguimiento prospectivo de muestras procedentes de sujetos VIH positivos, de los que se dispone muestra de manera retrospectiva desde el año 1989 y de nuevos seroconvertores a partir del año 2000. Se estudiarán muestras de plasma de individuos que cumplan el criterio de seroconvertor, estudiados en el momento de la seroconversión y en el seguimiento. Determinación de patrones de mutaciones en el gen pol de VIH, asociadas a resistencias a antirretrovirales. Variables de seroconversión al VIH, clínicas y de tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Resistencias, proteasa, transcriptas inversa, genotipo, secuenciación.

TÍTULO: Historia natural de la infección por el VIH-1: base molecular dela resistencia parcial al virus conferida por los polimorfismos genéticos humanos G801A 3´UTR DE SDF1a Y V64I DE CCR2.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Antonio José Caruz Arcos

RESUMEN: La velocidad de progresión al SIDA depende de factores virales y genéticos propios del hospedador que determinan finalmente la patogenia de la infección por el VIH. Varios polimorfismos genéticos humanos en los genes de quimiocinas o sus receptores se han asociado a una mayor velocidad de progresión a SIDA, fundamentalmente CX3C-R y A-59029 de CCR5. Otras mutaciones confieren una resistencia parcial a la infección por VIH o enlentecen la progresión de la enfermedad:

D 32-CCR5, A28G-RANTES, G-59029-CCR5, G801A 3´UTR-SDF1a y V64I-CCR2. El origen de este fenómeno de resistencia no es conocido en el caso de las dos últimas mutaciones. El objetivo es determinar la base molecular de la resistencia parcial al SIDA conferida por la mutación G801A 3´UTR-SDF1a . Para esto clonaremos el promotor completo de SDF1 y analizaremos las señales que regulan su expresión así como la regulación de la estabilidad del ARNm en individuos mutantes y silvestres. En el caso de la mutación V64I de CCR2 proponemos estudiar la regulación de la expresión de CCR5 en individuos portadores de la mutación V64I de CCR2 con el fin de caracterizar mutaciones asociadas por desequilibrio genético de ligamiento. Caracterizaremos, así mismo, las señales que regulan la expresión de CCR5 en individuos mutantes y silvestres.

PALABRAS CLAVE: Polimorfismo genético, SDF1, CCR5, CCR2, Promotores, Regulación transcripción, Regulación traducción, UTR.

TÍTULO: Valor pronóstico de la QUIMIOCINA SDF-1 en la aparición de cepas del VIH de mayor patogenicidad.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José A. Esté

RESUMEN: Los receptores de quimiocinas actúan, junto al receptor CD4, como el sistema de apertura de la membrana celular que da entrada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Aunque se han descrito hasta 10 receptores de quimiocinas que actúan como coreceptores de VIH in vitro, las evidencias apuntan a que los receptores CCR5 y CXCR4 actúan como los principales, sino los únicos, coreceptores in vivo. El modelo más sencillo supone que CCR5 es utilizado por cepas no formadoras de sincitios, con tropismo a monocitos y macrófagos (cepas R5) mientras que CXCR4 es utilizado por cepas formadoras de sincitios y tropismo a células T (cepas X4). Los virus X4 aparecen en etapas tardías de la infección y están relacionados con una mayor patogenicidad del virus. Sin embargo, se desconoce la causalidad de dicha patogenicidad o que factores llevan a la aparición de las cepas X4. La quimiocina SDF-1, el ligando natural de CXCR4, inhibe la replicación de VIH X4. SDF-1 es producido por células de la estroma, células epiteliales de vasos sanguíneos y células dendríticas. Se propone estudiar los niveles de SDF tanto en sangre, como en distintos tejidos en un grupo de pacientes con aislados virales caracterizados fenotípica y genotípicamente según su tropismo y patogenicidad. Nuestros estudios preliminares demuestran una correlación entre el fenotipo viral y los niveles de SDF-1 en plasma. Este proyecto podría redefinir los fundamentos de la aparición de cepas X4 en pacientes VIH, evaluar la capacidad de utilizar SDF-1 como marcador de aparición de cepas X4 y proponer nuevas estrategias terapéuticas basadas en CXCR4 como diana antiretroviral.

PALABRAS CLAVE: SDF-1, CXCR4.

TÍTULO: Desarrollo de un modelo de infección por VIH en macrófagos, utilizando un vector retroviral, para analizar el impacto de la infección tuberculosa en el curso de la infección VIH.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: M. Dolores Folgueira Lopez

RESUMEN: El objetivo es desarrollar un sistema de infección por retrovirus recombinantes que nos permita analizar el papel de la infección por trúcobacterias y el papel de las citoquinas IL-1, IL-2, IL-6, IL- 10 y TNF-(x en la replicación del VIH. Partiendo del vector pNL4-3 luc/gfp se construirá un vector retroviral con la envuelta del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G) y que incluya el gen accesorio vpr. La construcción generada se utilizará para la infección de macrófagos humanos diferenciados obtenidos a partir de células mononucleares de sangre periférica. Los macrófagos ya infectados serán coinfectados por cepas de referencia y aislanúentos clínicos de M. tuberculosis, M. avium y M. fortuitum. Se analizará también el papel de LPS, LAM y micobacterias inactivadas en la expresión del VIH. El aumento de la expresión viral inducido por estos agentes será analizado midiendo la actividad luciferasa y el n' de macrófagos que expresan proteina fluorescente verde (GFP).

PALABRAS CLAVE: Macrófagos, VIH, M. tuberculosís, citoquinas.

TÍTULO: Efecto de la proteína TAT de HIV en los mecanismos de activación/apoptosis de linfocitos t y celulas del sistema nervioso central.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Manuel Fresno Escudero

RESUMEN: La proteína Tat de HIV-1 juega un papel fundamental en múltiples aspectos de la patogenia, principalmente en la disfunción inmune y neurológica, asociada a la infección por HIV. Por ello se estudiarán los mecanismos moleculares por los que la proteína Tat de HIV-1 altera la producción de citoquinas y la supervivencia celular en linfocitos y células dej sistema nervioso central (SINIC). Se estudiará el efecto de la proteína Tat, bien expresada de forma intracelular mediante transfección, o extracelular (mediante cocultivos con células que expresan tat o de forma recombinante) en los mecanismos moleculares conducentes a la transcripción de los genes de citoquinas (IL-2 y TNF) y moléculas de adhesión (1CAM-1). Especialmente se estudiará su efecto sobre la actividad de los factores de transcripción de NF-KB, NFAT y AP-1. Se analizará si este efecto se debe a una interacción directa o si por el contrario afecta a algunas de las vías de transducción conducentes a la activación de estos factores. También se analizará su efecto sobre los mecanismos de apoptosis inducido por varios estímulos (Fas, TNF, TcR, etc.) mediante análisis de su efecto en las moléculas de la familia bc1-2 y caspasas. Por último, se estudiará su efecto modulador sobre la expresión de CXCR4, coreceptor de HIV, a nivel molecular. Creemos que estos análisis contribuirán a esclarecer algunos de los mecanismos patogénicos en la disfunción inmune y en las alteraciones neurológicas asociadas a la infección por HIV, que incluso los potentes tratamientos antiretrovirales no han conseguido erradicar del todo.

PALABRAS CLAVE: HIV-tat, Patogénesis, Citoquinas, Factores de transcripción, Apoptosis.

TÍTULO: Implicación de la función timica en la repoblación celular inducida por Haart en pacientes con immunodepresión severa.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Manuel Leal Noval

RESUMEN: El objetivo es explorar la posible implicación del timo en la repoblación celular inducida por HAART en pacientes con immunodepresión severa. 1. Analizar si la evaluación precoz de la función tímica (medida por el número de células conteniendo TRECs y la determinación del volumen tímico mediante TAC) puede predecir la repoblación celular y la evaluación clínica del paciente 2. Conocer si la recuperación de la función tímica se asocia a la recuperación de la capacidad proliferativa de los CD4 frente a antígenos específicos. Estudio retrospectivo sobre una cohorte de pacientes VIH+ del Hospital Virgen del Rocío. Se incluirán todos los pacientes que comiencen HAART en situación de inmunodepresión severa (<100 células CD4+/µ l). Agrupación según el patrón de repoblación: a. Repobladores: >250 células CD4+/µ l (96 semanas de iniciar HAART) b. No repobladores <250 células CD4+/µ l después de 96 semanas de tratamiento HAART (con o sin fracaso virológico persistente).

PALABRAS CLAVE: Timo, TREC, HAART, Reconstitución inmune.

TÍTULO: Utilidad de los estudios de resistencias para guiar el tratamiento antirretroviral: genotipo interpretado frente a fenotipo.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: M.J. Pérez Elías

Área Clínica

TÍTULO: Identificación y descripción de los ensayos clínicos sobre la infección por el VIH/SIDA (1980-1999).

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Xavier Bonfill Cosp

RESUMEN: Identificar y clasificar el número máximo de ensayos clínicos (EC) con distribución aleatoria realizados sobre la infección por el VIH/sida, tanto internacionalmente como en España desde 1980 hasta 1999. 1. Describir las principales variables. 2. Disponer del material necesario para hacer revisiones sistemáticas y meta-análisis sobre la infección por el VIH/sida en el seno de la Colaboración Cochrane. 3. Evaluar la exhaustividad, precisión y exactitud de las fuentes de información española. Es posible identificar, clasificar y describir la inmensa mayoría de EC sobre la infección por el VIH/sida realizados a nivel internacional y en España. Localización de la totalidad de las publicaciones periódicas relacionadas con la infección por el VIH/sida que se editen o se hayan editado en fuentes internacionales y en España durante el período de estudio. b. Identificación de los EC a través de bases de datos electrónicas y búsqueda manual. c. Se obtendrá el número y proporción de EC sobre la infección por el VIH/sida desagregados por problemas de salud investigados e intervenciones estudiadas. Este proyecto aportará información precisa sobre la inmensa mayoría de los EC realizados a nivel internacional y en España sobre la infección por el VIH/sida y permitirá contrastarla con la información derivada de las publicaciones realizadas.

PALABRAS CLAVE: Ensayo Clínico, Infección por VIH, Sida, Colaboración Cochrane.

TÍTULO: Estudio multicéntrico, internacional, para evaluar el riesgo cardiovascular asociado a la utilización de antirretrovirales en pacientes VIH positivos.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Gonzalo Calvo Rojas

RESUMEN: El objetivo es evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular asociado a la exposición prolongada de diferentes regimenes antirretrovirales en pacientes VIH positivos. Estudio de cohortes, prospectivo, multicéntrico, internacional. Se trata de un proyecto en el que participarán 12 cohortes consolidadas a nivel mundial con el fin de obtener un denominador de 30.000 pacientes tratados– año de seguimiento. La cohorte española (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona i Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona) colaborará con 619 pacientes de los que se recogerá información adicional de acuerdo con los objetivos del estudio. Se recogerá información sobre aparición de eventos cardiovasculares, factores de riesgo y tratamientos recibidos por los pacientes. Se recogerá información de los pacientes cada vez que éstos acudan a su visita ambulatoria. Si se detecta la aparición de un evento cardiovascular se rellenarán las hojas especialmente diseñadas al respecto para caracterizar de forma detallada dicho evento. De forma centralizada y con los datos aportados por las diferentes cohortes individuales, se analizará el riesgo cardiovascular asociado a la utilización crónica de los diferentes antirretrovirales mediante una regresión de Poisson.

PALABRAS CLAVE: VIH, Farmacovigilancia, Antirretrovirales, Enfermedad cardiovascular, Reacciones adversas a medicamentos.

TÍTULO: Alteraciones oseas (osteopenia, osteoporosis y osteonecrosis) en los pacientes con infección VIH: relación con el tratamiento antirretroviral y la reconstitución inmunológica.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Manuel Cervantes García

RESUMEN: Estudiar la prevalencia de alteraciones óseas por déficit de masa ósea y necrosis avascular en una población de pacientes infectados por el VIH en diferentes estadios y pautas terapéuticas. Estudio abierto y prospectivo de 12 meses de duración, incluyendo los pacientes con Infección VIH atendidos de forma sucesiva en el Área de Seguimiento Ambulatorio del Hospital de Sabadell, hasta completar 250 pacientes divididos en cuatro grupos: sin tratamiento anitretroviral:25, con terapia exclusiva con análogos de nucleósidos: 25, con terapia triple: 150 y con terapia de rescate con > 3 farmacos : 50. Para osteopenia: densitometría ósea obtenida por DEXA medida globalmente, en columna lumbar y femur proximal. Para osteonecrosis, criterios radiológicos de necrosis aséptica en presencia o no de manifestaciones clínicas.Analizar la relación con el tratamiento antiretroviral, tiempo de infección VIH y estadio clínico, parámetros de reconstitución inmunológica y presencia de otras alteraciones metabólicas reconocidas (resistencia insulina, hiperlipidemia, lipodistrofia).

PALABRAS CLAVE: osteonecrosis, osteopenia, osteoporosis, necrosis aséptica, necrosis avascular, lipodistrofia, VIH, antiretrovirales.

TÍTULO: Alteraciones de la expresión génica, papel de la apoptosis y de la toxicidad mitocondrial a nivel adipocitario en la etiopatogénesis de la lipodistrofia asociada al tratamiento antiretrovial de elevada actividadrelevancia de diferentes fármacos y combinaciones.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Pere Domingo Pedrol

RESUMEN: Determinar las alteraciones de la expresión génica, el papel de la apoptosis y de la toxicidad mitocondrial y el análisis de la diferenciación a nivel de líneas celulares adipocíticas y de adipocitos subcutáneos procedentes de especímenes clínicos en la etiopatogénesis de la lipodistrofia asociada al tratamiento antirretroviral de elevada actividad. Estudio multicéntrico, prospectivo, experimental y clínico. Ámbito y sujetos de estudio: Parte experimental: líneas celulares, cultivos primarios y modelo murino. Parte clínica: tejido celular subcutáneo de pacientes con lipodistrofia y de controles sanos. Los fármacos antirretrovirales son capaces de inducir lípodistrofía a través de apoptosis de los adipocitos subcutáneos, de trastornos en su diferenciación o mediante disfunción mitocondrial. Efectos sobre la diferenciación adipocitaria, incidencia de apoptosis, actividad y masa mitocondrial, acumulación de lípidos neutros y peroxidación lipídica, distribución de la grasa corporal en un modelo murino y alteraciones de la expresión génica, tanto in vitro como en muestras biópsicas.

PALABRAS CLAVE: Lipodistrofia, Tratamiento antirretroviral de elevada actividad, adipocitos, apoptosis, mitocondrias, diferenciación, modelo murino, expresión génica.

TÍTULO: Desarrollo y evaluación de un programa de intervención para la mejora de la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes con infección VIH. Determinación del perfil del paciente incumplidor en un área de salud.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Ismael Escobar Rodríguez

RESUMEN: Los objetivos son evaluar la eficacia de un programa de intervención dirigido a incrementar la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes con infección HIV. Determinar el perfil de paciente con problemas de cumplimiento del tratamiento antirretroviral en el Área de Salud. Estudio de intervención prospectivo "antes-después" (ensayo no controlado), con un estudio transversal anidado. Los sujetos del estudio pertenecerán a la consulta de la Unidad de Infección VIH del Hospital Universitario Doce de Octubre, Area 11 de la Comunidad Autónoma de Madrid. Se seleccionarán a pacientes con fracaso virológico, que presenten un perfil de cumplimiento del tratamiento antirretroviral inferior al 90 %, que reconozcan la existencia de problemas para cumplir el tratamiento antirretroviral prescrito y deseen incorporarse a un programa de tratamiento supervisado. El programa de intervención consistirá en 5 entrevistas (una basal y cuatro de evaluación y seguimiento) realizadas por farmacéuticos del equipo investigador y la entrega al paciente y análisis posterior conjunto de unos cuadernillos mensuales de auto registro del cumplimiento del tratamiento antirretroviral.

PALABRAS CLAVE: Infección VIH, Tratamiento antirretroviral, Adherencia, Cumplimiento.

TÍTULO: Respuesta virologica e inmunologica a un tratamiento antirretroviral intermitente (The Swiss-Spanish Intermitent Therapy Study).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Felipe García Alcaide

RESUMEN: El objetivo es estudiar si la interrupción cíclica del tratamiento antirretroviral se asocia con un refuerzo de la respuesta citotóxica y proliferativa frente al VIH que contribuya a que cuando el tratamiento es retirado se retrase el rebote virológico o incluso no llegue a producirse. Se incluirán 100 pacientes en tratamiento con HAART, recuento de CD4 por encima de 500 c/µ L, y carga viral (CV) <50 copias /mL como mínimo durante 8 meses. Se retirará el tratamiento durante 2 semanas y se reintroducirá durante 8 semanas, así se completarán durante 4 ciclos. Después del cuarto ciclo, se suspenderá el tratamiento si no se demuestra replicación viral el día 14º. Los pacientes se seguirán durante un total de 96 semanas: 4 ciclos de 10 semanas que son 40 semanas y un máximo de 56 semanas después de parar el tratamiento. Se valorará el aumento de CV el día 14º después de parar el tratamiento, al comparar el 4º ciclo con el 1º; proporción de respuesta citotóxica y proliferativa específica frente a VIH comparando el final del 4º ciclo y el final del estudio con el inicio del tratamiento; comparación del punto de estabilización de la viremia al parar el tratamiento, con la viremia antes del HAART; proporción de pacientes sin criterios de indicación de terapia antiretroviral al final del estudio (CV< 5 copias/ml y CD4 > 500 c/µ L).

PALABRAS CLAVE: VIH, terapia antirretroviral, intermitente, estadios tempranos, remisión.

TÍTULO: Cohorte multicéntrica de pacientes con infección VIH de la corona metropolitana sur-este de Madrid (COMESEM): estudio de la evolución de las prácticas de riesgo con base poblacional 1986-2002.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Javier Gómez Rodrigo

RESUMEN: El objetivo es describir las tendencias temporales de la incidencia de la infección por VIH y los cambios en sus modos de transmisión desde el inicio de la epidemia hasta la finalización del proyecto en el 2002. Cuantificar los cambios en los nuevos casos de infección por VIH relacionados con el efecto de los nuevos tratamientos antirretrovirales y los programas de prevención. Estudio de cohorte retrospectivo y prospectivo. Ámbito del estudio: los 5 hospitales de la corona metropolitana sur-este de Madrid. La validez externa del estudio se extiende a toda la población de la corona metropolitana de Madrid (1300000 habitantes). Son sujetos del estudio todos los pacientes diagnosticados de infección por VIH en estos hospitales. Estudio de tipo censal. Se recogen en una base de datos relacional con 3 tablas: 1) Tabla principal de pacientes; 2) Tabla secundaria de enfermedades oportunistas (grupo C de los CDC 1993); y 3) Tabla secundaria de seguimientos.

PALABRAS CLAVE: Tendencias temporales, Infección VIH.

TÍTULO: Utilidad del estudio del metabolismo oxidativo hepático en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Francisco Jorquera Plaza

RESUMEN: El objetivo es conocer la capacidad oxidativa hepática en pacientes con infección VIH y sus modificaciones en relación con: el estadio de la enfermedad, la coinfección VHC, la presencia de hepatotoxicidad y la respuesta al tratamiento. Estudio prospectivo con una duración de dos años. Ambito: El estudio se realizará en la provincia de León, incluyéndose pacientes desde sus dos hospitales, el Hospital de León y el Hospital del Bierzo por medio de sus Servicios de Medicina Interna. 120 pacientes diagnosticados de infección VIH. Los pacientes serán estratificados según el estadio de la enfermedad y la presencia o no de coinfección VHC. La inclusión de pacientes se llevará a cabo durante el primer año realizándose un seguimiento posterior de otro año.

PALABRAS CLAVE: Infección VIH, Aclaramiento de antipirina, Metabolismo oxidativo hepático, Hepatotoxicidad.

TÍTULO: Evaluación de las alteraciones mitocondriales en el tratamiento antirretroviral de alta potencia.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Òscar Miró i Andreu

RESUMEN: Evaluar in vivo las posibles alteraciones mitocondriales durante el tratamiento con antirretrovirales, y especialmente en pacientes infectados por el VIH afectados de lipodistrofia asociada a tratamiento antirretroviral de alta potencia (TARAP). Estudio transversal, de casos y controles, multicéntrico. El TARAP es capaz de producir alteraciones mitocondriales, aparte de la ya clásicamente conocida miopatía mitocondrial tóxica causada por la zidovudina. En la lipodistrofia asociada a TARAP puede existir una alteración mitocondrial que contribuya al desarrollo del síndrome. Además, es posible que esta disfunción mitocondrial pueda ser identificada en los linfocitos de sangre periférica antes que se desarrolle la lipodistrofia. Se estudiará el funcionalismo de la cadena respiratoria mitocondrial mediante polarografía (actividad respiratoria) y espectrofotométrica (actividad enzimática) en linfocitos de 80 pacientes tratados con diferentes esquemas antirretrovirales durante al menos 6 meses y que no hayan desarrollado lipodistrofia y se comparará con 20 pacientes infectados por el VIH de igual edad y sexo pero que no hayan recibido tratamiento antirretroviral (fase subclínica). Así mismo, en todos estos pacientes también se valorará el daño oxidativo de las membranas linfocitarias a través de la determinación del grado de peroxidación lipídica. Por otra parte, se evaluará la presencia de alteraciones mitocondriales en diversos tejidos (linfocitos, músculo esquelético, tejido adiposo) y a través de diversos métodos (histológicos, ultraestructurales, bioquímicos funcionales, genéticos, peroxidación lipídica) en 20 pacientes afectos de lipodistrofia (fase clínica) y se comparará con los resultados obtenidos en 20 pacientes de igual edad y sexo infectados por el VIH en tratamiento antirretroviral pero que no han presentado lipodistrofia.

PALABRAS CLAVE: VIH, antirretrovirales, lipodistrofia, mitocondria, cadena respiratoria, DNA mitocondrial.

TÍTULO: Estudio para la valoración de la terapia intermitente en paciente VIH positivos tratados durante la primoinfección (PHI-ITS). Evaluación en la restauración de la respuesta citotóxica y proliferativa VIH específica y del posible control de la infección por VIH sin tratamiento antirretroviral en aquellos pacientes que la desarrollen.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José MI Miró Meda

RESUMEN: Evaluar si el tratamiento antirretroviral (TARV) intermitente puede permitir la restauración de la inmunidad específica frente al VIH y el control inmunológico de la replicación del VIH sin TARV en pacientes tratados desde la primoinflección a través del refuerzo de la respuesta proliferativa y citotóxica específica frente al VIH. Se incluirán 15 pacientes en TARV con dos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (ANITI) y un inhibidor de la proteasa (IP) desde la primoinfección que tengan un recuento de linfocitos CD4+ por encima de 500 células/~iL, un cociente CD4/CI)8>I y una carga viral (CV) del VIH en plasma <20 copias /mL durante más de 8 meses. Diseño: Se realizarán cuatro ciclos consecutivos de retirada y reintroducción del TARV. La retirada del TARV durará 8 semanas y el retratamiento 16 semanas. Después del cuarto ciclo (semana 94) se suspenderá el TARV si no se demuestra replicación viral en plasma y se seguirán los pacientes durante un año (hasta la semana 152). El TARV se reintroducirá en caso de deterioro inmunológico (linfocitos CD4+<j50/piL) o aumento de la CV. Ambito: El estudio de realizará en el Hospital Clínic de Barcelona. Colaborarán en su desarrollo los Servicios de Enfermedades Infecciosas, Inmunología y Microbiología.

PALABRAS CLAVE: Primoinfección por VIR, Tratamiento intermitente, Respuesta citotóxica, función CD4+ helper.

TÍTULO: Estudio de la respuesta inmunitaria y de la cinética viral del VIH-1 en pacientes con viremia suprimida tras suspensión no programada del tratamiento antirretroviral.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Joaquín Portilla Sogorb

RESUMEN: Determinación de la respuesta inmunitaria, cinética viral del VIH-1 y de las modificaciones en el genotipo viral tras la suspensión no programada del tratamiento antirretroviral de alta eficacia, en pacientes con carga viral (CVP) suprimida Diseño: Estudio observacional tipo cohorte prospectivo. Enfermos atendidos de forma ambulatoria y en régimen hospitalario en un hospital de tercer nivel. Enfermos con infección VIH-1, con tratamiento antirretroviral de alta eficacia, y CVP indetectable en los 6 meses previos a la suspensión del tratamiento. Las causas de suspensión incluyen: efectos secundarios, proceso tumoral o infeccioso concomitante, o por voluntad propia del paciente. Las variables del estudio constan de variables de identificación, demográficas e historia de la infección VIH y tratamiento antirretroviral previo. Se determinarán como variables de resultado: CVP, Cuantificación de RNA y DNA, Estudio genotípico del VIH-1 (mutación en la región V3 del gp120, y resistencias genotípicas), subpoblaciones linfocitarias y estudios de proliferación linfocitaria tras suspender el tratamiento y posteriormente tras su introducción.

PALABRAS CLAVE: Cinética viral VIH, Inmunidad específica VIH, Interrupción tratamiento antirretroviral eficaz.

TÍTULO: La infección VIH: ¿se maneja igual en la mujer que en el hombre?. Estudio VIHACH01. Grupo español de estudios multicéntricos no experimentales en base de datos. (Grupo VACH).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Ignacio Suárez Lozano

RESUMEN: Son objetivos: I. Conocer si existen diferencias sociodemográficas y epidemiológicas, e identificar las barreras o dificultades en el acceso a la Atención Médica Especializada en la mujer VIH+; II.- Conocer si en España existen diferencias en el momento del diagnóstico entre los hombres y mujeres VIH+; III.- Examinar la Variabilidad Práctica Clínica: IIIa comparar la frecuencia de utilización de profilaxis de Infecciones Oportunistas entre hombres y mujeres VIH+; IIIb comparar la cifra de linfocitos CD4 y la carga viral al inicio de la terapia antiretroviral entre hombres y mujeres VIH+. Estudio multicéntrico nacional, retrospectivo, observacional en Base de Datos. El Grupo VACH es un grupo de trabajo integrado por 13 hospitales, que podrá incorporar mas hospitales durante el año 2000, que utilizan la aplicación de control hospitalario (ACH) como base de datos para seguimiento de pacientes, lo que permite crear una cohorte de pacientes VIH + con datos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y de laboratorio. Son sujetos del estudio las personas con diagnostico confirmado de Infección VIH, en seguimiento en hospitales del grupo VACH. Muestra estimada: 6000 pacientes, 15-21% mujeres.

PALABRAS CLAVE: sida, HIV, mujer, base de datos, estudios observacionales, epidemiologia, variabilidad de la práctica clínica.

TÍTULO: Comprobación de la fiabilidad, utilidad y aplicabilidad de un cuestionario de evaluación de la adhesión al tratamiento antirretroviral referida por el paciente.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Albert Tuldrá Niño

RESUMEN: La correcta evaluación de la adhesión al tratamiento de los pacientes es un elemento esencial para la monitorización de la medicación antirretroviral. Sin embargo no existe un método ideal de evaluación. El sistema más asequible es el autoinforme del paciente. Este método puede ver limitada su fiabilidad según el tipo de preguntas y el contexto en que se realizan. El objetivo es crear un cuestionario que resulte fiable, útil y aplicable en el contexto clínico y de ensayos farmacológicos para evaluar la adhesión de los pacientes en tratamiento antirretroviral. Estudio prospectivo, descriptivo, observacional. Se compararán distintos sistemas de evaluación de la adhesión, cada 4 semanas, durante un seguimiento de 3 meses. Se realizará un estudio preliminar con un diseño equivalente para comprobar los problemas del cuestionario en una muestra de 50 pacientes. Se evaluarán 530 pacientes de 13 centros representativos de la geografía española, en seguimiento por infección por VIH+ que inician o cambian su tratamiento antirretroviral. Se comparará la adhesión evaluada por: a) el cuestionario "SERAD" b) según la dispensación de la farmacia hospitalaria c) botes con dispositivo microelectrónico de registro de obertura (eDEMSâ) e) niveles plasmáticos de

antirretrovirales. Se controlará la influencia en la veracidad de las respuestas del cuestionario en función de variables sociodemográficas, de personalidad, consumo de drogas, e historia de tratamientos. Se realizará una evaluación de las variables estudiadas el día de inicio del tratamiento, evaluando la adhesión con los distintos métodos y aquellas variables susceptibles de variación con el paso del tiempo en las visitas a las semanas 4, 8 y 12. Se realizará un análisis que permita identificar la aplicabilidad, validez y fiabilidad del cuestionario. Las pruebas estadísticas a utilizar serán: correlaciones de Pearson y Spearman, prueba t de Student y de análisis de la varianza, regresión logística y método de Bland y Altman.

PALABRAS CLAVE: Adhesión, cumplimiento, evaluación, tratamiento antirretroviral.

Área Epidemiológica

TÍTULO: La prevención de la transmisión sexual del VIH en jóvenes de Andalucía, Galicia y Madrid.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José Luis Bimbela Pedrola

RESUMEN: Los objetivos de la presente investigación son: 1. Conocer las prácticas de riesgo y de prevención respecto a la transmisión sexual del VIH/SIDA que realizan los/las jóvenes de las Comunidades Autónomas de Andalucía, Galicia y Madrid; 2. Identificar los factores que en mayor medida influyen en la realización de dichas prácticas; 3. Conocer el perfil sociodemográfico de los/las jóvenes con prácticas de riesgo; 4. Conocer las diferencias entre las Comunidades Autónomas estudiadas en relación con la frecuencia de prácticas de riesgo y de prevención de los/las jóvenes, los factores asociados a las mismas, y el perfil sociodemográfico de los jóvenes que llevan a cabo prácticas sexuales de riesgo. El diseño es de tipo transversal, y ofrece un nivel de análisis descriptivo y analítico. Además es de tipo muestral: el tipo de muestreo que se utilizará es por conglomerados polietápico estratificado, donde las unidades de la primera etapa son secciones censales, las de la segunda son las viviendas dentro de la sección y las de la última etapa son los/as jóvenes de 14 a 24 años residentes en las mismas. El ámbito de esta investigación está constituido por 3 Comunidades Autónomas del Estado Español (Andalucía, Galicia y Madrid), siendo los sujetos del estudio jóvenes de entre 14 y 24 años residentes en dichas Comunidades Autónomas.

PALABRAS CLAVE: VIH, SIDA, jóvenes, prevención, sexualidad, conductas.

TÍTULO: Estudio multicéntrico de resistencia a fármacos antituberculosos. Estudio de factibilidad.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Mercedes Diez Ruiz-Navarro

RESUMEN: Mejorar el conocimiento sobre la resistencia a fármacos antituberculosos en España y sobre los factores relacionados, como el VIH; establecer la factibilidad de realizar estudios periódicos para obtener información al respecto; contrastar información con los resultados del proyecto global OMS/UICTER. Estudio: trasversal multicéntrico realizado a 1000 pacientes representativos de los

enfermos tuberculosos españoles clasificados según su estatus VIH de los Hospitales públicos españoles que realicen diagnóstico de M. Tuberculosis.

PALABRAS CLAVE: Resistencia a fármacos antituberculosos, Multirresístencia, VIH.

TÍTULO: Prevención de VIH/SIDA en población inmigrante: una estrategia de promoción de la salud basada en la educación entre iguales.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Lucía Mazarrasa Alvear

RESUMEN: Diseñar, desarrollar y evaluar una estrategia comunitaria de educación entre iguales para la prevención de VIH entre población inmigrante en la Comunidad de Madrid. Estudio transversal descriptivo cuali-cuantitativo pre-intervención entre cuatro comunidades de inmigrantes. Reclutamiento y formación de miembros de la comunidad como educadores y desarrollo de actividades de promoción de la salud con la comunidad. Evaluación de proceso y de resultados de la estrategia. Población inmigrante de origen marroquí, dominicano, subsahariano y chino ubicada en la Comunidad de Madrid.

PALABRAS CLAVE: prevención de VIH/SIDA, inmigración, educación entre iguales.

TÍTULO: Investigación cualitativa sobre conocimientos, actitudes y comportamientos relacionados con la transmisión del VIH/SIDA en población gitana.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Rosario Otegui Pascual

RESUMEN: Debido a los escasos estudios realizados en relación con la población gitana y el VIH/SIDA, al especial impacto que la infección está teniendo en esta población y a la necesidad de conocer los aspectos culturales que están incidiendo en cómo la comunidad gitana se enfrenta a ella, el objetivo de la investigación sería conocer las claves de conocimiento, actitudes y comportamientos de la población gitana en relación con la infección por VIH y el SIDA sobre las que fundamentar la intervención preventiva. Dada la importancia de estos aspectos culturales y de las resistencias de la población para manifestarse de manera abierta ante esta problemática, hemos elegido la metodología cualitativa por ser más apropiada y eficaz, tanto por el objetivo de la investigación como por las características socio-culturales de la población estudiada. El ámbito de la investigación va a ser nacional, por la distribución también nacional de la población gitana. Los sujetos de estudio serán hombres y mujeres gitanos, mayores de 18 años y que se encuentren en procesos de especial vulnerabilidad frente a la infección, bien por prácticas de consumo de drogas por vía parenteral o/y prácticas sexuales de riesgo. Las técnicas de investigación cualitativa elegidas serán: entrevistas en profundidad, grupos de discusión e historias de vida. El análisis de los datos se realizará a través de la técnica de análisis de contenido y estudio de la narratividad.

PALABRAS CLAVE: Conocimiento, actitudes, comportamientos, VIH, SIDA, población gitana.

TÍTULO: Conducta sexual y de riesgo ante el VIH en la población adulta española.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Darío Páez Rovira

RESUMEN: El objetivo de este proyecto es alcanzar un mejor conocimiento de los patrones de conducta y experiencia sexual en la población adulta española que permita definir con precisión la dinámica de difusión del VIH, así como orientar las políticas sociosanitarias de prevención, en particular las formas de establecer relaciones con nuevas parejas. Los datos disponibles confirman que las conductas de riesgo (poseer más de una pareja) caracterizan a una minoría de la población -masculina, joven y con estudios universitarios- aunque también se constata una variabilidad cultural. Así, por ejemplo, respecto a la utilización de preservativos el perfil europeo difiere del de Estados Unidos. Con el propósito de alcanzar este objeto se elaborará una encuesta de conducta sexual y riesgo ante el VIH, que sigue el protocolo que se está utilizando en diferentes países de Europa. Se encuestará a una muestra aleatoria de 5.000 personas entre 18-49 años, respetando cuotas por edad y sexo. Las variables que se explorarán mediante esta encuesta son: a) Experiencia de relaciones sexuales a lo largo de la vida, experiencias con personas del mismo sexo a lo largo de la vida/ en los últimos 5 años, relaciones de pareja recientes, solapamiento de relaciones los últimos 5 años. b) Caracterización de las relaciones establecidas los últimos doce meses, sexo, edad, estatus social, actividad sexual, experiencia homosexual y de adicción de la nueva pareja, nivel de conocimiento, tipo de relación al inicio y final, como se define la relación, duración de ella, tiempo transcurrido antes del primer coito, experiencia sexual y frecuencia, criterios utilizados para la elección pareja y formas de prevención ante ETS y VIH.

PALABRAS CLAVE: Encuestas, comportamiento sexual, prácticas de riesgo ante VIH.

Área Social

TÍTULO: Situaciones de riesgo psicosocial en niñ@s y adolescentes que viven con el VIH.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Pilar Garriga Mayugo

RESUMEN: Estudiar las situaciones de riesgo psicosocial en niñ@s y adolescentes que viven con el VIH con acceso a un espacio de soporte biopsicosocial. Estudio de campo cualitativo, longitudinal, experimental, de grupo, en Barcelona ciudad y poblaciones cercanas a niñ@s , adolescentes y familias que viven con el VIH. Detección de factores de riesgo, espacio de soporte bio-psico-social, situación de maltrato infantil.

PALABRAS CLAVE: niño, niña, adolescentes, VIH, Situaciones de riesgo psicosocial, Soporte biopsico-social.

4. III CONVOCATORIA 2001

FIPSE siguió financiado proyectos en las áreas de investigación básica, clínica, de epidemiología y prevención y económica y social. Teniendo en cuenta los proyectos financiados en convocatorias anteriores se identificaron algunos temas concretos que no habían sido suficientemente investigados, como diagnóstico precoz de infección por VIH en España, significado epidemiológico, clínico y patológico de la coinfección por VIH y virus hepatotropos (VHC, VHB, VHA) y medidas preventivas frente a estos virus, estudios sobre repercusiones sociales de la epidemia y análisis de los costes de la asistencia en el Sistema Nacional de Salud.

Área Básica

TÍTULO: Generación de anticuerpos monoclonales humanos neutralizantes de la infección por el VIH-1 a partir de pacientes infectados de forma crónica por el VIH-1 que han realizado terapia antirretroviral intermitente.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Teresa Gallart i Gallart

RESUMEN: Los pacientes infectados por el VIH-1 en tratamiento con terapia antirretroviral del tipo HAART y sometidos a interrupciones estructuradas del tratamiento conservan una buena inmunidad celular, del tipo Th y del tipo CTL, contra el virus, así como un fuerte control de la replicación vírica. Sin embargo, el conocimiento de la respuesta inmune del tipo humoral en estos pacientes es prácticamente nulo. En el presente proyecto se realizara un estudio de dicha respuesta humoral en pacientes sometidos a interrupciones estructuradas del tratamiento englobados en los protocolos vigentes en el Hospital Clínic i Provincial, haciendo especial hincapié en los anticuerpos neutralizantes de la infección por el VIH-1. Posteriormente se generarán anticuerpos monoclonales mediante la técnica de heterohibridomas de los pacientes que presenten dichos anticuerpos neutralizantes circulantes y se analizaran tanto los segmentos génicos codificantes para dichos anticuerpos como los epítopos reconocidos por los mismos.

PALABRAS CLAVE: Anticuerpos neutralizantes, Interrupción estructurada del tratamiento HAART.

TÍTULO: Estudio del fenómeno combinado de hipersusceptibilidad in vitro a inhibidores de la proteasa y pérdida de capacidad replicativa en muestras de pacientes infectados por el HIV-1.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Javier Martínez Picado

RESUMEN: A lo largo del último año hemos observado que cepas de VIH-1 aisladas de pacientes implicados en ensayos clínicos de interrupción cíclica controlada del tratamiento antirretroviral presentan un raro fenómeno de pérdida acusada de la capacidad replicativa acompañada de hipersusceptibilidad al conjunto de inhibidores de la proteasa. El proyecto presentado pretende clarificar la relación existente entre capacidad replicativa e hipersusceptibilidad, establecer su

asociación con mutaciones de resistencia y valorar el significado clínico de ambos fenómenos producidos simultáneamente. Para ello se estudiarán 56 muestras de 12 pacientes que han recibido terapia antirretroviral, con carga viral indetectable durante al menos 2 años y CD4+/CD8+ = 1, y que han seguido protocols de interrupción cíclica controlada del tratamiento antirretroviral. Se analizará in vitro el genotipo, fenotipo y capacidad replicativa longitudinal de las mismas, el efecto diferencial de la proteasa y la transcriptasa inversa en dicho efecto y el seguimiento de su evolución virológica, inmunológica y clínica.

PALABRAS CLAVE: Terapia antirretroviral, mutaciones de resistencia, replicación viral, hipersusceptibilidad.

TÍTULO: Base de datos de secuencias y mutaciones asociadas a resistencia a fármacos antirretrovirales, obtenidas de virus de pacientes infectados por el VIH.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Luis Menéndez Arias

RESUMEN: El objetivo de este proyecto es el establecimiento de una base de datos de secuencias y mutaciones procedentes de pacientes de todo el estado tratados con fármacos antirretrovirales, en los que la indicación de estudio de resistencias se ha llevado a cabo en presencia de fracaso terapéutico, es decir, por motivos estrictamente asistenciales. Todo ello en un marco de colaboración con diferentes hospitales españoles. Asimismo, se recogerán secuencias procedentes de estudios de vigilancia epidemiológicas y proyectos de investigación. Se espera que la base de datos sea alimentada por aproximadamente 1000-2000 secuencias anuales, cuando esté implantada en los diferentes centros colaboradores. Los datos genotípicos que constituirán la base de datos irán acompañados de datos clínicos del paciente. Para ello se prepararán formularios en los que se introducirán datos clínicos de tipo general (estadío clínico de la enfermedad, recuento de CD4, carga viral, etc…), así como otros datos relativos a la evolución del tratamiento, que acompañarán a la secuencia de la proteasa y/o retrotranscriptasa del virus circulante. Estos formularios se prepararán en módulos de Visual Basic, que se acoplarán a la base de datos que, a su vez se elaborará en Microsoft Access 2000. Se desarrollarán también herramientas informáticas que permitan hacer controles de calidad sobre las secuencias recibidas (por ejemplo, detección de secuencias que den lugar a enzimas no funcionales, o identificación de mutaciones muy poco frecuentes o raras). Las secuencias depositadas a lo largo del proyecto permitirán analizar las correlaciones existentes entre asociaciones de mutaciones en un mismo virus, o con tratamientos o parámetros clínicos del paciente.

PALABRAS CLAVE: Resistencia, antivirales, proteasa, retrotranscriptasa.

TÍTULO: Inserciones en la retrotranscriptasa del VIH-1: Papel del contexto de secuencia en la resistencia a inhibidores análogos a nucleosido.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Luis Menéndez Arias

RESUMEN: Se ha estimado que aproximadamente un 0.5-1 % de los pacientes que fracasan al tratamiento antirretroviral están infectados por virus portadores de una inserción de dos aminoácidos entre los codones 69 y 70 de la retrotranscriptasa (RT) del VIH-1. La RT obtenida de uno de estos pacientes se clonó, expresó y purificó, estudiándose el papel de la inserción en la adquisición de resistencia a zidovudina (AZT) y otros inhibidores análogos a nucleósido (Mas et al., 2000; EMBO J 19: 5752-5761). Virus portadores de esta enzima presentaban niveles muy altos de resistencia a zidovudina y lamivudina, y moderados a estavudina, didanosina y zalcitabina. Sin embargo, cuando se compara la secuencia de la RT del virus obtenido del paciente con una secuencia de subtipo B, no mutada, se observan 44 cambios de aminoácido, incluyendo 10 mutaciones relacionadas con resistencia a inhibidores de la RT. El objetivo de este proyecto es el de identificar cuáles de estas mutaciones son las que acompañando a la inserción dan lugar a un virus resistente a múltiples inhibidores análogos a nucleósido. Para ello se obtendrán RTs variantes derivadas de la enzima multirresistente portadora de la inserción. En estas RTs se introducirán cambios que en base al conocimiento de secuencias de virus multirresistentes y a datos fenotípicos disponibles en la literatura sugieran que podrían alterar significativamente la sensibilidad de la enzima al fármaco (por ejemplo, la sustitución de Tyr-215 por Thr, o sustituir Asp-67 por Asn). Los efectos de estas mutaciones se estudiarán en ensayos enzimáticos utilizando inhibidores análogos a nucleosido trifosforilados, y en cultivos celulares, al objeto de analizar las consecuencias de los cambios introducidos en la eficacia biológica ("fitness") del virus y en su sensibilidad a fármacos antirretrovirales.

PALABRAS CLAVE: VIH, resistencia, retrotranscriptasa, zidovudina.

TÍTULO: Caracterización genética de VIH-1 mediante análisis de secuencias completas del genoma vírico.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Rafael Nájera Morrondo

RESUMEN: Objetivos: a. Caracterización genética de la secuencia completa de virus VIH-1 recombinantes intersubtipo y de subtipos no B de España, Argentina, Brasil, Venezuela, Cuba y Rusia; b. Identificación de correlatos genéticos víricos asociados con infección por VIH-1 no progresiva. Hemos identificado previamente 186 virus recombinantes intersubtipo, de los cuales 170 corresponden a formas genéticas no descritas con anterioridad, y 192 de subtipos no B en los países mencionados. De acuerdo con las prevalencias en Galicia y Madrid, prevemos identificar unos 100 virus no B en los próximos 3 años en Galicia y el País Vasco. Por otra parte, estamos estudiando un grupo de individuos con infección por VIH-1 no progresiva. La propuesta se basa en el análisis de secuencias completas del genoma vírico, mediante amplificación por PCR de ADN proviral de células mononucleares de sangre periférica y/o de ARN de viriones plasmáticos. Ámbito de estudio: 1) Virus recombinantes intersubtipo y de subtipos no B de España (Galicia, País Vasco y Madrid), Argentina, Brasil, Venezuela, Cuba y Rusia, estudiados previamente en nuestro laboratorio (119 muestras), y de Galicia y el País Vasco que se prevé identificar en los próximos tres años (100 muestras); 2) Virus de individuos con infección por VIH-1 no progresiva de Madrid (12 individuos) y de un grupo control con infección progresiva (12 individuos).

PALABRAS CLAVE: VIH-1, subtipos no B, recombinantes intersubtipo, no progresores a largo plazo, epítopos CTL, secuencias completas.

Área Clínica

TÍTULO: Cuestionario reducido predictivo de adherencia relacionada con el tratamiento antirretroviral. Validación.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Xavier Badía Llach

RESUMEN: Evaluar la fiabilidad, validez y valor predictivo de la versión reducida final del cuestionario predictivo de la adherencia al tratamiento específico para pacientes infectados por el VIH, en condiciones de la práctica clínica habitual en España. Estudio de validación de un cuestionario reducido predictivo de adherencia al tratamiento antirretroviral a pacientes VIH registrados en centros hospitalarios públicos o concertados de España. 105 pacientes (dos hospitales de Barcelona y uno de Madrid).

PALABRAS CLAVE: Adherencia, pacientes VIH, cuestionario.

TÍTULO: Validación de un sistema pronóstico de las neumonías de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: María Elisa Cordero Matía

RESUMEN: Validar un sistema pronóstico (GAEI) para neumonías bacterianas de adquisición comunitaria en pacientes con infección por el VIH. Como objetivos secundarios se estudiarán la epidemiología y las características actuales de la neumonía asociada a la infección por el VIH en la población adulta. Estudio prospectivo, observacional y multicéntrico de casos consecutivos de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Virgen Macarena, de Valme, Puerta del Mar, Reina Sofía, de Puerto Real, Virgen de la Victoria, Virgen de las Nieves, Hospital del SAS de Jerez de la Frontera, Hospital de Punta de Europa, Hospital de Torrecárdenas, Hospital General Básico de la Axarquía, Hospital de Poniente. Sujetos del estudio: Pacientes con neumonía de adquisición comunitaria e infección por el VIH pertenecientes a las areas hospitalarias de los centros participantes.

PALABRAS CLAVE: Neumonía de adquisición comunitaria, neumonía bacteriana, VIH, SIDA.

TÍTULO: Estudio de inmunogenicidad y de la persistencia de la respuesta serológica frente a la vacuna neumocócica polisacárida 23 valente en pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral de alta eficacia.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: V. Falcó

TÍTULO: Características clínicas y epidemiológicas de la coinfección VHC-VIH en la población española.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Juan González García

RESUMEN: Conocimiento de la prevalencia de la coinfección VIH y virus de hepatitis C (VHC) en nuestro medio. Descripción del perfil clínico del paciente coinfectado por VIH y VHC. Estimación del número de pacientes que serían candidatos al tratamiento de la hepatopatía crónica por VHC. Incluye dos estudios. Estudio 1: Corte transverasal de prevalencia multicéntrico. Estudio 2: Estudio transversal poblaciones completas de hospitales terciarios. El estudio 1 se realizará en pacientes con infección por VIH de hospitales de toda la geografía española. El estudio 2 incluirá los pacientes con infección por VIH de tres Hospitales terciarios españoles. A través de Gesida se ofrecerá la participación en el estudio 1 a todos los centros españoles con seguimiento de pacientes con VIH. En el estudio 2 participarán los Hospitales La Paz, Ramón y Cajal y Doce de Octubre de Madrid. En el estudio 1 la muestra total de pacientes será de 1066 calculado para la estimación de una proporción del 50%, con un 3% de precisión y un 95% de confianza es de 1066 pacientes. En el estudio 2 no se precisa cálculo de muestra.

TÍTULO: Prevalencia de Pneumocystis carinii con mutaciones asociadas a resistencia a las sulfamidas en pacientes con infección por el VIH-1 en España. Estudio de los factores de riesgo y valor pronóstico en la neumonía por P. carinii (PCP).

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Mª Asunción Moreno Camac

RESUMEN: Objetivos: 1. Estudiar la prevalencia de P. carinii con mutaciones asociadas a la resistencia a las sulfamidas en pacientes VIH-1 en España. 2. Evaluar los factores de riesgo asociados a la presencia de dichas mutaciones, así como su valor pronóstico en la neumonía por P.carinii (PCP). Estudio prospectivo multicéntrico de casos consecutivos. Los sujetos del estudio son todos los pacientes con infección por el VIH en los que se diagnostique una NPC durante el periodo de estudio (2002-2003) en los hospitales: Clínic, Sant Pau y Vall d'Hebron (Barcelona), La Paz (Madrid), Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), Ntra. Sra. de Aránzazu (San Sebastián). El genotipado de P. carinii se realizará en la Universidad de Michigan (U.S.A.).

PALABRAS CLAVE: neumonía por Pneumocystis carinii, dihidropteroato-sintetasa, resistencia a sulfamidas.

TÍTULO: Estudio comparativo y aleatorizado de la evolución de paciente infectados por VIH con buena situación inmunológica a los que se realiza interrupciones no programadas del tratamiento.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Santiago Moreno Guillén

RESUMEN: Evaluar si la suspensión del tratamiento, garantizando un nivel de seguridad de los linfocitos CD4, es una estrategia segura y favorable en pacientes infectados por VIH. Estudio comparativo, aleatorizado, abierto, multicéntrico. Ambito y sujetos de estudio: Consultas de Infección por VIH en 4 hospitales terciarios de Ia Comunidad de Madrid. Se incluirán pacientes en tratamiento estable con viremia indetectable «5(copias/mL) durante los últimos 12 meses y con recuento de linfocitos CD4 >600/m M3. Se excluirár pacientes con diagnóstico previo de SIDA o con fracasos terapéuticos previos.

PALABRAS CLAVE: Interrupción del tratamiento, Inmunidad específica, Toxicidad, Resistencia, Calidad de Vida, Coste económico.

TÍTULO: Estudio comparativo de la eficacia a largo plazo del tratamiento antiretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes infectados por el VIH con CD4 basales de 200-350 y más de 350/mm3. Estudio VIHACH02.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Ignacio Suárez Lozano

RESUMEN: Comparar la eficacia clínica, virológica e inmunológica del inicio precoz o diferido del Tratamiento Antiretroviral de Gran Actividad en una cohorte de pacientes infectados por el VIH. Estudio Multicéntrico nacional, prospectivo y retrospectivo, observacional en la Base de Datos de la cohorte del Grupo VACH. El Grupo VACH es un grupo de trabajo integrado por 16 hospitales españoles, que utilizan la aplicación de control hospitalario (ACHâ) como base de datos para seguimiento de pacientes infectados por el VIH, lo que ha permitido crear una cohorte de pacientes VIH + con datos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y de laboratorio (Cohorte VACH). Los sujetos del estudio son personas con diagnóstico confirmado de Infección VIH, sin tratamiento antiretroviral previo, que hayan iniciado su primer TARGA con una cifra de CD4 de más de 200/mm3, en seguimiento en los hospitales del Grupo VACH. Muestra estimada: 700-1.000 pacientes Variables fundamentales: mortalidad, progresión a SIDA, enfermedades oportunistas, recuento de células CD4, viremia plasmática, abandonos de tratamiento, pérdidas de seguimiento y tiempo hasta el fracaso, especificadas en la metodología del estudio.

TÍTULO: Infecciones de transmisión sexual (ITS)-VIH en colectivos de mayor riesgo de ITS. Impacto de la población inmigrante.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Martí Vall Mayans

RESUMEN: Determinar la prevalencia de ITS (gonorrea y clamidea) y VIH, y las características epidemiológicas de distintos colectivos de mayor riesgo de ITS en Barcelona. Estudio transversal en la Unidad de ETS de Barcelona (UETSB) y ONG AmbitDona. Periodo de estudio: 2002-2003. Sujetos y Métodos: Usuarios de la UETSB y personas que ejercen la prostitución en la calle, inmigrantes y autóctonos. Variables de estudio: ITS, VIH, país de procedencia, fecha de nacimiento, sexo, distrito de residencia, grupo de transmisión, fecha de diagnóstico de la infección de VIH, comportamiento

sexual, estadio clínico de las ITS-VI (aguda, asintomática, sintomática). Se recogerán los datos de forma estructurada y se revisarán las historias clínicas.

PALABRAS CLAVE: VIH, infecciones de transmisión sexual, inmigrantes, grupos de riesgo.

Área Epidemiológica

TÍTULO: Estudio de cohortes para evaluar el riesgo de infección por el VIH y el virus de la hepatitis C entre los jóvenes de tres ciudades españolas que consumen psicoestimulantes por vías no parenterales.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: M. Teresa Brugal Puig

RESUMEN: Conocer la prevalencia de la infección por el VIH y de los comportamientos de riesgo para su adquisición en los jóvenes consumidores de cocaína que no consumen opiáceos. Conocer los principales factores sociodemográficos y psicopatológicos asociados a dichas conductas. Evaluar si las relaciones sexuales de riesgo están condicionadas por estar bajo los efectos de la cocaína o el alcohol. Evaluar la prevalencia e incidencia de infección por VHC como variable asociada a la infección por VIH. Monitorizar los comportamientos sexuales de riesgo para evaluar si los cambios se deben a un efecto cohorte o a un efecto edad. Estudio de cohortes prospectivo sobre 600 consumidores de cocaína que no consumen opiáceos, en las ciudades de Madrid, Barcelona y Sevilla, seleccionados con técnicas no-probabilísticas (muestreo dirigido en poblaciones diana y en bola de nieve), y captados sobre todo mediante búsqueda activa en escenarios o nominación por personas-clave u otros entrevistados.

PALABRAS CLAVE: Psicoestimulantes, cocaína, VIH, VHC, comportamientos de riesgo.

TÍTULO: Conocimientos, actitudes y comportamientos relacionados con la transmisión sexual del VIH en jóvenes residentes en Centros de Menores de Protección y Reforma de Asturias, País Vasco y Castilla León.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Mercedes García Ruiz

RESUMEN: Objetivos: 1.-Conocer las prácticas de riesgo y de prevención respecto a la transmisión sexual del VIH/SIDA que realizan los/as jóvenes residentes en centros de menores de Asturias, Pais Vasco,y Castilla León. 2.-Identificar los factores de riesgo y prevención que influyen en la realización de dichas prácticas en esta población. 3.-Conocer el perfil sociodemográfico de los/as jóvenes con prácticas de riesgo. 4.-Conocer las diferencias entre las Comunidades Autónomas estudiadas en relación con la frecuencia de prácticas de riesgo y de prevención de los/as jóvenes, los factores asociados a las mismas, y el perfil sociodemográfico de los/as jóvenes que llevan a cabo prácticas sexuales de riesgo. 5.-Diseñar un programa de intervención para la prevención de la transmisión sexual del VIH dirigido a jóvenes que residen en centros de menores.El diseño de la investigación está basada en el modelo de investigación propuesta por J.L.Bimbela de la Escuela Anadaluza de Salud

Pública de Granada sobre "La prevención de la transmisión sexual del VIH en jóvenes" refiriéndola en nuestro caso al colectivo específico de jóvenes de entre 14 y 21 años que residen en centros de menores. Estudio de tipo observacional transversal o de prevalencia que permite desarrollar un doble enfoque: descriptivo, y analítico de tipo poblacional y distributivo con una muestra de 510 jóvenes de entre 14 y 21 años residentes en centros de menores de reforma y de protección de dichas CCAA.

PALABRAS CLAVE: VIH/SIDA, prevención, jóvenes, centros de menores, sexualidad.

TÍTULO: Evaluación e identificación de los determinantes del retraso en el diagnóstico del HIV.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Maria D. Romaguera Lliso

RESUMEN: Objetivos: 1) Estimar el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de HIV y la manifestación de una de las patologías indicativas de sida en función de diferentes variables. 2) Conocer la % de infectados que se diagnostican tardíamente. 3) Identificar los factores de riesgo asociados a un retraso en el diagnóstico de HIV en personas infectadas por el virus en Cataluña. Estudio retrospectivo del retraso diagnóstico en los casos de sida notificados al registro de Cataluña. Estudio trasversal a pacientes infectados de HIV, a través de encuestas. Ámbito y sujetos del estudio: 1) casos de Sida diagnosticados en Cataluña hasta el año 2000. 2) Pacientes infectados por el HIV que acudan a las consultas externas de 7 hospitales de Cataluña.

PALABRAS CLAVE: infección VIH, Sida, diagnóstico tardío.

TÍTULO: Formación de jóvenes agentes sociales en la educación sexual de sus iguales: la prevención del SIDA desde la escuela.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Carmen Santín Vilariño

RESUMEN: Objetivos: 1.- Describir el nivel de información y formación sexual, así como las actitudes que de éste se derivan, en una muestra de jóvenes entre 14 y 23 años y diferentes niveles culturales de la ciudad de Huelva. 2.- En función de los resultados obtenidos llevar a cabo un programa de educación afectivosexual en distintos centros de la zona a través del cual captar jóvenes motivados en el mantenimientos de la formación y transmisión de información a sus iguales 3.- Llevar a cabo un programa de formación continuada de los jóvenes elegidos como agentes, que lo serán tanto en función de su motivación como de características de personalidad y redes sociales de acceso 4.- Estos mismos agentes serán los encargados de establecer vínculos entre los diferentes centros y asociaciones juveniles para mantener actividades relacionadas con el tema que propicien la búsqueda de información y asesoramiento entre los jóvenes de la comunidad. Estudio transversal para una muestra representativa de jóvenes onubenses. La población del estudio son los jóvenes entre 14 a 23 años, sea cual sea su nivel de escolarización.

PALABRAS CLAVE: sociodemográfica, educación, prevención, creencias y actitudes hacia el VIH/SIDA, conocimientos, jóvenes, agentes sociales.

TÍTULO: Registro de casos de infección por VIH-2 y HTLV-I/II en España.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Vicente Soriano Vázquez

RESUMEN: Este proyecto presenta 2 objetivos principales: i) Crear y mantener un Registro Nacional de casos de infecciones por retrovirus no VIH-1. ii) Conocer las características clínicas de los sujetos infectados por VIH-2 y HTLV-I/II y su implicación en las co-infecciones por VIH-1. Estudio Nacional a Individuos infectados por el VIH-2 y HTLV-I/II en nuestro país. Determinaciones: Elaboración de una hoja de recogida de datos, tanto epidemiológicos como clínicos e inmunológicos. En esta hoja se reflejan datos como edad, sexo, raza, país de origen, grupo de riesgo, estadio clínico (CD4), lugar y fecha de diagnóstico, médico responsable y tratamiento. Se obtendrá el diagnóstico serológico y genético de los sujetos con infección retroviral. Se procederá a la identificación de subtipos y variantes virales.

PALABRAS CLAVE: VIH-2, HTLV, VIH-1.

TÍTULO: Evaluación de los Programas de Intercambio de Jeringuillas (PIJ) en España. Proyecto PIJES.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Ernestina Presser

RESUMEN: Evaluar los Programas de Intercambio de Jeringuillas (PIJ) que se desarrollan en España: censo de las Unidades de Intercambio de Jeringuillas (UIJ), características funcionales y estructurales de las UIJ y perfil de sus usuarios, valoración y aceptación de los profesionales, prevalencia de uso compartido en jeringuillas que retornan a los PIJ y validar la notificación de los usuarios de drogas con respecto a esta práctica. Estudio con tres diseños metodológicos: 1) cuantitativo, 2) cualitativo y 3) marcadores de ADN en jeringuillas usadas. El estudio incluye las 17 comunidades autónomas y las 2 ciudades autónomas españolas. Sujetos de estudio: UIJ, PIJ, Usuarios de drogas por Vía Parenteral (UDVP), profesionales que desarrollan PIJ, jeringuillas usadas.

PALABRAS CLAVE: Programas de Intercambio de Jeringuillas, inyectores de drogas, uso compartido de jeringuillas, huella genética.

Área Social

TÍTULO: Evolución de la mortalidad por SIDA. ¿Es diferencial según nivel socioeconómico?

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Carme Borrell Thió

RESUMEN: Objetivos: 1) Analizar la evolución de la mortalidad por sida en la ciudad de Barcelona en el periodo 1988-2001, en hombres y mujeres, según nivel socioeconómico, vía de transmisión, grupos de edad y según la existencia o no de retraso en el diagnóstico de la infección por VIH. 2) Comparar las tendencias de mortalidad en estos grupos en el período de ascenso (1988-1996) y de

descenso (1996-2001) de la mortalidad. 3) Evaluar la concordancia de la codificación de la causa básica de defunción por sida entre la CIE-9 y la CIE-10, en 1999. Estudio de tendencias de base individual a residentes en la ciudad de Barcelona muertos en el período 1988-2001 cuya causa básica de defunción fue el sida.

PALABRAS CLAVE: sida, nivel socioeconómico, desigualdades.

TÍTULO: Percepciones y actitudes de las personas infectadas por VIH respecto a la vivencia de su enfermedad e identificación de las necesidades de inserción socio-laboral.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Alfredo Cano Sanchez

RESUMEN: Objetivos: 1.- Evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de las personas infectadas por VIH. 2.- Conocer las creencias, actitudes, comportamientos y conocimientos de esta personas respecto a la vivencia y pronóstico de su enfermedad. 3.- Identificar y analizar las nuevas necesidades de inserción laboral de las personas infectadas por VIH. Estudio observacional, transversal y descriptivo cuali-cuantitativo, empleando un cuestionario validado para medir la Calidad de Vida Relacionada con la Salud, entrevistas en profundidad semi-estructuradas y grupos focales. Se desarrollar un cuestionario que sirva para valorar los factores que influyen en la decisión de las personas infectadas por VIH para permanecer o volver al mundo laboral remunerado. La población teórica del estudio son todos las personas infectadas por VIH de la Región de Murcia (se estima entre 1.500 y 2.000 personas). La población accesible serán todas las personas mayores de 18 años, de ambos sexos, infectadas por VIH, atendidos en las Consultas Externas de 2 hospitales de referencia, que estén siguiendo tratamiento de con antirretrovirales de gran eficacia (TARGA o HAART en inglés). Se estima en unas 600 personas. Muestreo no probabilístico por conveniencia.

PALABRAS CLAVE: calidad de vida y VIH/SIDA, percepciones, actitudes, creencias, inserción social-laboral e infección por VIH.

TÍTULO: Estudio sobre redes y canales de comunicación y difusión de la información en la comunidad inmigrante de la Ciudad de Barcelona.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Jordi Gómez i Prat

RESUMEN: La presente investigación pretende identificar las redes y los canales de comunicación y difusión empleados por la población inmigrante, así como los tipos de información que circulan en su interior para poder vehiculizar las intervenciones de información/prevención en relación al VIH/SIDA de forma más apropiada. Para el desarrollo de la misma se empleará un esquema cualitativo y cuantitativo que permita obtener también datos sobre componentes contextuales de cada uno de los grupos culturales participantes. El área geográfica se centra en el área de Barcelona y nuestra población diana está formada por personas de entre 15 y 40 años de las comunidades de África Subsahariana, el Magreb, América Latina, Pakistán y un grupo control Autóctono. Se tendrán en cuenta variables tales como comunidades específicas, género, tiempo de estancia en Barcelona,

situación administrativa de la población, redes y canales de comunicación y difusión y tipos de información. Para la recolección de datos se realizará una muestra estratificada proporcional para conseguir una representación equilibrada de los colectivos. Se seleccionará y formará un equipo de agentes de salud. El análisis se realizará comparando las redes de comunicación formales e informales así como detectar la posibilidad de utilizar nuevos canales de información diferentes y complementarios a los que estamos usando en la actualidad en los proyectos de Información, Educación y Comunicación (IEC) relacionados con el VIH/SIDA.

PALABRAS CLAVE: Redes de información, inmigración y VIH/SIDA.

TÍTULO: Utilización de recursos sanitarios, seguimiento de las medidas de prevención y actitud/adherencia al tratamiento antiretroviral en personas con conductas de riesgo para la infección por VIH.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Enric Pedrol Clotet

RESUMEN: Conocer la utilización de recursos sanitarios, el seguimiento de las medidas de prevención y la actitud/adherencia al tratamiento antíretroviral. Estudio prospectivo mediante una encuesta aplicada por personas afectadas de VIH, previamente entrenadas por un equipo de psicólogos. La encuesta ha sido elaborada por un equipo multidisciplinar de médicos, enfermeras, psicólogos, asistente social, trabajadores sociales y pacientes. El ámbito del estudio es la comarca M Vallés Oriental. Hospital de Referencia y Centro de Deshabituación de drogodependencias que dan cobertura a 300.000 habitantes. Se incluirá una muestra de 500 personas con conductas de riesgo para la infección por VIH (exUDVP, UDVP activos,por relación sexual homosexual y heterosexual, prostitución) reclutadas a partir de la consulta externa de la Unidad de infección VIH y de un centro de deshabituación de drogas.

PALABRAS CLAVE: conducta de riesgo VIH 1 información/consumo de drogas/ adherencia a antiretrovirales/ prevención VIH.

5. IV Convocatoria 2002

En la IV Convocatoria se establecieron, además de las prioridades de investigación en las áreas básica, clínica, epidemiológica, preventiva, económica y social de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cinco temas de especial interés: El diagnóstico precoz de la infección por VIH, la prevención de la transmisión del VIH en el marco asistencial, el significado epidemiológico, clínico y patogénico de las coinfecciones por VIH y virus hepatotropos, o por VIH y M. Tuberculosis, así como las medidas preventivas y terapéuticas frente a estos microorganismos, los estudios sobre repercusiones sociales y económicas de la epidemia y el análisis de los costes de la asistencia en el Sistema Nacional de Salud.

Área Básica

TÍTULO: RNAs catalíticos: una nueva herramienta para la investigación sobre VIH. Identificación de nuevas dianas en el genoma del virus.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Alfredo Berzal Palazón

RESUMEN: El objetivo general del proyecto es el de caracterizar la potencial utilidad de nuevos RNAs inhibidores (ribozimas y antisense) para la obtención de modelos experimentales que permitan ensayar el papel de genes y secuencias virales en la infección del virus, con la finalidad de identificar nuevas dianas terapéuticas frente a la infección por VIH. Está claramente demostrada la utilidad de ribozimas y antisense para el diseño de inhibidores específicos de la expresión génica y en concreto como inhibidores de la replicación del VIH. La mayoría de los trabajos se han dirigido al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos frente al VIH, de hecho existen varios estudios en fase clínica de desarrollo basados en la utilización de ribozimas como terapia anti-VIH. Los resultados obtenidos hasta la fecha aunque alentadores han puesto de manifiesto una serie de limitaciones importantes que es necesario solventar para utilizar eficientemente estas moléculas. Por otra parte, la falta de eficacia de los tratamientos actuales hace necesario conocer más a fondo la biología del virus así como las interacciones virus-huésped, y en consecuencia identificar nuevas dianas terapéuticas. Se propone la utilización de RNAs catalíticos como herramientas para la identificación de nuevas dianas. Para ello se propone un análisis exhaustivo y comparativo de la eficiencia ex vivo de RNAs inhibidores diseñados para conseguir la supresión de genes virales específicos. La gran especificidad de acción de los RNAs permitirá establecer claramente el papel del gen concreto en la infección y replicación viral. El diseño de los RNAs a analizar, que ya han sido ensayados con éxito in vitro en nuestro laboratorio, se llevará a cabo siguiendo un protocolo racional, lo cual nos permitirá obtener conclusiones de aplicación general.

PALABRAS CLAVE: nuevas dianas VIH, supresión génica, ribozimas, antisense.

TÍTULO: Uso de Saccharomyces cerevisiae para la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas de VIH.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Luis Carrasco Llamas

RESUMEN: En este proyecto proponemos el uso de la levadura S. cerevisiae como un sistema para el ensayo y búsqueda de compuestos anti-VIH. Para ello se obtendrán clones de S. cerevisiae que expresen de forma inducible diversos genes del VIH, tales como nef, pro, rev, vif y vpu. Estudiaremos el efecto citotóxico estas proteínas para las levaduras. Analizaremos en detalle dicho efecto tanto a nivel morfológico como bioquímico. Se ensayarán los inhibidores existentes de la PR para validar el uso de este sistema en la búsqueda de inhibidores. Asímismo, el empleo de las levaduras como sistema genético permitirá iniciar la búsqueda de inhibidores peptídicos de la proteasa del VIH-1 que bloqueen su actividad. Este objetivo se llevará a cabo mediante la obtención de una librería de péptidos de pequeño tamaño generados al azar. Finalmente se analizará el efecto diversos inhibidores de funciones celulares sobre la actividad ctotóxica de las proteínas Nef, Rev, Vif y Vpu y se obtendrán variantes no citotóxicas de estas proteínas. Con los resultados obtenidos en este proyecto dispondremos de nuevos sistemas para el análisis de inhibidores de VIH.

PALABRAS CLAVE: HIV-1, proteasa, proteínas citotóxicas, genes reguladores del VIH, levaduras, inhibidores peptídicos, inhibidores de la proteasa, sistemas de ensayo de antivirales.

TÍTULO: Potenciación de la respuesta inmune (sistémica y de mucosas) frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1).

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Mariano Esteban Rodríguez

RESUMEN: El sida, cuyo agente responsable es el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), es la cuarta causa de mortalidad en la población, progresando la infección rápidamente en países del tercer mundo especialmente en la región sub-Sahariana de Africa. Como el proceso de infección por VIH destruye las células clave del sistema inmune necesarias para proteger al organismo contra la infección, existe un gran interés por desarrollar procedimientos que estimulen las defensas inmunológicas, tanto a nivel profiláctico como terapéutico. Trabajos previos realizados en nuestro laboratorio han establecido pautas de inmunización combinada, denominadas “priming/booster”, que permiten estimular la respuesta inmune celular, de forma sistémica, frente a antígenos de malaria y leishmania y conseguir un alto grado de protección en modelos animales. Estos procedimientos los hemos aplicado también a antígenos del VIH y demostrado que se puede potenciar de forma sistémica la respuesta inmune celular frente al VIH. Existe un desconocimiento sobre si estos procedimientos son aplicables a estimulación en mucosas. El proyecto propuesto es una continuación de los trabajos de nuestro grupo y pretende establecer procedimientos óptimos de estimulación de la respuesta inmune, tanto sistémica como de mucosas. Los objetivos específicos del proyecto son: 1.-Demostrar el grado de inducción de la respuesta inmune celular sistémica y de mucosas, por “priming/booster” con vectores de DNA y del virus vaccinia que expresan el antígeno env del HIV. 2.- Demostrar el grado de activación de la respuesta inmune humoral y celular, sistémica y de mucosas, por “priming/booster” con vectores del virus de la gripe y del virus vaccinia que expresan env del VIH. 3.- Demostrar el grado de activación de la respuesta inmune humoral y celular, sistémica y de mucosas, frente a distintos aislados del HIV. 4.-Modular la respuesta inmune mediante

el uso combinado de citoquinas. 5.- Caracterizar la respuesta inmune frente a distintos antígenos del VIH. 6.- Evaluar protección en modelo de macacos.

PALABRAS CLAVE: VIH, antígenos, respuesta inmune, inmunoestimulación, combinación de vectores, DNA y vaccinia, citoquinas, protección.

TÍTULO: Utilización de vectores retrovirales que contienen envueltas naturales del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), para desarrollar un modelo de coinfección por M. tuberculosis y VIH en macrófagos derivados de sangre periférica, que permita analizar el impacto de la infección tuberculosa en el curso de la infección viral.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: M. Dolores Folgueira López

RESUMEN: Desarrollar un sistema de infección por retrovirus recombinantes que contengan envueltas naturales del VIH, que nos permita analizar el papel de la infección por micobacterias y el papel de las citoquinas IL-1, IL-2, IL-6 y TNF-a en la replicación del VIH. Partiendo del vector PNL4-3 luc se construirá un vector retroviral con envueltas naturales de cepas virales R5, X4 y duales, incluyendo el gen accesorio vpr. Las construcciones generadas se utilizarán para la infecciones de macrófagos humanos diferenciados obtenidos a partir de células mononucleares de sangre periférica, que a continuación serán coinfectados por cepas de referencia y aislamientos clínicos de M. tuberculosis, M. avium y M. fortuitum. Se analizará también el papel de LPS, LAM y micobacterias inactivadas en la expresión del VIH, así como el de las citoquinas IL-1, IL-2, IL-6, IL-10 y TNF-a. El aumento de la expresión viral inducido por estos agentes será analizado midiendo la actividad luciferasa.

PALABRAS CLAVE: Macrófagos, VIH, M. tuberculosis, citoquinas.

TÍTULO: Desarrollo de una vacuna contra el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 basada en mycobacterium bovis bcg recombinante, lisina auxotrofica. Estudio in vivo de la respuesta inmune en un modelo animal murino.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Juan Joseph Munné

RESUMEN: Mycobacterium Bovis Bacillus Calmette–Guerin recombinante (BCGr) expresando diferentes antígenos del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1(VIH-1) podría ser un buen candidato como vacuna contra el VIH-1. Una vacuna efectiva para el control de la infección por el VIH-1, debe inducir una repuesta inmune humoral y celular específica frente al VIH-1. La inducción de linfocitos T citotóxicos (CTLs) y de anticuerpos específicos contra diferentes antígenos del VIH y del virus de la inmunodeficiencia en simios (VIS) han sido descritas después de inmunizar a ratones o primates con BCGr expresando estos antígenos. El principal objetivo de este estudio es el desarrollo de una vacuna contra el VIH-1 basada en BCG recombinante (BCGr), lisina auxotrófica. Inicialmente construiremos mediante ingeniería genética las diferentes cepas recombinantes expresando la proteína entera gp120 de la envuelta del VIH y la proteína entera gag del VIS bajo el control del

promotor hsp60 (heat shock protein) de BCG. Posteriormente, analizaremos la expresión in vitro de estas proteínas mediante western blot y finalmente evaluaremos la respuesta inmune humoral y celular después de inmunizar ratones Balb/c con las cepas BCGr. Este proyecto se desarrollará en el Hospital Clínic de Barcelona y en colaboración estrecha con el laboratorio de Inmunopatología del ISCIII.

PALABRAS CLAVE: BCG recombinante, vacuna anti VIH, vectores bacterianos recombinantes.

TÍTULO: Papel de la INTERLEUQUINA-7 en las modificaciones de la función tímica en pacientes adultos sometidos a tratamiento antirretroviral de alta potencia.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Manuel Leal Noval

RESUMEN: Estudiar el papel de la Interleuquina–7 como factor inductor de la timopoyesis en sujetos adultos infectados por VIH sometidos a tratamiento antirretroviral de alta potencia. Estudio longitudinal con seguimiento previamente diseñado, de una cohorte de pacientes VIH+ comenzando una terapia antiviral altamente activa (HAART). Se incluye valoración basal y periódicas cada 12 semanas de las variables de interés. Se incluirán 50 pacientes infectados por VIH sin experiencia previa con antirretrovirales, que inician terapia antirretroviral altamente potente en la Unidad especializada en pacientes infectados por el VIH (Grupo de Estudio de Hepatitis Víricas y SIDA) del Hospital U. Virgen del Rocío de Sevilla.

PALABRAS CLAVE: VIH, Terapia antirretroviral, IL-7, bcl-2, Reconstitución inmune, Timo.

TÍTULO: Papel de mutaciones de resistencia a antirretrovirales no análogos de nucleósido en la eficacia biologica de los virus VIH-1 resistentes.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Cecilio López Galíndez

RESUMEN: La utilización de combinaciones de fármacos antirretrovirales ha supuesto un punto de inflexión en la epidemia causada por la infección del VIH-1 en los países desarrollados. Sin embargo su uso se ha visto siempre acompañado de la detección de mutaciones de resistencia en los virus de los pacientes en tratamiento. Aunque existen numerosos trabajos sobre el papel que juegan las distintas mutaciones en el fenotipo de resistencia, son muy pocos los que estudian las consecuencias que tienen las mutaciones de resistencia en la eficacia biológica de los virus, por lo que en este proyecto nos proponemos estudiar este aspecto. El estudio se centrará en el análisis del papel que juegan mutaciones de resistencia a inhibidores de la retrotranscriptasa del VIH-1 no análogos de nucleósido (NAN) en la eficacia biológica del virus, tanto en el contexto de virus salvajes del subtipo B como de virus resistentes. Estudiaremos virus con mutaciones primarias en las posiciones 103, 106, 181 y 190 individualmente y en combinaciones de dos de ellas. Estudiaremos también el efecto de las mutaciones secundarias en otros residuos que aparecen también implicadas en resistencia pero como mutaciones acompañantes en los residuos 100, 101 y 236. Se compararán las eficacias biológicas de los distintos tipos de mutantes sencillos y dobles, tanto en ausencia como en presencia

de inhibidor y a distintas concentraciones del antirretroviral. Asimismo, se analizará el efecto que produce el contexto de secuencia sobre la eficacia biológica del virus. Finalmente se compararan las variaciones de fitness que producen cada tipo de mutantes y se analizaran las causas biológicas y bioquímicas que las producen.

PALABRAS CLAVE: Mutaciones de resistencia, antirretrovirales, NAN, fitness.

TÍTULO: Diseño de vacunas: caracterización molecular del procesamiento de la GLICOPROTEÍNA gp160 de HIV para su presentación a LINFOCITOS T CD8+.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Daniel López Rodríguez

RESUMEN: El desarrollo eficiente de vacunas frente a patógenos (virus, bacterias) o procesos tumorales conlleva la inducción eficiente de la respuesta inmune. En procesos de inmunidad celular, los linfocitos T citolíticos (CTLs) CD8+ reconocen específicamente a los antígenos de los patógenos en forma de fragmentos peptídicos cortos, resultado de un procesamiento intracelular de las diversas proteínas virales, junto con moléculas de MHC de clase I. Este reconocimiento conlleva la destrucción selectiva de las células infectadas. Previamente se ha descrito la implicación de CTLs en el control del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en individuos infectados. Por tanto es fundamental comprender cómo son procesados los distintos epítopos virales para su posterior presentación a CTLs. Este conocimiento permitirá obtener una presentación más eficiente de los epítopos virales al sistema inmune, proveyendo de nuevos tratamientos frente a la infección vírica por HIV. En el tercer dominio intervariable (V3) de la glicoproteína de la envuelta gp160 de HIV-1 se encuentran epítopos presentados por diferentes alelos de MHC humanos: HLA-A2, -A3, -A11 y -B27. Actualmente no se conoce la secuencia precisa de aminoácidos que componen estos epítopos, habiéndose realizado únicamente, ensayos de actividad con péptidos sintéticos en alguno de ellos, por lo que la caracterización molecular fina de los mismos está todavía por realizar. Esta tarea, que implica identificar múltiples especies moleculares en bajas concentraciones provenientes de complejos aislados celulares, es ahora factible gracias a los avances en tecnología aplicada a la Proteómica en forma de espectrometría de masas de alta sensibilidad. Por todo ello nos planteamos la caracterización molecular precisa de epítopos virales de la gp160 de HIV-1 presentados en el contexto de MHC humanos, para diseñar estrategias terapéuticas frente a la infección como el diseño de vacunas recombinantes potenciadoras de inmunidad celular.

PALABRAS CLAVE: proteasas, epítopo, presentación antigénica, espectrometría de masas, linfocitos t citotóxicos, ratones transgénicos, vacunas.

TÍTULO: Interferencia de RNA: aplicación en la búsqueda de nuevas dianas antivirales.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Miguel Ángel Martínez

RESUMEN: La denominada interferencia de RNA (RNAi) o silenciamiento génico post-transcripcional (PTGS) es una nueva área de investigación que ha venido gestándose durante la última década. Un

ejemplo de la relevancia que está adquiriendo esta área de investigación es el hecho de que el RNAi haya sido considerado por la revista Science como el descubrimiento más importante, dentro del campo de la biología molecular y celular, del año 2001 (Science 2001, 294: 2443). Recientemente, varios procesos que incluyen el silenciamiento génico post-transcripcional (PTGS) y el RNA interferente (RNAi) han sido identificados como capaces de generar una inhibición específica de la expresión génica (Matzke et al. Science 2001, 293: 1080). Aunque la función fisiológica del PTGS y RNAi está aún por dilucidar en células de mamífero, las plantas lo utilizan para defenderse de la infección de numerosos virus RNA, así como para evitar la expansión de ciertos elementos transponibles (transposones y retrotransposones). Las plantas aprovechan los intermediarios replicativos, RNAs de doble cadena (dsRNA), que originan los virus al replicarse, para inhibir de una manera específica de secuencia la expresión de determinados genes virales. En el presente proyecto de investigación nos proponemos utilizar RNAi específicos de diferentes genes del VIH-1 y del VHC, así como de genes celulares esenciales (e.g receptores celulares) para la replicación de ambos virus. La inhibición específica de la replicación viral nos permitirá la caracterización de los mecanismos y componentes moleculares involucrados en el silenciamiento génico y la identificación de posibles dianas antivirales, tanto en los diferentes genes virales como en los celulares.

PALABRAS CLAVE: VIH-1, VHC, RNA interferente (RNAi), silenciamiento génico posttranscripcional (PTGS).

TÍTULO: Papel de los mediadores inflamatorios en la patogenia de la infección del sistema nervioso central por el virus de la inmunodeficiencia humana: Implicación de la ciclooxigenasa 2, óxido nítrico sintasa inducible y citocinas proinflamatorias.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Mª Ángeles Muñoz Fernández

RESUMEN: La encefalopatía asociada a infección por HIV (EP) constituye la principal causa de demencia en el mundo en la población menor de 40 años, siendo aún desconocidos los factores que intervienen en su aparición. La EP se manifiesta clínicamente como un trastorno neurodegenerativo similar a otras causas de demencia, compartiendo entre con ellas mecanismos fisiopatológicos moleculares y celulares. La susceptibilidad a la infección por el VIH y la permisividad a la expresión de los genes virales y replicación en células nerviosas parece depender del estado de diferenciación celular, siendo mayor en los precursores inmaduros que en las células diferenciadas. Se da la circunstancia de que España es el segundo país europeo en infección por el VIH en la infancia, mayoritariamente por transmisión vertical. La EP en el niño es una afectación del SNC directamente causada por el VIH, desgraciadamente frecuente y muy severa, con particularidades que la distinguen de la demencia observada en el adulto. Tras una primera fase en la que se ha demostrado en nuestro laboratorio que el VIH infecta neuronas de una línea de neuroblastoma, nos proponemos demostrar que la interacción del virus con el SNC del feto y lactante implica la infección de neuronas inmaduras, lo que explicaría muchas de las incógnitas de la EP y abriría otras muchas. Diversos estudios epidemiológicos recientes han relacionado el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (Cox- 2), enzima que cataliza el paso clave en la síntesis de prostaglandinas (PGs) y tromboxanos (TXs) a partir del ácido araquidónico, con un retraso en la

aparición de los síntomas neurológicos de algunos trastornos neurodegenerativos, especialmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), encontrándose correlaciones en estudios in vitro y ex vivo. La producción de NO por la óxido nítrico sintasa (NOS) también se ha visto implicada. Uno de los objetivos de este proyecto es estudiar la relación de estos 3 factores, citocinas (fundamentalmente TNF e IL-1), Cox-2 y NO en la etiología de la EP. Se analizarán las bases moleculares de esos fenómenos (rutas de transducción de señal, factores de transcripción implicados, etc.) y se tratará de correlacionarlas con los hallazgos clínicos. Más específicamente se analizará la regulación de la expresión de Cox-2 e iNOS en células de neuroblastoma, por diferentes citocinas proinflamatorias o por la propia infección por el VIH-1.

PALABRAS CLAVE: Encefalopatía progresiva asociada a infección por el VIH, sistema nervioso central, neurona, niños.

TÍTULO: Construcción de vectores y líneas celulares para el análisis fenotípico de la infección por VIH.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Benito José Regueiro García

RESUMEN: Pretendemos desarrollar herramientas para el estudio y análisis de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Basándonos en los modelos que hemos desarrollado durante los últimos dos años queremos mejorar el sistema de análisis de resistencias fenotípicas a antiretrovirales que utilizamos, de forma que permita en ciclo único y ciclo múltiple valorar la respuesta del virus a terapias combinadas y su “fitness” en varios tipos celulares diferentes. Con este fin diseñaremos virus recombinantes VIH con modificaciones en el gen pol para transcomplementación con secuencias de pacientes y sustitución de la envuelta por la amfotrópica del virus de la estomatitis vesicular (VSV-G) localizándola en el exterior de las tramas de lectura de VIH de nuestro plásmido pCHUS, además la delección del gen env del virus será aprovechada para la localización de diversos genes con expresión de marcadores fluorescentes (EGFP, DsRed, EYFP, ECFP y FT) que permitirán análisis de “fitness” del virus por doble marcaje y por valoración de la expresión de proteínas fluorescentes maduras e inmaduras (sistema p-Timer (BDbiosystems)), asimismo, el uso del sistema de expresión condicionada Tet- System (Clontech) nos permitirá desarrollar un método integral de transfección/infección que aumentara la seguridad y comodidad en el cálculo de la resistencia del virus a los diferentes fármacos antirretrovirales. Previsiblemente generaremos pseudotipos lentivirales y líneas celulares de empaquetamiento que podrían ser de utilidad para la expresión de proteínas en células y para su uso en terapia génica. La recogida de datos en muestro sistema se realizara por citometria de flujo, fluorimetria y microscopía de fluorescencia.

PALABRAS CLAVE: Vectores lentivirales, Fluorescencia, pseudotipos VIH.

TÍTULO: Análisis de la deplección de ADN mitocondrial como valor predictivo de toxicidad mitocondrial causada por análogos de nucleósidos en pacientes con infección por VIH.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Esteban Ribera Pascuet

RESUMEN: Valorar el grado de deplección del ADN mitocondrial en pacientes con infección por HIV tratados con análogos de nucleósidos y establecer el valor pronóstico de esta determinación como criterio de valoración molecular del grado de toxicidad mitocondrial de estos fármacos. Estudio experimental, prospectivo. Ámbito del estudio: Cuatro Servicios y una Unidad de Investigación del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Sujetos del estudio: Pacientes adultos con infección por VIH controlados en el Hospital Universitari Vall d'Hebron que se distribuirán en cuatro grupos: 1) Estudio longitudinal en 50 pacientes que inician tratamiento antirretroviral (TAR), determinándose las posibles alteraciones mitocondriales antes de iniciar el TAR y al mes, 3, 6, 12, 18 y 24 meses de TAR, 2) Estudio transversal en 100 pacientes con TAR desde hace uno o dos años y que reciben como nucleósidos D4T+DDI, D4T+3TC, DDI+3TC, AZT+3TC, o AZT+3TC+ abacavir, 3) Estudio en 20 pacientes que ingresan en el Hospital por una patología que en la literatura se ha relacionado con una posible toxicidad mitocondrial, determinándose las alteraciones mitocondriales los primeros días de ingreso, al mes y a los dos meses de suspendido el TAR, y al mes y a los tres meses de reiniciado el nuevo TAR y 4) Estudio en 40 pacientes coinfectados por virus C que inician tratamiento con interferon y ribavirina, determinándose las posibles alteraciones mitocondriales antes de iniciar el tratamiento y al mes, 3, 6, 9 y 12 meses del citado tratamiento.

PALABRAS CLAVE: VIH, antirretrovirales, análogos de nucleósidos, mitocondria, ADN mitocondrial, cadena respiratoria, farmacocinética.

TÍTULO: Regulación de la formación de sincitios, mediados por la interacción entre el complejo gp41/gp120 del VIH-1 con los receptores CD4/CXCR4 celulares, por moléculas de adhesión, citoesqueleto y quinasas intracelulares.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Francisco Sánchez-Madrid

RESUMEN: La formación de sincitios celulares constituye un proceso determinante en la fase de degeneración y destrucción celular del tejido linfoide, mediado por la aparición de cepas del virus VIH-1 X4 trópicas, durante la evolución de la patología del SIDA. Este proyecto abordará las interacciones moleculares dinámicas entre los receptores de adhesión y fusión celular (integrinas, ICAMs, tetraspaninas), los receptores y correceptores para VIH (CD4, CXCR-4, DC-SIGN) con los componentes del citoesqueleto asociados (proteínas ERM, paxilina, miosina tipo II), y quinasas intracelulares (Pyk-2, PAK) durante el proceso de formación sincitial mediado por las proteínas gp120/gp41 de VIH-1 X4 trópicos. El bloqueo de la formación de sincitios celulares mediante anticuerpos monoclonales específicos y dominantes negativos permitirá identificar aquellos componentes que están implicados en la formación sincitial durante el proceso de infección viral. El conocimiento de los posibles mecanismos de inhibición de dicho proceso facilitará el establecimiento de dianas moleculares y celulares que abran nuevas estrategias terapeúticas.

PALABRAS CLAVE: VIH, Sincitios, Fusión Celular, Receptores Adhesión y Quimioatracción, Quinasas, Nuevas dianas moleculares.

TÍTULO: Predisposición genética para el desarrollo de lipodistrofia: influencia del polimorfismo Pro12Ala del gen PPAR-g2.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Manuel Serrano Ríos

RESUMEN: Determinar la asociación entre la presencia del polimorfismo Pro12Ala del gen PPARg2 y la existencia de lipodistrofia en pacientes VIH+ en tratamiento antirretroviral. Estudio transversal dirigido a pacientes VIH+ con más de 2 años de tratamiento antirretroviral de alta eficacia ininterrumpido. Grupo control compuesto por sujetos sanos sin sobrepeso. Variables: Lipodistrofia en sus formas de atrofia, acumulación o mixta definida con criterios clínicos. Determinación de la mutación Pro12Ala en el gen PPAR-g2 mediante amplificación por PCR del exón B con primers específicos. Análisis de otras variables antropométricas y clínicas como IMC, cintura/cadera, CD4, antiHCV, meses acumulados de fármacos antirretrovirales y parámetros bioquímicos.

PALABRAS CLAVE: Lipodistrofia, genética, PPAR.

Área Clínica

TÍTULO: Cohorte de GESIDA de pacientes infectados por el VIH con linfomas sistémicos.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Juan Berenguer

RESUMEN: El adecuado control de la infección por VIH con TARGA permitirá probablemente que el pronóstico de los pacientes con VIH y linfoma sistémico se parezca cada vez más al de la población general. Con este proyecto de 3 años pretendemos conocer las características clínicopatológicas, la respuesta terapéutica, la supervivencia a largo plazo y los factores pronósticos de los pacientes infectados por el VIH con linfomas sistémicos (Hodgkin y no Hodgkin) antes y después de la introducción del TARGA. Serie de casos con información recogida de forma retrospectiva y prospectiva en Unidades de Enfermedades Infecciosas-VIH de 18 centros españoles. Los sujetos de estudio son Pacientes con infección por el VIH y linfoma sistémico confirmado mediante histología, a partir del 1 de enero de 1994. Variables: Datos de filiación y demográficos, datos sobre la infección por el VIH y sobre el linfoma y datos sobre el tratamiento y la respuesta terapéutica tanto del linfoma como de la infección por el VIH.

PALABRAS CLAVE: Infección por VIH, sida, linfoma, linfoma sistémico, linfoma no Hodgkin, linfoma Hodgkin, enfermedad de Hodgkin.

TÍTULO: Evaluación de los déficits neuropsicológicos en pacientes VIH+ con distintos niveles de inmunidad y su relación con el tratamiento antirretroviral.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: M. Garolera

TÍTULO: Seguimiento de mujeres seropositivas tratadas con fármacos antirretrovirales durante la gestación. Evaluación de la efectividad en la prevención de la transmisión vertical y seguridad en la madre y en el niño.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: José Tomás Ramos Amador

RESUMEN: Estudiar la seguridad del tratamiento antirretroviral combinado en la embarazada y en el niño, así como analizar la tasa de transmisión vertical a los hijos de madres que han recibido terapia antirretroviral combinada durante la gestación, y los diferentes factores involucrados. Para ello se pretende la creación de un registro prospectivo que recoja estos aspectos en la Comunidad Autónoma de Madrid. Otro objetivo secundario es un análisis de resistencias genotípicas a fármacos antirretrovirales en la madre y recién nacido en los casos de transmisión vertical. Estudio prospectivo de cohortes en ocho hospitales públicos de la CAM. Basado en los datos obtenidos en el proyecto de investigación hasta ahora realizado, se prevé estudiar una cohorte de aproximadamente unas 100 embarazadas por año, con sus hijos con un seguimiento mínimo de éstos de un año desde el nacimiento, continuando con el estudio a partir de mayo de 2003, fecha de finalización del proyecto mencionado.

PALABRAS CLAVE: Registro, tratamiento antirretroviral, embarazo, seguridad, transmisión vertical.

Área Epidemiológica

TÍTULO: Estudio clínico epidemiológico de los niños expuestos al VIH y/o a los fármacos antirretrovirales.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Jesús Almeda

RESUMEN: Diseñar e implementar una red de recogida de información clínico epidemiológica sobre la infección por el VIH en la población de mujeres gestantes infectadas y sus hijos, en Cataluña, de forma prospectiva, homogénea e informatizada. Establecer cuál es la situación de la epidemia en la infancia y el efecto de los sucesivos cambios en el control de la gestante infectada y de los niños expuestos e infectados, en la transmisión vertical, y en la historia natural de la infección por el VIH en la edad pediátrica (<13 a), y determinar la seguridad del tratamiento antirretroviral en la mujer embarazada, en el feto y el recién nacido a corto, medio y largo plazo. Estudio prospectivo con inclusión de las gestantes VIH+ cuya gestación y/o parto sea controlado en los hospitales participantes y de los niños nacidos de dichos embarazos. El ámbito geográfico es Cataluña, a través de los hospitales participantes: Hospital de Sant Joan de Déu (Barcelona), el Hospital de la Vall d'Hebró (Barcelona), el Hospital Universitario "Germans Trias i Pujol" (Badalona), y el Hospital del Mar (Barcelona). Una búsqueda activa de las gestantes VIH+ y sus hijos, controlados en otros centros completará la información del resto de niños de Cataluña.

PALABRAS CLAVE: Cohorte, transmisión vertical, pediatría, obstetricia, efectos secundarios.

TÍTULO: Estudio Multicéntrico de una Cohorte sobre la infección por VIH/SIDA (PISCIS II).

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Jordi Casabona

RESUMEN: El proyecto PISCIS I se inició en el año 2000 (financiado por FIPSE 3084/99) con el propósito de crear una cohorte muticéntrica para el seguimiento clínico-epidemiológico informatizado de pacientes seropositivos. Hasta Diciembre 2001, un total de 2938 pacientes habían sido reclutados completando una mediana en su seguimiento de 1,15 años. A pesar del interés de la información recogida hasta ahora, la continuación de este proyecto es crucial para responder a preguntas de investigación sobre la historia natural de la infección VIH, el impacto de la terapia de alta eficacia (HAART) en la misma, la descripción de la evolución de la efectividad de HAART en nuestro ámbito y el estudio de co-infecciones como la Hepatitis C . Cohorte multicéntrica abierta de seguimiento prospectivo en pacientes infectados por VIH/SIDA. El seguimiento se realiza en las propias visitas de seguimiento clínico. La población de estudio es de ámbito hospitalario. Los hospitales actualmente incluidos en la red son: H. Clínic i Provincial (Barcelona), H.de Bellvitge (Barcelona), H. de Son Dureta (Palma de Mallorca), H. de Mataró (Barcelona), C.S. de Parc Taulí de Sabadell (Barcelona), H. General de Vic (Barcelona), H. Universitari Germans Trias i Pujol (Barcelona), H. de la Creu roja de L?Hospitalet (Barcelona), H. de Palamós (Girona), H. de Manresa (Barcelona) y H. Comarcal Alt Penedès de Vilafranca (Barcelona) y H. Nuestra Señora de Aranzazu (San Sebastián). Se pretende hacer una extensión de 3 hospitales durante los próximos 3 años. Los sujetos del estudio son todos los pacientes VIH positivos, cuya primera visita a los hospitales participantes se produce con posterioridad al 1 de enero de 1998.

PALABRAS CLAVE: SIDA, HIV, Pronóstico. Estudios de cohortes.

TÍTULO: Estudio de una cohorte de parejas heterosexuales serodiscordantes para el VIH.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Jesús Castilla Catalán

RESUMEN: Estudiar un grupo de parejas heterosexuales estables en las que uno de los miembros está infectado por el VIH, con el fin de conocer sus características epidemiológicas y sociodemográficas, evaluar el riesgo de transmisión del VIH e identificar las dificultades para la aplicación de las medidas de prevención. Seguimiento de una cohorte dinámica, con un corte transversal inicial a parejas atendidas en el Centro Sanitario Sandoval de Madrid entre 1987 y 2004. En el corte inicial se incluyen personas que solicitan la analítica de VIH por tener pareja heterosexual estable diagnosticada de infección por el VIH (caso índice), excluyéndose otras exposiciones de riesgo para el VIH. En el seguimiento se incluyen parejas heterosexuales, inicialmente serodiscordantes al VIH, que acuden a revisiones programadas.

PALABRAS CLAVE: VIH, parejas serodiscordantes, transmisión sexual del VIH.

TÍTULO: Situaciones de riesgo e infección por VIH en inmigrantes.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Jesús Castilla Catalán

RESUMEN: Identificar cambios recientes en las situaciones de riesgo y en la seroprevalencia de VIH en inmigrantes residentes en España, en función de los países de procedencia. Análisis descriptivo de las situaciones de riesgo, de la seroprevalencia de VIH y de las características de los pacientes diagnosticados de VIH en función del país de origen. Sujetos de estudio: Pacientes que se realizan voluntariamente la prueba del VIH en una red de 20 centros de enfermedades de transmisión sexual y de diagnóstico del VIH, de 19 ciudades españolas.

PALABRAS CLAVE: VIH, seroprevalencia, inmigrantes, diagnóstico de VIH.

TÍTULO: GRUPO DE ESTUDIO MULTICÉNTRICO ESPAÑOL DE SEROCONVERTORES (GEMES): estudio del período de incubación del sida y la supervivencia de la infección por vih en cohortes de seroconvertores.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Ildefonso Hernández-Aguado

RESUMEN: Monitorizar el período de incubación del SIDA y la supervivencia desde la seroconversión por VIH. Estudiar los factores que influyen en la progresión del VIH con especial interés en la co-infección por VHC (virus hepatitis C) y en el impacto poblacional de la terapia antiretroviral en diferentes grupos. Estudio multicéntrico de cohortes de seroconvertores. Dirigido a poblaciones de sujetos VIH+ atendidas en los centros participantes. Los sujetos del estudio son todos los individuos que cumplan el criterio de seroconvertor.

PALABRAS CLAVE: Historia natural, seroconversión, supervivencia, TARGA, VHC.

TÍTULO: "Conducta sexual de riesgo de HSH: Desarrollo y validación de un modelo psicosocial explicativo-predictivo para el desarrollo y aplicación en programas preventivos en centros clínicos".

INVESTIGADOR/APRINCIPAL: Antonio Martín González

RESUMEN: Estudiar, desde un abordaje psico-social, los factores que intervienen en el desarrollo de la conducta sexual de riesgo en HSH para fundamentar el diseño e implementación de acciones preventivas en el ámbito clínico y educativo. Doble abordaje: 1) Cuantitativo: Validación de modelo causal mediante un diseño longitudinal con medidas repetidas 2) Cualitativo: entrevista en profundidad y grupos de discusión o paneles "Delphi". 3) Intervención preventiva con medidas repetidas "antes-después" y grupo de control. 1) Estudio cuantitativo: N=200 sujetos "Hombres que mantienen relaciones sexuales con Hombres" (HSH), no consumidores (o exconsumidores) de drogas intravenosas 2) Estudio cualitativo: N=30 sujetos dividida en dos grupos en función del grado de riesgo de la conducta sexual. Otra muestra de 40 sujetos para el desarrollo de 4 grupos de discusión.

PALABRAS CLAVE: Conducta sexual riesgo HSH. Teoría de la Acción Planificada. Investigación-Intervención Psicosocial.

TÍTULO: Estudio de casos de infección por VIH-2 Y HTLV-I/II en España.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Vicente Soriano Vázquez

RESUMEN: El proyecto consta de dos objetivos principales: i) continuar con el Registro de casos de infección por HTLV-I/II y VIH-2 en España; y ii) realizar estudios de prevalencia de la infección por estos retrovirus en tres colectivos diferentes: donantes/receptores de órganos, población inmigrante y pacientes con infección por VIH-1 con antecedentes de uso de drogas por vía parenteral infectados por el VIH-1. De ámbito Nacional, está dirigido a donantes/receptores de órganos. Inmigrantes. Pacientes VIH+ con antecedentes de uso de drogas por vía parenteral.

PALABRAS CLAVE: VIH-2, HTLV, trasplante, inmigrantes.

Área Social

TÍTULO: Estudio de consumo de recursos y estimación de costes del proceso asistencial VIH en el Sistema Nacional de Salud 2002- 2004. Cohorte multicéntrica de pacientes con infección VIH de la corona metropolitana sur-este de MADRID (COMESEM).

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Virgilio Castilla Castellano

RESUMEN: Cuantificar el consumo de recursos asociado con la asistencia sanitaria de los pacientes con infección por VIH en los 5 centros de la COMESEM entre los años 2002 y 2004. Definir un sistema de indicadores de calidad asociados con el proceso asistencial de la infección VIH. Estimar los costes directos derivados de este proceso asistencial. Estudio de cohorte prospectivo, basado en la cohorte COMESEM ya establecida. Ámbito del estudio: los 5 hospitales de la corona metropolitana sur-este de Madrid. La validez externa del estudio se extiende a toda la población de la corona metropolitana de Madrid (1300000 habitantes). Dirigido a todos los pacientes adultos diagnosticados de infección por VIH en estos hospitales que están vivos y en seguimiento durante el periodo del estudio.

PALABRAS CLAVE: Coste, Consumo de recursos, Gestión de procesos, Gestión de la calidad total, Mejora continua de calidad, Infección VIH.

6. V CONVOCATORIA 2003

En la quinta convocatoria se incorporaron dos líneas de trabajo de especial relevancia, como la interrelación de las células dendríticas y la infección por VIH en la respuesta inmune y la búsqueda de fenómenos de mutagénesis letal de VIH como nuevas estrategias de tratamiento antirretroviral. También se apreció un cambio paralelo a la evolución natural de la enfermedad tratada con antirretrovirales, que ha permitido aumentar la supervivencia al controlar la replicación del VIH; se han acometido estudios específicos de las neoplasias y los linformas asociados.

Aspectos epidemiológicos de coinfección, estudios comparativos de distintos regímenes terapéuticos y las implicaciones del tratamiento con tuberculostáticos, así como el uso concomitante de antirretrovirales, han sido una constante en todas las convocatorias publicadas por FIPSE hasta el momento.

Por otra parte, y relativo al área de epidemiología y prevención, se han puesto en marcha estudios sobre los condicionantes del sida en inmigrantes, en jóvenes universitarios o en personas homosexuales. Se han abordado trabajos para valorar los conocimientos, actitudes y prácticas relacionadas con la prevención del sida en alumnos preadolescentes y adolescentes, en jóvenes y adultos de todas las CCAA.

Área Básica

TÍTULO: Análisis de la regulación de la quimiocina CXCL12/SDF-1 en células dendríticas y su impacto en la infección por el VIH-1.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José Alcamí Pertejo

RESUMEN: El proyecto tiene como finalidad estudiar la regulación de la quimiocina SDF-1 a nivel transcripcional y post-transcripcional y su expresión por células de estirpe dendrítica "in vitro" e "in vivo". Asimismo analizaremos el impacto de la producción de SDF-1 por celulas dendríticas en la propagación de variantes del VIH con distinto tropismo. Objetivos concretos y métodos: 1. Analizar la expresión y actividad de SDF-1a en un sistema de diferenciación de células dendríticas "in vitro" a partir de monocitos de sangre periférica. 2. Analizar la regulación transcripcional de SDF-1 en el entorno particular de las células dendríticas en distintos estadios de diferenciación mediante técnicas de transfección transitoria de distintos fragmentos de su promotor y análisis de los factores de transcripción implicados. 3. Estudiar en un modelo de cocultivo de células dendríticas y linfocitos el impacto de la producción de SDF-1 sobre la infección por variantes de tipo X4. 4. Definir mediante técnicas de inmunohistoquímica e hibridación "in situ" los tipos celulares productores de SDF-1a en amígdala y ganglios de sujetos sanos y pacientes seropositivos.

PALABRAS CLAVE: VIH, tropismo, SDF-1/CXCL12, correceptores, celulas dendríticas.

TÍTULO: Variabilidad estructural y funcional del receptor de HIV y Mycobacterium tuberculosis DC-SIGN: correlación con la progresión y susceptibilidad a la infección por HIV.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Ángel Luis Corbí López

RESUMEN: Las células dendríticas presentes en las mucosas juegan un papel esencial en los estadíos iniciales de la infección por HIV, por cuanto son capaces de capturar el virus, transportarlo y transferirlo a linfocitos T en los nódulos linfáticos. DC-SIGN (Dendritic Cell Specific ICAM3-Grabbing Non-integrin, CD209) es una lectina expresada por varias subpoblaciones de células dendríticas, incluidas las derivadas de monocitos y las presentes bajo el epitelio genital, y que une la glicoproteína gp120 de HIV y facilita la transmisión de virus infecciosos a linfocitos CD4+. DC-SIGN es un receptor para patrones moleculares asociados a patógenos, puesto que también funciona como receptor para Mycobacterium, Leishmania y los virus Ebola y Hepatitis C. El presente proyecto pretende identificar las regiones de DC-SIGN implicadas en el reconocimiento e internalización de HIV y Mycobacterium tuberculosis mediante el análisis funcional de isoformas de DC-SIGN expresadas de manera natural en células dendríticas. Asimismo se abordará la posible existencia de correlaciones entre los niveles de DC-SIGN soluble y celular y la progresión de la infección por HIV, para lo que determinaremos la posible existencia de variantes genéticas y los niveles de DC-SIGN soluble en plasma de pacientes infectados y que difieran en el grado de progresión de la infecciónpor HIV. Los resultados de este estudio pueden contribuir al desarrollo de reactivos que prevengan el acceso de HIV y Mycobacterium a células dendríticas y limiten la diseminación e infectividad de ambos patógenos, así como a la identificación de nuevos factores pronóstico de progresión a SIDA.

PALABRAS CLAVE: Células dendríticas, DC-SIGN, reconocimiento de patógenos.

TÍTULO: Mutagenesis letal del VIH: una nueva estrategia antirretroviral.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Esteban Domingo Solans

RESUMEN: El objetivo de este proyecto es explorar una nueva estrategia antirretroviral, actualmente en desarrollo para varios virus RNA altamente variables. Esta estrategia está basada en la extinción viral por mutagénesis letal. Se empleará un sistema modelo de replicación del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) de distinto nivel de eficacia biológica en cultivos celulares (células PBMCs y MT4) para investigar la extinción viral asociada a tratamientos con agentes mutagénicos (los análogos de nucleósido 5-hidroxidesoxicitidina y 5- bromodesoxiuridina) en ausencia y presencia de inhibidores antirretrovirales actualmente empleados en terapia. El proceso de extinción se analizará mediante seguimiento de infectividad específica del VIH y aumentos de complejidad de los espectros de mutantes de las cuasiespecies víricas. La extinción se determinará por pases en ciego con las mismas líneas celulares en ausencia de mutágenos e inhibidores, sin recuperación de infectividad, ni de material amplificable por RT-PCR, o por PCR a nivel de RNA o de DNA, respectivamente.

PALABRAS CLAVE: Extinción, cuasiespecies, catástrofe de error, mutágeno, inhibidor, estrategia antiviral.

TÍTULO: Identificación de genes celulares regulados por la proteína Tat del VIH-1 en diferentes condiciones. Estudio de la función de familias de proteínas CPSF y eRF sobre la regulación del VIH-1.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Eduardo Muñoz Blanco

RESUMEN: La proteína Tat del VIH, es una proteína transactivadora necesaria para la replicación viral. Su mecanismo de acción sobre la transcripción del VIH ha sido ampliamente estudiada y se ha demostrado que Tat interacciona con proteínas celulares para realizar esta acción (Sp1, NFAT, NF-k B, pTEFb, etc..). Independientemente de su función transactivadora sobre el LTR viral, Tat también puede ejercer un efecto sobre la replicación viral a otros niveles. Por ejemplo, Tat puede inducir o reprimir genes celulares cuyos productos pueden inducir en la célula huésped desde un ambiente favorable a la replicación viral hasta fenómenos de apoptosis que aparecen en la infección por el VIH. Mediante técnicas de RT-DD y en células que expresan la proteína Tat del VIH hemos observado un aumento de expresión de los genes celulares involucrados en el procesamiento de ARN y traducción a proteína. Dentro de estos genes inducidos por Tat se encuentran el CPSF3 y eRF3-1. La proteína CPSF3 es un factor que favorece el corte del ARN y su posterior poliadenilación y el factor eRF3-1 juega un papel central en los procesos de translación a nivel del ribosoma. Debido a la importancia de ambos factores en la maquinaria posttranscripcional y a su regulación por Tat estudiaremos la acción de esta proteína viral sobre la transcripción de ambos genes y la funcionalidad de las proteínas de los complejos CPSF y eRF sobre la transcripción del VIH a nivel del promotor LTR. Ya que la apoptosis es un fenómeno biológico que parece jugar un importante papel en la patogenia del VIH también estudiaremos y caracterizaremos genes que son regulados transcripcionalmete por Tat en condiciones proapoptóticas.

PALABRAS CLAVE: TAT, VIH, CPSF, eRF, Transcripción y Apoptosis.

TÍTULO: Farmacogenómica de los transportadores de nucleósidos antivirales en linfocitos T humanos. Efecto de la infección por el VIH e implicaciones terapéuticas.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Marçal Pastor Anglada

RESUMEN: La terapia antirretroviral que combina al menos tres fármacos permite reducir la mortalidad y morbilidad de la infección por el VIH. Los derivados de nucleósidos son ampliamente utilizados en estos regímenes terapéuticos. Su bioasequibilidad está condicionada por su propio transporte a través de la membrana celular. Los factores que pueden contribuir a modificar la función transportadora y, muy probablemente, la propia respuesta terapéutica son esencialmente tres: a) La variabilidad en la cantidad y actividad del transportador, b) Los cambios en los patrones de expresión de isoformas distintas, cada una de ellas también con distinta selectividad y especificidad por el substrato, c) La heterogeneidad en los cambios de expresión de estos transportadores como consecuencia de la propia infección por el VIH. Esta combinación de factores permite anticipar una gran heterogeneidad individual en la eficiencia de captación de un determinado fármaco, en la presencia de eventuales interacciones farmacológicas en terapias combinadas y, en definitiva, en la

respuesta al tratamiento. Este proyecto pretende establecer el impacto relativo de cada uno de estos tres factores en la respuesta terapéutica de los sujetos seropositivos al tratamiento antirretroviral.

PALABRAS CLAVE: VIH-1, sida, nucleósidos, transportadores, farmacogenómica.

Área Clínica

TÍTULO: Historia natural de la cirrosis hepática en pacientes infectados por el VIH.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José Ramón Arribas López

RESUMEN: Conocer la historia natural de la cirrosis hepática en pacientes VIH+ Comparar la supervivencia de la cirrosis hepática compensada y descompensada en el paciente VIH+. Cohorte observacional prospectiva con seguimiento protocolizado y activo durante 3 años. Estudio cooperativo GESIDA. Estudio nacional, multicéntrico (9 centros, 4 comunidades autónomas). Sujetos del estudio: pacientes VIH+ diagnosticados de cirrosis hepática (criterios histológicos y/o clínicos).

PALABRAS CLAVE: VIH, cirrosis, cirrosis compensada, cirrosis descompensada.

TÍTULO: Cohorte de GESIDA de pacientes coinfectados por VIH y VHC que reciben tratamiento para la Hepatitis C.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Juan Berenguer

RESUMEN: Crear una cohorte nacional de pacientes coinfectados por VIH y VHC que reciben tratamiento para la hepatitis C para conocer el impacto de dicho tratamiento sobre la evolución de la hepatopatía y de la infección por el VIH. Otros objetivos son: valorar la eficacia y seguridad de los distintos tratamientos anti-VHC en este grupo de población, los factores predictivos de respuesta respuesta virológica sostenida (RVS) y la durabilidad de la RVS. Estudio observacional prospectivo de cohorte de pacientes coinfectados por VIH y VHC que han sido tratados con terapia combinada anti-VHC (interferón alfa clásico o pegilado y ribavirina) después del 1 de Enero del 2000. Participan 10 centros con unidades de asistencia a pacientes infectados por el VIH y la Agencia de Ensayos Clínicos de Gesida (SEIMC).

PALABRAS CLAVE: Infección por VIH, sida, hepatitis C, virus C de la hepatitis, coinfección por VIH y VHC, hepatopatía, cirrosis hepática.

TÍTULO: Repercusión clínica e inmunológica, y frecuencia de aparición de resistencias genotípicas, en pacientes VIH positivos que presentan fracaso virológico de bajo grado al tratamiento antirretroviral.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José Luis Casado Osorio

RESUMEN: Determinar la repercusión en la evolución clínica, virológica, e inmunológica, y la frecuencia de aparición de resistencias genotípicas, en pacientes en situación de fracaso virológico de bajo grado, definido como presencia de carga viral de VIH entre 50 y 5000 copias/ml, que continúan con la misma terapia antirretroviral. Estudio observacional, prospectivo y unicéntrico. Ámbito: Consultas externas Especializadas en infección VIH/SIDA del Hospital Ramón y Cajal. Los sujetos son 50 pacientes con infección por VIH bajo tratamiento antirretroviral, en situación de fracaso virológico de bajo grado mantenido durante al menos 6 meses previos a la inclusión en el estudio, y que continúan el mismo tratamiento antirretroviral.

PALABRAS CLAVE: Infección por VIH, resistencias, fracaso virológico de bajo grado, capacidad replicativa.

TÍTULO: Evaluación del mantenimiento de las respuestas inmunológicas frente al VIH-1 tras la interrupción controlada del tratamiento antirretroviral en pacientes VIH+ previamente inmunizados con el Inmunógeno VIH-1 (REMIT-2102).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Eduardo Fernández Cruz

RESUMEN: El estudio STIR-2102 ha demostrado que los pacientes tratados con Inmunógeno VIH-1 incrementaron la función inmunológica VIH-específica, lo cual se correlacionó con una significativa menor tasa de fracaso virológico. El objetivo del estudio consiste en obtener información respecto al posible efecto protector de la previa administración de una vacuna terapéutica (Inmunógeno VIH-1), en ausencia de antirretrovirales, sobre el control de la replicación vírica en los pacientes que han completado los 36 meses de tratamiento con Inmunógeno VIH-1+antirretrovirales (ART). Seleccionaremos a pacientes que hayan mantenido durante los últimos 12 meses viremias <2000 copias/ml, con CD4 >500 células/mm3 y una respuesta funcional inmunológica de emmoria VIH-específica. Los pacientes interrumpirán el tratamiento antirretroviral (ITA); y serán aleatorizados en dos grupos: un grupo de pacientes inmunizados con Inmunógeno VIH-1 cada 3 meses y otro grupo control previamente inmunizados a los que se administrará un placebo del Inmunógeno VIH-1 (AIF). También se incluirá como control un grupo de pacientes similares al del estudio STIR-2102 (match control) que nunca hayan recibido Inmunógeno VIH-1. Se considerará como respondedor el paciente capaz de controlar la viremia por debajo de 5.000 copias de HIV-RNA/ml. Y los CD4>500 cel/mm3 por un periodo >12 semanas. A los pacientes se les reiniciará la Terapia Antirretroviral de Rescate (TAR) en caso de fallo virológico o inmunológico (HIV-RNA>55.000 copias/ml y/o CD4>350 cel/mm3). Tras la interrupción del tratamiento a los pacientes se les monitorizará estrechamente la carga viral y la cifra absoluta de CD4 hasta completar las 96 semanas. También se realizaran estudios exhaustivos de subpoblaciones linfocitarias CD4+ y CD8+, y de repuestas helper CD4+, citotóxicas CD8+ y respuestas DTH+ VIH- específicas.

PALABRAS CLAVE: Inmunógeno VIH-1, interrupción del tratamiento antirretroviral, respuestas inmunológicas, carga viral.

TÍTULO: Factores predictivos de descompensación y mortalidad de la cirrosis hepática, secundaria a infección crónica por virus de la hepatitis C, en enfermos coinfectados por el VIH.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José A. Girón González

RESUMEN: Análisis del valor pronóstico de parámetros de función hepato-celular, hemodinámicos, inflamatorios e inmunes sobre la descompensación y mortalidad de la cirrosis hepática por virus de la hepatitis C (VHC) en individuos coinfectados por VIH. Estudio prospectivo, observacional y multicéntrico de casos consecutivos. Ámbito del estudio: Hospitales Universitarios Puerta del Mar y Puerto Real, Hospital del SAS de Jerez de la Frontera, todos ellos de la provincia de Cádiz. Sujetos del estudio: Pacientes con cirrosis hepática secundaria a infección por VHC e infección por el VIH pertenecientes a las áreas hospitalarias de los centros participantes.

PALABRAS CLAVE: Cirrosis hepática, virus de hepatitis C, VIH.

TÍTULO: Impacto de la terapia antirretroviral de gran actividad en la historia natural de niños infectados verticalmente por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Mª Ángeles Muñoz-Fernández

RESUMEN: El objetivo principal de este proyecto es dar continuidad a un proyecto de base de datos en el que están recogidos datos clínicos, inmunológicos y virológicos de los niños VIH de la Comunidad de Madrid y la provincia de Sevilla y que se viene desarrollando en el laboratorio de la Dra. Mª Ángeles Muñoz-Fernández desde 1994 y que ya ha dado lugar a varias publicaciones previas en revistas de ámbito nacional e internacional. A partir de esta base de datos, nos proponemos conseguir varios objetivos: a) Comparar la efectividad de la TARGA frente a la TC en la clínica real utilizando los marcadores predictivos de progresión a SIDA y de respuesta a la terapia antirretroviral en niños infectados verticalmente por el VIH (Cargar viral plasmática y células T CD4+) a nivel poblacional según los diferentes periodos de calendario, teniendo en cuenta los regímenes terapéuticos en cada momento, desde 1994 a 2004. b) Estudiar los marcadores y factores implicados en el control de la replicación viral durante la TARGA en niños infectados verticalmente por el VIH. c) Estudiar la evolución del Coste-Eficacia de los tratamientos antirretrovirales a lo largo de todos estos años de infección por el VIH. d) Evaluar la aparición de resistencias a antirretrovirales durante los años de seguimiento. Es un estudio observacional, prospectivo, y longitudinal, desde 1994. Se incluyen niños/as con infección por el VIH, adquirido por transmisión vertical, que cumplan criterios diagnósticos de infección por VIH (CDCP, 1994).

PALABRAS CLAVE: Eficacia, CD4, CD8, carga viral, carga proviral, resistencias, supervivencia, TARGA.

TÍTULO: Proyecto para la elaboración de una cohorte de niños infectados por VIH. Evaluación de la respuesta y toxicidad a fármacos antirretrovirales y seguimiento de la evolución clínica.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José Tomás Ramos Amador

RESUMEN: El objetivo principal de este proyecto es la evaluación y seguimiento de forma prospectiva de una amplia cohorte de niños infectados por VIH en nuestra zona (Madrid). Con ello se pretende no sólo conocer la realidad de la situación pediátrica de esta infección en nuestra área sino además sentar las bases para el análisis de progresión de la enfermedad, respuesta a diferentes tratamientos antirretrovirales y su toxicidad, así como posibles intervenciones con la meta de mejorar la calidad de vida de estos niños. El hecho de que los diferentes centros dedicados al cuidado de estos niños tengan acceso casi instantáneo a su situación global en nuestra Comunidad Autónoma podría facilitar en gran medida el manejo clínico de estos pacientes. Igualmente se pretende que se establezca una colaboración estrecha entre los centros participantes con un continuo intercambio de información y la posibilidad de colaborar en estudios multicéntrico que permitan responder a un gran número de interrogantes existentes tanto presentes como futuros en la evolución de la enfermedad. Son objetivos la creación de una cohorte de niños infectados por VIH en la Comunidad de Madrid, el análisis transversal de la situación actual respecto al número de niños vivos infectados y al tratamiento recibido. 3. Evaluación de forma prospectiva de la eficacia y toxicidad de los diferentes fármacos antirretrovirales en la evolución de la enfermedad y el conocimiento de posibles complicaciones a corto, medio y largo plazo relacionados con la enfermedad y/o tratamiento.

PALABRAS CLAVE: VIH, pediatría, prospectivo, cohorte.

Área Epidemiológica

TÍTULO: Eficacia diferencial de distintas estrategias para la promoción del sexo seguro y la realización de las pruebas diagnósticas del VIH en estudiantes universitarios.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Rafael Ballester Arnal

RESUMEN: El objetivo general de este proyecto de investigación es analizar la eficacia diferencial de distintas estrategias de prevención del SIDA para la promoción del sexo seguro y la realización de pruebas diagnósticas de la infección por VIH en estudiantes universitarios. Concretamente en este estudio se pretende comparar la eficacia de las siguientes estrategias: a) Información sobre las características de la enfermedad, vías de transmisión y medios de prevención de la infección por VIH a través de charlas; b) Información sobre los mismos aspectos a través de la consulta de una página web en el ordenador; c) Análisis y mejora de las actitudes (fundamentalmente de percepción de riesgo: vulnerabilidad y gravedad percibida) relacionadas con la adopción de medidas preventivas a través de grupos de discusión; d) Entrenamiento en habilidades implicadas en el sexo seguro (fundamentalmente uso del preservativo y asertividad) a través de juegos de roles; e) Uso del miedo como estrategia de disuasión de las prácticas de riesgo a través del visionado de vídeos y diapositivas; f) Estrategias de sensibilización sobre la problemática de los pacientes con VIH con la intervención de pacientes afectados por la enfermedad. Las intervenciones tendrán un formato grupal y el número de estudiantes por grupo será de siete. El diseño de investigación será el de comparación entre grupos con grupo control. Habrá 24 grupos experimentales (cuatro por cada estrategia de prevención, la mitad de los cuales recibirán la intervención del experto y la otra mitad del estudiante entrenado) y otros cuatro grupos controles. La muestra total será de 196 estudiantes.

En los grupos experimentales se realizará una evaluación antes y después de la aplicación de la intervención y dos seguimientos a los 3 y 6 meses y en los grupos controles la evaluación se realizará en los mismos momentos. La evaluación incluirá tanto aspectos de información acerca de la infección por VIH, sus vías de transmisión y los métodos preventivos, como actitudes, intención de conducta y comportamientos relacionados.

PALABRAS CLAVE: Eficacia diferencial, programa, promoción sexo seguro, pruebas diagnósticas.

TÍTULO: Evaluación de la Implementación de un Programa de Prevención de la transmisión sexual del VIH en jóvenes residentes en Centros de Menores de Protección y Reforma de Asturias, País Vasco y Castilla y León.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Mercedes García Ruiz

RESUMEN: Evaluación de la implementación del programa2. Evaluación de la efectividad y eficacia de la intervención.3. Identificación de indicadores que nos permita evaluar las intervenciones en prevención de VIH.4 .Identificación y análisis de factores que pueden actuar como obstáculos y como facilitadores en la implementación del programa en acogimiento residencial.5. Propuesta de programa definitivo. Modelo de Investigación acción a partir de los resultados del estudio "Conocimientos, actitudes y comportamientos relacionados con la transmisión sexual del VIH en jóvenes residentes en Centros de Menores de Asturias, País Vasco y Castilla León." García Ruiz M. en FIPSE III convocatoria. Diseño cuasi experimental de grupo control no equivalente pre-postest para la evaluación de resultados. Diseño aplicado de tipo observacional en evaluación del proceso. El ámbito de investigación son los Centros de Menores de Protección y Reforma de Asturias, País Vasco y Castilla León y los sujetos 200 educadores de equipos de centros de menores y 450 Jóvenes residentes en centros de menores de protección y reforma de 14 a 17 años: Implementación del programa en 300 menores y un grupo control de 150 menores.

PALABRAS CLAVE: VIH/SIDA, Evaluación, programa de prevención, sexualidad, centros de menores.

TÍTULO: Determinantes en la infección de VIH en la Población Inmigrante en España.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Mª Ángeles Rodríguez Arenas

RESUMEN: El objetivo es estimar la prevalencia de VIH y de las prácticas de riesgo para esta infección en personas de latinoamérica, norte de África, África austral y Europa del este, inmigrantes en España, así como describir sus características relacionales, sus conocimientos sobre el VIH/sida y sus actitudes ante el sida, la prueba diagnóstica y las medidas preventivas. También se pretende describir el conocimiento y uso de los servicios sanitario s y sociales de esta población. Estudio transversal y cualitativo, que se realizará en los centros de atención sociosanitaria de Médicos del Mundo en Andalucía, Canarias, Comunidad de Madrid, Comunidad Valenciana y País Vasco dirigido a personas inmigrantes de los países mencionados más arriba, con menos de 5 años de estancia en

nuestro país y que solicitan atención y/o asesoramiento en los centros que Médicos del Mundo tiene a tal efecto. La muestra estará constituida por un total de 1825 personas.

PALABRAS CLAVE: Inmigración, VIH/sida, prevención, conocimientos, prácticas de riesgo.

Área Social

TÍTULO: Imágenes y representaciones sobre los mecanismos de inserción de los enfermos del VIH/sida.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José Ramón Bueno Abad

RESUMEN: El proyecto tiene como objetivo identificar los mecanismos de prevención, afrontamiento e inserción social utilizados por los sujetos afectados por el VIH/SIDA, profundizando en el conocimiento de las prácticas sociales de las personas a las cual se les ha detectado el VIH o el SIDA en los últimos años. El estudio es de tipo cualitativo, dado que es la metodología más adecuada para la consecución de nuestros objetivos. Las técnicas a utilizar serán el análisis documental; las entrevistas en profundidad; las historias de vida y los grupos de discusión.

TÍTULO: Características sociodemográficas y epidemiológicas de la infección por el VIH en las minorías étnicas residentes en España. Estudio VIHAC03.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Ramón Teira Cobo

RESUMEN: Describir las características sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas de los pacientes infectados por el VIH de raza gitana y sus diferencias respecto a los pacientes españoles nativos pertenecientes a dicha etnia y describir sus patrones de frecuentación y uso de los recursos sanitarios de atención especializada y sus diferencias respecto a los pacientes españoles nativos no pertenecientes a la etnia gitana. Diseño: Bifásico: 1ª fase observacional transversal multicéntrico; 2ª fase longitudinal, observacional, multicéntrico. Ámbito de Estudio: Nacional. Grupo Español VACH de Estudios Multicéntricos. El Grupo VACH está integrado por 14 hospitales de 8 comunidades autónomas, que utilizan la aplicación informática de control hospitalario (ACHâ) como base de datos. La población objeto del estudio son todos sujetos de etnia gitana de la cohorte VACH que acudan al menos a una cita en las consultas de los hospitales del Grupo VACH en el periodo de estudio. Muestra estimada: 500 pacientes en el grupo de la minoría étnica y 5000 en el grupo control.

PALABRAS CLAVE: SIDA, VIH, estudios en bases de datos, estudios observacionales, gitanos, minorías étnicas, estudios transversales, epidemiología.

7. VI CONVOCATORIA 2005

Durante 2004 no se publicó el programa de ayudas FIPSE a proyectos de investigación en VIH/sida en España. La VI convocatoria focalizó la atención en la identificación de nuevas dianas terapéuticas, el estudio de nuevos patrones de resistencia a los antirretrovirales y la utilización de células dendríticas, entre otros.

Los estudios multicéntricos de seroconvertores, el análisis de las conductas sexuales de riesgo para la infección por VIH y sobre las necesidades y factores que inciden en la integración e inserción socio-laboral de las personas portadoras de VIH/sida fueron otros trabajos acometidos dentro de las áreas de epidemiologia, de prevención, económica y social.

Área Básica

TÍTULO: Estrategias de selección de moléculas de RNA como herramientas moleculares para el estudio de la actividad biológica de dominios funcionales del genoma viral, e identificación de nuevas dianas terapéuticas.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Alfredo Berzal Herranz

RESUMEN: El conocimiento preciso de la biología del VIH requiere a su vez un análisis exhaustivo de la función biológica de los distintos genes y de las regiones no codificantes del genoma del VIH. Está claramente demostrada la importancia biológica en distintos organismos de los RNAs no codificantes así como lo esencial de dominios estructurales de RNA bien definidos en distintos procesos biológicos. Para abordar con éxito el análisis funcional del genoma del VIH es imprescindible el contar con herramientas apropiadas. En los últimos años se han desarrollado distintas estrategias experimentales basadas en el empleo de los ácidos nucleicos como herramientas moleculares. Nosotros proponemos como objetivo del proyecto el desarrollo de estrategias in vitro y ex vivo de identificación, a partir de poblaciones combinatoriales de moléculas de RNA, de agentes o herramientas que bloqueen específicamente la actividad biológica de dominios genómicos del VIH. El bloqueo específico de estos dominios genómicos permitirá estudiar su función biológica y esclarecer el papel de los distintos dominios genómicos en el proceso infectivo del virus. Por tanto permitirá identificar nuevas potenciales dianas terapéuticas. Los RNAs identificados podrían ser utilizados como base para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Las estrategias que nos proponemos desarrollar serán de utilidad para su aplicación al estudio de otros sistemas biológicos.

PALABRAS CLAVE: RNAs genómicos VIH, Nuevas dianas VIH, Selección molecular in vitro de RNAs, Herramientas RNA, RNAs antiVIH.

TÍTULO: Estudio fase II de utilización de células dendríticas mieloides autólogas como adyuvante celular para una vacuna terapéutica contra el virus de la inmunodeficiencia tipo 1 en pacientes en estadios tempranos de la infección por VIH-1.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Teresa Gallart

RESUMEN: Fundamento: Estudios recientes del grupo del Hospital Clinic y del grupo francés de JM Andrieu, realizados de forma independiente, han mostrado los mejores resultados de un nuevo tipo de vacuna terapéutica anti-VIH, consistente en células dendríticas (CD) derivadas de monocitos (CDDM) autólogas pulsadas con virus autólogo completo inactivado. Ambos estudios han demostrado que esta vacuna es factible y realizable en condiciones GMP-grado clínico, que es bien tolerada y segura y que es capaz de conducir a un control parcial de la replicación vírica en un 30-60% de los pacientes de forma mantenida hasta 6-12 meses, lo que se asociaba con incremento significativo de la respuesta celular frente al VIH. Resultados en un modelo animal y preliminares in vitro por el grupo del Hospital Clinic sugieren que una vacuna pulsada con dosis mucho más alta de virus podría aumentar de forma muy importante la eficacia de la vacuna. Objetivo: 1). Estudiar la eficacia en cuanto a control virológico de una terapia inmuno-mediada consistente en CD autólogas pulsadas ex vivo con altas dosis de VIH-1 inactivado 2) Analizar las respuestas celulares y humorales específicas frente al VIH-1 inducidas por esta terapia inmunomediada 3). Evaluar si el tratamiento antirretroviral (HAART) que reciben los pacientes influye en la respuesta a la vacuna.

PALABRAS CLAVE: Vacuna terapéutica, células dendríticas, VIH.

TÍTULO: Nuevos patrones de resistencia a múltiples fármacos antirretrovirales en la retrotranscriptasa del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Luis Menéndez Arias

RESUMEN: Se ha estimado que aproximadamente un 0,5-2,7% de los pacientes que fracasan al tratamiento antirretroviral están infectados por virus portadores de inserciones o deleciones entre los codones 67 y 70 de la retrotranscriptasa (RT) del VIH-1. Estudios bioquímicos llevados a cabo con una RT portadora de una inserción Ser-Ser entre los codones 69 y 70 y derivada de un aislado clínico han demostrado que la inserción junto con el cambio T215Y son importantes para que la enzima presente actividad fosforolítica dependiente de ATP sobre iniciadores bloqueados con análogos de timidina (Matamoros et al., 2004; J Biol Chem 279, 24569-24577). Existe además una correlación muy clara entre los niveles de actividad fosforolítica y la resistencia fenotípica a zidovudina y estavudina (Prado et al., 2004; Virology 326, 103-112). Sin embargo, en un contexto de secuencia “wild-type”, la inserción Ser-Ser y la mutación T 215Y no son suficientes para conseguir niveles de resistencia muy elevados. Por ello, nos planteamos identificar cuáles son las otras mutaciones presentes en la RT del aislado clínico que contribuyen a alcanzar los niveles máximos de actividad fosforolítica. Por otro lado, pretendemos extender estos estudios a variantes de la RT portadoras de deleciones, aprovechando la identificación de un aislado clínico en el que se ha detectado una deleción en el codón 69, acompañada por mutacionas del complejo de la 151. Dado que se dispone de un seguimiento clínico del paciente y muestras de sangre obtenidas periódicamente, podemos estudiar

cómo contribuye el contexto de secuencia a la aparición de la inserción, a la adquisición de resistencia a fármacos antirretrovirales y a la eficacia biológica del virus resultante. Por otro lado, nos planteamos expresar y purificar diversas variantes de la RT portadoras de la inserción para analizar el papel de la deleción y las mutaciones acompañantes en el mecanismo de resistencia a inhibidores de la RT , tanto análogos como no análogos a nucleósido.

PALABRAS CLAVE: VIH, resistencia, retrotranscriptasa, zidovudina, fosforolisis.

TÍTULO: Base de datos de secuencias del VIH relacionadas con terapia antirretroviral: Desarrollo e implementación en red.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Luis Menéndez Arias

RESUMEN: Una vez establecida una base de datos de secuencias del VIH procedentes de pacientes tratados en hospitales españoles con fármacos antirretrovirales, proponemos su implementación permitiendo su acceso vía Web. La consecución de este objetivo permitirá una mayor flexibilidad en cuanto a la plataforma utilizada lo que facilitará la aportación de datos por parte de grupos colaboradores de diferentes hospitales españoles y que todavía no están participando en el proyecto, y facilitará el trabajo a los que ya están colaborando activamente. Los datos genotípicos que constituirán la base de datos irán acompañados de datos clínicos del paciente. Para ello se prepararán formularios en los que se introducirán datos clínicos de tipo general (estadio clínico de la enfermedad, recuento de CD4, carga viral, etc…), así como otros datos relativos a la evolución del tratamiento, que acompañarán a la secuencia de la proteasa y/o retrotranscriptasa del virus circulante. Estos formularios se prepararán en ASP.net y se acoplarán a la base de datos existente que, a su vez se migrará desde Microsoft Access 97 a SQL Server 2005. Se reprogramarán las herramientas informáticas que permiten hacer los controles de calidad sobre las secuencias recibidas (por ejemplo, detección de secuencias que den lugar a enzimas no funcionales, o identificación de mutaciones muy poco frecuentes o raras) e interpretación del genotipo en base a las mutaciones encontradas en la secuencia, de modo que facilitemos su ejecución vía Web. Una vez disponible en la red, se generarán nuevos módulos de programación y formularios que permitirán al usuario hacer consultas sobre los datos depositados en el banco de secuencias. Esperamos que la base de datos sea alimentada por aproximadamente 1000-2000 secuencias anuales. Las secuencias depositadas a lo largo del proyecto permitirán analizar las correlaciones existentes entre asociaciones de mutaciones en un mismo virus, o con tratamientos o parámetros clínicos del paciente.

PALABRAS CLAVE: resistencia, antivirales, proteasa, retrotranscriptasa.

TÍTULO: Estrategias terapéuticas nanotecnológicas en la infección por el VIH basada en la utilización de vehículos dendriméricos.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Mª Ángeles Muñoz Fernández

RESUMEN: El objetivo es mejorar las tecnologías basadas en la utilización de ácidos nucleicos para terapia y estudio de la fisiopatogenia de la infección por el VIH mediante la aplicación de la Nanotecnología (vehículos nanoscópicos en este caso). Debido a los problemas que presenta la terapia antirretroviral frente al VIH (resistencias, efectos secundarios, no actuación sobre reservorios), se plantea una aproximación alternativa: la terapia génica con ácidos nucleicos anti-VIH. Se ensayarán oligonucleótidos antisentido DNA o RNA y RNAs de interferencia, cuya misión es inhibir el ciclo viral en distintos puntos: traducción o transcripción. Para mejorar la entrada en las células de los mismos, disminuir su toxicidad y llegar a reservorios virales utilizaremos dendrímeros, polímeros nanoscópicos con prometedoras perspectivas como vehículos en terapia génica, sin los inconvenientes de virus (inserción en el genoma humano, reacciones sistémicas) o liposomas (no transfección en presencia de suero, reacciones inflamatorias). Se estudiará la capacidad infectiva del virus y el mecanismo de entrada en células que no expresen la molécula CD 4 del complejo dendrímero-ácido nucleico y la capacidad de inhibición VIH en líneas celulares y en un modelo murino (ratones SCID). Mediante la utilización de ácidos nucleicos inhibidores de la expresión de distintos correceptores celulares, vehiculizados por dendrímeros, se estudiarán en líneas celulares que no expresan la molécula CD 4 (neuronales, gliales...) la capacidad infectiva del virus y los mecanismos de entrada del mismo. Mediante la utilización de ácidos nucleicos anti-VIH marcados con isótopos radioactivos y vehiculizados mediante dendrímeros se pretende también obtener un modelo murino para el estudio de la diseminación anatómica del virus y establecimiento de reservorios mediante tomografía por emisión de positrones (PET).

PALABRAS CLAVE: VIH, nanotecnología, dendrímeros, terapia anti-sentido, RNAi.

TÍTULO: Repercusiones de la estructura genética de CCL4 (MIP-1ß) en la historia natural y la fisiopatogenia de la infección por VIH. Implicación del polimorfismo de SCYA4L (codificante para CCL4L y otras 9 aloformas) y relación con otros polimorfismos determinantes en el SIDA.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Manel Juan Otero

RESUMEN: El papel capital de las quimiocinas y sus receptores en la patogénesis de la infección por VIH está sólidamente establecido. Así, se ha demostrado que la quimiocina CCL 4 (MIP1-b) puede interferir con la unión de la proteína viral gp120 a CCR5, co-receptor del VIH. Datos propios recientemente publicados constituyen la primera demostración de la existencia de isoformas y variantes alélicas (aloformas) codificadas por los dos loci de CCL4 descritos (SCYA4 y SCYA4L) que ejercen una influencia variable sobre la susceptibilidad y evolución de la infección por HIV. Objetivos: 1) Mejorar nuestros protocolos actuales para genotipado de SCYA4L (gen codificante de CCL4L); 2) Confirmar y expandir los resultados de nuestro estudio poblacional transversal preliminar; 3) Definir las diferencias en la regulación de la expresión y en la actividad específica de las iso- y aloformas de CCL4 (en especial en su capacidad para interferir in vitro la infección por HIV). Sujetos: Grupos similares (matched) de individuos sanos y grupos de pacientes HIV+ que incluirán un estudio transversal amplio (estratificado), un estudio prospectivo y uno retrospectivo en pacientes con características clínicas diversas, colectivos de alto riesgo y distinto origen étnico. Diseño: 1) Desarrollar una técnica rápida de genotipado de SCYA 4L (PCR en tiempo real) basada en nuestro

protocolo actual de PCR-SSP/secuenciación. 2) Genotipado para SCYA4L y locus relacionados de las distintas poblaciones HIV+ y control. 3) Ensayos de competición in vitro usando las distintas iso- y aloformas de CCL4 como proteínas quiméricas recombinantes, ya generadas en nuestro laboratorio. Mediante citometria de flujo se valorará la capacidad de competir con gp120 recombinante. La inhibición de la infección con diferentes cepas de HIV se medirá mediante ensayos de fusión y de producción de gp 40. 4) La expresión relativa de las diferentes iso- y aloformas en células infectadas por HIV se valorará mediante inmunohistoquímica, RT-PCR y/o hibridización in situ; 5) Los estudios de control de la expresión se realizarán con tests de estimulación celular (tanto en distintas poblaciones celulares como en transfectantes utilizando un reporter gene), el análisis in silico de las zonas promotoras y la valoración in vitro con ensayos de retraso de mobilidad electroforética (EMSA).

PALABRAS CLAVE: CCL4, MIP-1ß, CCR5, PCR en tiempo real, VIH, SIDA, quimiocina, polimorfismo.

TÍTULO: Estudio de CA150, un regulador de la transcripción del VIH-1.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Carlos Suñé Segre

RESUMEN: El objetivo a largo plazo del proyecto de investigación es entender los mecanismos de regulación de la expresión génica del VIH-1. La activación transcripcional de los genes del VIH-1 requiere de la acción de la proteína viral Tat y factores celulares. El factor de trascripción CA150 colabora con Tat en la activación de los genes virales regulando la actividad del promotor del VIH-1. El proyecto presentado tiene el objetivo de descifrar el papel de CA150 en la generación de los RNA mensajeros virales y su influencia en la replicación del virus. Para ello se plantean tres objetivos específicos: i) el papel de CA150 en la expresión y replicación del VIH-1; ii) la localización de CA150 en los complejos transcripcionales que regulan la expresión génica del VIH-1 y, iii) la distribución nuclear de CA150 durante la infección por el VIH-1. La información que se genere de este proyecto servirá no sólo para entender conceptos básicos de la biología del VIH-1 y de la regulación de la expresión génica en eucariotas, sino además para el diseño de nuevas avenidas terapéuticas para frenar el sida.

PALABRAS CLAVE: VIH-1, CA150, transcripción, splicing, RNA.

TÍTULO: Control de la capacidad fusogénica e infecciosa del VIH-1 mediante la modificación del estado dinámico y de tensión de la membrana plasmática celular.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Agustín Valenzuela Fernández

RESUMEN: La fusión y muerte de células T CD4+, infectadas por el VIH-1, constituye un proceso determinante en la fase de degeneración y destrucción del tejido linfoide, y es esencial en la evolución de la patología del SIDA. Este fenómeno se asocia con la aparición de cepas X4 trópicas del virus, y se relaciona con la depleción dramática de células T CD4+ en la fase SIDA. Sin embargo, poco se conoce de los procesos moleculares que controlan la fusión e infección celular por VIH-1. La formación del poro de fusión depende, en último término, de la redistribución de los componentes

lipídicos entre las membranas viral y celular. Este fenómeno está regulado por las interacciones establecidas entre el citoesqueleto cortical y la membrana plasmática que, a su vez, determinan el estado de tensión y deformabilidad de la membrana. Dicho estado de tensión de la membrana celular podría afectar de forma crítica a la formación del poro de fusión, una etapa crucial para el proceso de infección viral. Este proyecto aborda el estudio de la regulación de la fusión e infección por VIH-1 por alteración de la tensión o estado dinámico de la membrana celular, actuando sobre los adaptadores de actina Moesina y Ezrina, y el polimerizador de filamentos de actina mDia. Moesina y Ezrina anclan el citoesqueleto de actina a receptores de membrana, dirigiendo la polimerización de actina hacia las zonas de anclaje y en la formación de microvilli, mientras que la formina mDia polimeriza filamentos de actina regulando la formación de filopodias. Estos adaptadores y modificadores del citoesqueleto de actina, conjuntamente con las quinasas activadores asociadas, regulan el estado dinámico y/o de tensión de la membrana celular. La determinación de la importancia de la regulación del estado de tensión de membrana durante la infección viral por VIH, permitirá determinar nuevos componentes implicados en el proceso de fusión e infección viral, y facilitará el establecimiento de dianas moleculares que abran nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento del SIDA.

PALABRAS CLAVE: VIH, infección, ERM, forminas, actina, tensión de membrana.

Área Clínica

TÍTULO: Desarrollo de modelos farmacocinéticos poblacionales de los inhibidores de la proteasa potenciados con Ritonavir.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Bonaventura Clotet

RESUMEN: Desarrollar modelos farmacocinéticos poblacionales para caracterizar el comportamiento cinético de los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir más habitualmente utilizados en los pacientes infectados por el VIH (lopinavir, saquinavir, amprenavir, atazanavir y tipranavir). Metodología: Se analizarán los datos recogidos en un estudio transversal realizado en el Hospital de Día de VIH y en el laboratorio de Retrovirología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. En el estudio participarán 75 pacientes infectados por el VIH en tratamiento estable con cada uno de los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir durante al menos 4 semanas (n=375). Se determinará la concentración plasmática de cada fármaco antes y a 1,2, 4,6, 8, 10 y 12 h tras la administración de una dosis. En los pacientes que tomen el fármaco una vez al día por la mañana, se realizará una determinación adicional 24 h tras la dosis. Las concentraciones de los fármacos se determinarán mediante cromatografía líquida de alta resolución. Análisis de los datos: se llevará a cabo empleando una aproximación poblacional mediante el programa NONMEM V. 50 pacientes formarán el grupo que se usará para el desarrollo de los modelos farmacocinético y 25 pacientes formarán el grupo que se usará para validar cada uno de los modelos. Se obtendrán estimados de los parámetros que permitirán describir la tendencia típica de la media poblacional, y la de cada uno de los sujetos incluidos en el análisis. Se plantea seguir los siguientes pasos: 1) se establecerá el perfil farmacocinético de cada uno de los fármacos; 2) se valorará la incoporación de características

individuales en los parámetros calculados anteriormente para determinar si existe alguna característica propia de los pacientes que determine que el comportamiento del fármaco sea diferente entre ellos; 3) se procederá a validar el modelo obtenido mediante simulaciones para determinar su capacidad predictiva.

PALABRAS CLAVE: infección por el VIH, inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, farmacocinética poblacional.

TÍTULO: Evaluación del índice brazo-tobillo y de diferentes marcadores biológicos de riesgo cardiovascular como predictores de aterosclerosis en pacientes con infección por el VIH.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: F. Gutiérrez Rodero

TÍTULO: Estudio prospectivo de la utilidad de la monitorización de fármacos antirretrovirales en niños.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: I. de José

TÍTULO: Estudio de la función hematopoyética y del timo en pacientes adultos con respuesta virológica pero no inmunológica al tratamiento antirretroviral de alta potencia (TARGA).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: M. Leal

TÍTULO: Estudio de los marcadores de riesgo de pre-eclampsia y muerte fetal intraútero en gestantes infectadas por el VIH.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Josep Oriol

RESUMEN: El descenso de la morbi-mortalidad y de la transmisión vertical de la infección VIH se debe en gran medida al uso de tratamiento antirretroviral de gran actividad (HAART). El tratamiento de la gestante-VIH es similar al del adulto, lo que conlleva algunos efectos indeseables para la madre o el feto. Nuestro grupo ha observado que la preeclampsia (PE) y la muerte fetal intraútero (MFIU) presentan una mayor incidencia en la gestante-VIH y se asocia a la duración del HAART previa al embarazo. La PE, la infección VIH y/o el HAART muestran mecanismos fisiopatológicos similares capaces de explicar esta observación, sin embargo no se han establecido todavía los factores pronóstico. Objetivos: determinar los marcadores bioquímicos y ecográficos capaces de predecir la aparición de PE o MFIU en gestantes-VIH. Diseño: estudio de cohortes prospectivo con apareamiento individual. Sujetos: Grupos 1) todas las gestantes-VIH con PE o MFIU. 2) gestantes-VIH sin PE o MFIU. 3) gestantes no VIH con PE o MFIU (primeros 100 casos) 4) gestantes no VIH sin PE o MFIU apareados por edad y paridad con grupo. Marcadores: de alteración de la función placentaria (inhibina A y PIGF), de proceso inflamatorio (malondialdehido, PCR, ácido úrico, ácido láctico), de estrés oxidativo

(perfil lipídico, vitaminas), y moléculas de adhesión (ICAM, selectina P). Se realizará Doppler de arterias uterinas durante el primer trimestre a las gestantes-VIH. El análisis estadístico establecerá el valor de estos marcadores como factores pronóstico para el desarrollo de PE o MFIU. Permitirá conocer mejor la fisiopatología de estos problemas, identificar el subgrupo de pacientes de riesgo y aplicar estrategias para reducir la morbi-mortalidad perinatal.

PALABRAS CLAVE: VIH, pre-eclampsia, muerte fetal intraútero, tratamiento antirretroviral.

TÍTULO: Seguimiento de mujeres seropositivas tratadas con fármacos antirretrovirales durante la gestación. Evaluación de la seguridad en la madre y en el niño y evolución de la transmisión vertical del VIH-1 y virus C de la hepatitis.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: J.T. Ramos

Área Epidemiológica

TÍTULO: Estudio clínico-epidemiológico de las parejas madre-hijo expuestas al VIH y/o a los fármacos antirretrovirales.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: J. Almeda

TÍTULO: Grupo de estudio multicéntrico español de seroconvertores (GEMES): estudio del período de incubación del sida y la supervivencia de la infección por VIH en cohortes de seroconvertores.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Julia del Amo

RESUMEN: Monitorizar el período de incubación del sida, la supervivencia desde la seroconversión por VIH y la evolución de los marcadores de progresión en diferentes periodos de tiempo y estudiar qué variables influyen en la duración de estos periodos. Evaluar la efectividad poblacional e individual de TARGA global y por grupos, estudiar el impacto de las resistencias primarias, co-infección por VHC y VHB en la progresión del VIH y estimar tendencias de mortalidad global y por causas. Estudio multicéntrico de cohortes de seroconvertores. El ámbito son poblaciones de sujetos VIH+ atendidas en los centros participantes y los sujetos de estudio todos los individuos que cumplan el criterio de seroconvertor.

PALABRAS CLAVE: Historia natural, seroconversión, supervivencia, TARGA, modelos marginales estructurales, efectividad poblacional.

TÍTULO: Proyecto para la Informatización del Seguimiento Clínico-epidemiológico de la infección por VIH y Sida (PISCIS).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Jordi Casabona

RESUMEN: El proyecto PISCIS se inició en el año 2000 con un estudio de viabilidad con el propósito de crear una cohorte muticéntrica para el seguimiento clínico-epidemiológico informatizado de pacientes. Posteriormente la cohorte se consolidó, con un total de 5.968 pacientes incluidos hasta diciembre de 2003, con una mediana de seguimiento de 13.135 personas-años (FIPSE 3084/99 y 36354/02). La continuidad del proyecto es crucial para poder completar los análisis con modelos estadísticos apropiados (modelos lineales mixtos y modelos marginales estructurales) que permitan responder a preguntas de investigación sobre la efectividad y la respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) a largo plazo. Por otra parte, en este proyecto se plantean nuevos objetivos como son establecer una subcohorte de pacientes con infección reciente por VIH (utilizando la técnica STARHS), estimar y monitorizar los patrones de utilización de servicios y costes, y determinar cuáles son las causas de muerte de los pacientes en la era actual de TARGA. Diseño: Cohorte multicéntrica abierta de seguimiento prospectivo en pacientes infectados por VIH/sida. El seguimiento se realiza en las propias visitas de seguimiento clínico. Ámbito de estudio: La población de estudio es de ámbito hospitalario. Los hospitales actualmente incluidos en la red son: H. Clínic-Idibaps, Universitat de Barcelona (Barcelona), H.de Bellvitge (Barcelona), H. de Son Dureta (Palma de Mallorca), H. de Mataró (Barcelona), C. Parc Taulí de Sabadell (Barcelona), H. General de Vic (Barcelona), H. Universitari Germans Trias i Pujol (Barcelona), H. de la Creu Roja de Hospitalet (Barcelona), H. de Palamós (Girona) y H. Alt Penedès de Vilafranca (Barcelona). Sujetos de Estudio: Todos los pacientes VIH positivos, cuya primera visita a los hospitales participantes se produce con posterioridad al 1 de enero de 1998. Para establecer la subcohorte de infectados recientes por el VIH, se incluirán los pacientes naif de tratamiento con serología confirmada o reportada VIH + dentro de un máximo de 8 meses previos a la fecha de inclusión a la cohorte.

PALABRAS CLAVE: Efectividad, TARGA, Costes, Servicios sanitarios, Causas de muerte, STARHS.

TÍTULO: Incidencia de seroconversiones al VIH en una cohorte dinámica de personas a riesgo (grupo EPI-VIH).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Mercedes Ruiz

RESUMEN: Cuantificar la incidencia de seroconversiones al VIH en personas con distintas situaciones de riesgo, identificar cambios en el tiempo y comparar la incidencia entre personas inmigrantes y autóctonas de similares características. Cohorte prospectiva dinámica multicéntrica. Son sujetos del estudio las personas que se realizan voluntariamente la prueba del VIH en una red de 19 centros de enfermedades de transmisión sexual y de diagnóstico del VIH, de 18 ciudades españolas. Entre todos estos centros atienden en promedio de 10.000 pacientes nuevos al año y 6000 en seguimiento. La cohorte está formada por las personas con antecedentes de prueba negativa para el VIH que vuelven a repetirse la prueba. De cada paciente se recogerán: resultado analítico confirmado del VIH, fechas de las pruebas, país de origen, sexo, edad, antecedentes de inyección de drogas, prácticas homosexuales entre hombres, pareja sexual seropositiva y ejercicio de la prostitución. Se recogerán también los marcadores de hepatitis C y B, cuando se prescriban estas determinaciones. En los pacientes diagnosticados de VIH se recogerán resultados de pruebas previas, fecha de llegada a

España y lugar probable de infección. Para los fines de este estudio no se utilizará ningún dato de identificación nominal de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: VIH, seroincidencia, riesgo de infección.

TÍTULO: Análisis comparativo de las conductas sexuales de riesgo para la infección por VIH en la población general y en los consumidores de cocaína y de heroína.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Luis de la Fuente

RESUMEN: Analizar de forma comparada la prevalencia y los principales determinantes de las conductas sexuales de riesgo para la infección por VIH en la población general –especialmente en los jóvenes - y en los consumidores de heroína y cocaína. Análisis comparativo de las diferentes encuestas transversales realizadas en España y no siempre suficientemente explotadas desde la perspectiva de la infección por VIH. Encuestas en población general: Encuestas de salud y hábitos sexuales, realizada en 2003 por el INE a 10838 personas, Las dos encuestas del INJUVE para el "Informe Juventud en España", realizadas en los años 1999 y 2003 a 6492 y 5014 personas. Encuestas en consumidores de heroína o cocaína: Encuesta a consumidores de heroína o cocaína en tratamiento, realizadas en 1995 y en 2003-2004, que analizaron en cada corte a más 2500 consumidores de heroína o cocaína cuando demandaban tratamiento; Encuestas a consumidores captados fuera de tratamiento: 1) Proyecto Itínere-heroína: que incluyó a unos 1000 consumidores de heroína de 18-30 años. 2) Proyecto Itínere-cocaína: que incluyó a unos 600 consumidores de cocaína que no habían consumido heroína más de 12 días en los últimos 12 meses. Se realizarán análisis específicos de cada una de las encuestas con análisis crudo y estratificado y con regresión logística para el análisis ajustado de los principales determinantes de los comportamientos de riesgo estudiados. En una segunda fase se analizarán de forma conjunta aquéllos comportamientos cuyo abordaje en las diferentes encuestas permita su comparación.

TÍTULO: Estudio prospectivo de la infección por vih-2 y htlv-1/2 en España.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Vicente Soriano

RESUMEN: El proyecto consta de tres objetivos principales: i) continuar con el Registro de casos de infección por VIH-2 y HTLV-1/2 en España; ii) establecer un seguimiento de los pacientes con infección por VIH-2, HTLV-1 y coinfectados por VIH-1 y HTLV-2 y iii) realizar un estudio de prevalencia de la infección por estos retrovirus en población inmigrante incluyendo gestantes. De ámbito nacional, los pacientes son sujetos incluidos en el Registro de Casos con infección por VIH-2, HTLV-1 y coinfectados por VIH-1 y HTLV-2. Inmigrantes.

PALABRAS CLAVE: VIH-2, HTLV, Terapia antirretroviral, Inmigrantes.

TÍTULO: Estudio clínico y epidemiológico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en el paciente de edad avanzada en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Estudio comparativo observacional de casos y controles en base de datos informatizada. Grupo Español de Estudios Observacionales VACH (Grupo VACH).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: M.A. Sambeat

Área Social

TÍTULO: Hacia una integración socio-laboral de las personas portadoras de VIH/sida: un estudio sobre la identificación de necesidades laborales y la actitud empresarial.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José Francisco Valencia Gárate

RESUMEN: Se presenta un estudio pionero a nivel psicosocial sobre las necesidades y factores que inciden en la problemática de la inserción socio-laboral de personas VIH/sida. Se aborda tanto la identificación de las necesidades del colectivo de personas seropositivas como las actitudes predominantes de los empresarios/as. El estudio se realizará en el Estado Español y la metodología planteada combina técnicas cualitativas y cuantitativas. Se obtendrán muestras de empresarios/as, personas afectadas por VIH y expertos/as en la problemática planteada. La recogida de datos se hará mediante cuestionarios, entrevistas en profundidad y grupos de discusión. Partiendo de los resultados del estudio se plantearán estrategias de actuación para la inserción socio-laboral de personas seropositivas.

PALABRAS CLAVE: inserción laboral, personas portadoras de VIH/sida, actitudes, mundo Empresarial.

8. VII CONVOCATORIA 2006

Dentro del área de epidemiología se primaron los estudios coordinados entre varios equipos o aquellos que pudieran considerarse de especial relevancia para mejorar y complementar el conocimiento de la situación de la infección por VIH/sida y de sus patologías infecciosas y tumorales asociadas, teniendo en cuenta la información ya suministrada por los sistemas convencionales de vigilancia, así como los estudios enfocados al diagnóstico precoz de la infección por VIH, su cobertura y factores asociados a la realización o no de la prueba. Dentro del área de prevención de la infección por VIH se consideraron proyectos de especial interés aquellos dirigidos a evaluar actuaciones y a identificar necesidades no cubiertas en el campo de la prevención y métodos de intervención especialmente dirigidos a poblaciones vulnerables: hombres que tienen prácticas sexuales con hombres, jóvenes, inmigrantes, usuarios de drogas intravenosas, personas que ejercen la prostitución y personas privadas de libertad. En las áreas básica y clínica tuvieron especial interés aquellos proyectos con repercusión asistencial y de salud pública así como aquellos dirigidos a la traslación de la investigación básica a la clínica. Asimismo, se priorizaron los estudios sobre la coinfección VIH y hepatitis, las alteraciones metabólicas y otros efectos secundarios y los estudios de coste-efectividad y coste-utilidad de las distintas intervenciones terapéuticas frente a la infección por VIH y otras intervenciones oportunistas. En las áreas económica y social fueron de especial interés los proyectos sobre el impacto social de la epidemia de VIH/sida en España y los estudios de investigación epidemiológica sobre los posibles determinantes socio-económicos de adquisición de la infección por VIH, así como los estudios sobre integración social y laboral de las personas con VIH/sida dados los cambios favorables del pronóstico de la infección, así como los factores adversos que favorecen la exclusión social y/o la discriminación de las personas con VIH/SIDA. En el área económica resultaron de especial interés los proyectos que ofrecían una información detallada y precisa sobre el coste de la asistencia sanitaria a los pacientes infectados por VIH, incluyendo los de hospitalización, consultas, medicación, análisis y exploraciones complementarias, etc. dentro del Sistema Nacional de Salud, así como aquellos que identificaron las estrategias de intervención de mayor eficiencia en la lucha contra el VIH/SIDA.

Área Básica

TÍTULO: Modificaciones en el proteoma celular inducidas por la proteína viral TAT en condiciones de latencia y activación del VIH.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José Alcamí Pertejo

TÍTULO: Impacto de la inmunosupresión causada por el VIH sobre la respuesta inmune celular específica frente al VHC en pacientes coinfectados con ambos virus. Influencia sobre la respuesta al tratamiento anti-VHC.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José Miguel Benito Huete

RESUMEN: Estudiar distintas características funcionales de la respuesta de células T CD8+ frente a VHC en pacientes con infección crónica por dicho virus, y el impacto de la coinfección con VIH sobre dicha respuesta. Analizar la potencial asociación entre respuesta de células CD8+ y respuesta al tratamiento anti-VHC, así como la influencia del tratamiento anti-VHC sobre la respuesta inmune. Se plantea un estudio transversal y un estudio longitudinal, ambos observacionales. Se incluirán pacientes monoinfectados con VHC y coinfectados con VHC y VIH no expuestos a tratamiento antirretroviral ni a tratamiento anti-VHC en el momento del estudio. Asimismo en aquellos pacientes que vayan a iniciar tratamiento anti-VHC, se realizará un seguimiento durante 12-18 meses tras el inicio de la terapia. Se analizarán el nivel de células CD8+ frente a distintos péptidos de VHC mediante un ensayo en el que se evaluará la producción por estas células de diversas citoquinas (IFNgamma, MIP1beta, IL2, TNFalfa), el perfil fenotípico de dichas células y la capacidad de expansión en cultivo cuando son estimuladas con los péptidos virales, empleando para todo ello citometría de flujo de 5 colores. Se compararán los resultados en los dos grupos de pacientes (monoinfectados y coinfectados). En el grupo de pacientes que inicie tratamiento anti-VHC se analizará la evolución de la respuesta inmune durante el tratamiento, así como la asociación entre nivel de respuesta inmune al inicio del tratamiento y respuesta virológica.

PALABRAS CLAVE: Coinfección VHC/VIH, CTLs, respuesta inmune.

TÍTULO: Caracterización de las proteasas ejecutoras de la muerte celular inducida por VIH.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Julián M. Blanco Arbués

RESUMEN: Los contactos entre células infectadas y no infectadas son uno de los eventos citopáticos más remarcables de la infección por el VIH. Tal como describió el equipo investigador en 2003 y 2004 (y ha sido confirmado por otros grupos) durante estos contactos la subunidad de transmembrana de la envuelta viral (gp41) induce la muerte de las células no infectadas. A pesar del trabajo subsiguiente, únicamente parece clara la implicación de la mitocondria pero todavía desconocemos los mecanismos que unen la función de gp41 con la función mitocondrial. Nuestros resultados más recientes apuntan a un papel secundario de las caspasas y a un papel clave otras proteasas celulares (calpaínas, catepsinas y/o proteasoma). Partiendo de esta hipótesis, nos planteamos como objetivo principal de este proyecto la caracterización del papel de estas proteasas en la muerte celular inducida por la envuelta viral y por extensión en la infección por el VIH. En segundo lugar y dado que estas proteasas son dianas celulares de los inhibidores de la proteasa viral (al menos Nelfinavir, Ritonavir y Saquinavir), nos planteamos explicar el efecto antiapoptótico de diferentes inhibidores de la proteasa del VIH. Estos dos objetivos principales (demostrar la participación de proteasas no caspasas en la muerte celular inducida por VIH y el efecto de los inhibidores de proteasa del VIH) se realizaran mediante una aproximación farmacológica y proteómica, que debe permitir identificar los mecanismos de muerte celular inducida por la envuelta del VIH y su interrelación la los inhibidores de la proteasa viral, de manera que podamos conseguir una mejor modulación terapéutica de estos efectos.

PALABRAS CLAVE: calpain, cathepsin, proteasome, autophagy, envelope, mitochondria, HIV protease inhibitors.

TÍTULO: Estudio experimental y clínico de la implicación del metabolismo de las pirimidinas en la patogénesis de la redistribución de la grasa corporal asociada a la infección por VIH-1 y al tratamiento antirretroviral. Efectos de la administración de uridina y coenzima Q como profilaxis y tratamiento de la disfunción mitocondrial asociada.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Pere Domingo Pedrol

RESUMEN: Reversión y/o prevención de la toxicidad por ITIAN en modelos in vitro y en animal de experimentación por uridina y/o coenzima Q10. Establecer el estatus del metabolismo de las pirimidinas en controles y pacientes infectados por VIH-1 con y sin lipodistrofia clínica. Estudio experimental y clínico. Ámbito: Dos unidades de SIDA, laboratorios de funcionalismo mitocondrial, laboratorio de biología molecular. Los sujetos de estudio son pacientes con infección por VIH-1, naïve, con lipodistrofia clínica y sin ella y controles sanos. Adipocitos humanos en cultivo. Ratones C57BL expuestos a estavudina y que reciben o no tratamiento con uridina y coenzima Q10.

PALABRAS CLAVE: lipodistrofia, ITIAN, toxicidad, modelo experimental, animal de experimentación uridina, coenzima Q10, mitocondria, nucleótidos.

TÍTULO: Mutagénesis letal para la supresión de la replicación de VIH-1 a partir de células persistentemente infectadas.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Esteban Domingo Solans

RESUMEN: El objetivo de este proyecto es investigar la supresión de la replicación de VIH-1 a partir de cultivos celulares persistentemente infectados por VIH-1, mediante administración de un agente mutagénico, aisladamente o en combinación con inhibidores de la replicación viral. La base conceptual de esta estrategia antiviral, denominada mutagénesis letal, es que el mantenimiento de la información genética del virus es incompatible con un aumento de la tasa de error de copia de su material genético por encima de un valor crítico denominado umbral de error. Nuestro grupo ha documentado la supresión de replicación de VIH-1 de alta eficacia biológica por una combinación del análogo de nucleósido mutagénico 5-hidroxidesoxicitidina (5-OHdC) y el inhibidor AZT (proyecto FIPSE 36377/03). En 2005 se inició en EE.UU. el primer ensayo clínico (fase 1b) con pacientes infectados con VIH-1, empleando el análogo mutagénico de nucleósido KP-1212/1461 (5-aza-5,6-dihidro-2'-desoxicitidina) (Koronis Pharmaceuticals, www.koronispharma.com). En el presente proyecto abordaremos la acción del 5-OHdC (o de posibles nuevos análogos de nucleósido actualmente en estudio) en un contexto biológico relevante como es la expansión del VIH-1 a partir de células persistentemente infectadas, con o sin inducción de expresión de provirus y con o sin cocultivo con células mononucleares de sangre periférica. Se ensayarán también combinaciones del mutágeno con inhibidores antirretrovirales. Se cuantificarán el nivel de supresión y la complejidad de las poblaciones víricas mediante procedimientos analíticos y estadísticos puestos a punto en nuestros laboratorios.

PALABRAS CLAVE: Cuasiespecies, Catástrofe de Error, Terapia de Combinación, Mutagénesis Controlada, Inducción de Provirus.

TÍTULO: Modificación genética y optimización inmunológica de una vacuna (MVA-B) contra el VIH-1/sida subtipo B.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Mariano Esteban

RESUMEN: El objetivo de esta propuesta es modificar genéticamente y aumentar la inmunogenicidad del vector de poxvirus, el virus vaccinia modificado de Ankara (MVA) que expresa en un mismo locus los antígenos env/gag-pol-nef del VIH-1, el subtipo B (BX08) más prevalente en Europa. Este vector, denominado MVA-B, ha sido generado por el grupo del IP y patentado por el CSIC (ES200501886) y va a entrar en ensayos clínicos en fase I en Europa, tanto como vacuna preventiva como terapéutica. Con esta finalidad, se llevarán a cabo deleciones en el genoma del MVA-B de genes virales candidatos a afectar la inmunogenicidad del vector in vivo. Mediante el procedimiento de selección dominante-transitoria se generarán una variedad de recombinantes de MVA-B que han perdido uno o más genes. Estos recombinantes se caracterizarán por su capacidad para replicar en células en cultivo (CEF, BHK-21), producción de proteínas recombinantes del VIH y estabilidad del inserto, en comparación con el virus parental. La capacidad de estos vectores para producir células T CD4+ y CD8+ de memoria será medida en ratones 28 días después de la infección. Para determinar si existen diferencias en la capacidad inmunogénica de estos nuevos vectores, ratones Balb/c inmunizados con estos vectores serán desafiados con dosis letales de la estirpe virulenta del virus vaccinia (WR) y se determinará el grado de protección. Además, se determinará la capacidad de estos vectores para inducir respuestas inmunes específicas frente a los antígenos del VIH en ratones Balb/c y humanizados para el MHC de clase I (HLA-A2). Aquellos vectores con una deleción que potencien la respuesta inmune frente a los antígenos del VIH serán seleccionados para introducir nuevas deleciones y definir sus características biológicas e inmunológicas. El objetivo final es obtener un vector con una, dos, o más deleciones con el que se consiga potenciar la respuesta inmune al menos 10 veces superior que la que se consigue con el vector parental MVA-B. Este nuevo vector será un excelente candidato como vacuna optimizada contra el VIH/SIDA.

PALABRAS CLAVE: Vacuna VIH, subtipo B, vector de poxvirus MVA, genes Env/Gag-Pol-Nef, vacuna MVA-B, modificación genética, respuesta inmune.

TÍTULO: Selección y expansión de linfocitos T CD4+ NS3-específicos de pacientes coinfectados por VIH y VHC. Caracterización del estado de anergia en la infección crónica y restauración funcional para su empleo en inmunoterapia adaptativa para la prevención y/o tratamiento de la recurrencia postrasplante.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Juan Ignacio Esteban Mur

RESUMEN: Seleccionar y expandir ex vivo linfocitos CD4 VHC-específicos de pacientes coinfectados, caracterizar su fenotipo biológico, molecular y funcional y restablecer su capacidad funcional para su

potencial empleo en inmunoterapia adaptativa durante la fase precoz postrasplante. Estudio en pacientes expuestos al VHC con evolución discordante coinfectados o no por VIH, pacientes coinfectados con infección VHC resuelta y pacientes VIH+ y – con cirrosis VHC candidatos a trasplante hepático. Estudio preliminar ex vivo con linfocitos circulantes e intrahepáticos orientado a explorar la aplicabilidad clínica de inmunoterapia adaptativa, basado en: 1) Selección de CD4 VHC-NS3-específicas a partir de células mononucleares de sangre periférica 2) Expansión y restablecimiento de la capacidad funcional de CD4 de memoria 3) Establecimiento de líneas y clones funcionales frente a múltiples epítopos. 4) Aislamiento de CD4 intrahepáticos, confirmación de su capacidad supresora en co-cultivo con CD4 autólogas y caracterización molecular del estado de anergia. 5) Identificación de epitopos de NS3 inductores de anergia CD4.

PALABRAS CLAVE: Inmunoterapia adaptativa. Prevención recurrencia VHC en VIH coinfectados trasplantados.

TÍTULO: Estudio de los mecanismos de protección frente al VIH-1 y aplicación de nuevas tecnologías de evaluación de marcadores genéticos, inmunológicos y virológicos para la valoración de la eficacia de las respuestas inmunes inducidas por vacunas terapéuticas.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Eduardo Fernández-Cruz Pérez

RESUMEN: El objetivo global consiste en la aplicación de nuevas tecnologías para el estudio de marcadores genéticos, inmunológicos y virológicos que permitan la valoración de los mecanismos de protección inducidos frente al VIH-1 en pacientes con infección crónica, tras la administración de una vacuna terapéutica. Se utilizará el material biológico obtenido durante el seguimiento (5 años) del estudio STIR-2102 (ensayo clínico fase II multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en 242 pacientes VIH-1 positivos asintomáticos, sin tratamiento antirretroviral previo) realizado para evaluar la eficacia de la inmunización terapéutica con una vacuna basada en un virión completo e inactivado (inmunógeno HIV-1; Remune®) en combinación con antirretrovirales frente al tratamiento único con antirretrovirales. El estudio retrospectivo tiene los siguientes objetivos: 1. Determinar si la carga pro-viral DNA HIV-1 puede ser utilizada como un marcador viral alternativo a la viremia plasmática RNA VIH-1 en la evaluación del impacto de la vacunación terapéutica. 2. Efectuar un estudio genómico con la doble finalidad de: a) Identificar perfiles inmunogenotípicos que se asocien con la respuesta protectora tras la vacunación terapéutica. b) Definir patrones de expresión génica diferencial entre individuos vacunados y no vacunados, respondedores y no respondedores tras la immunización terapéutica. El último objetivo es racionalizar al máximo la intervención con las vacunas terapéuticas. 3 Realizar un estudio comparativo de diversas tecnologías para evaluación de las respuestas funcionales mediadas por linfocitos T CD4+ y TCD8+ específicos de VIH-1. 4. Elaborar un modelo matemático para explorar el impacto de la vacunación terapéutica de pacientes VIH+ no solo sobre la progresión clínica, la evolución inmunovirológica, sino también sobre la tasa de transmisión de la infección que podría ser importante para diseñar estrategias de inmunización desde el punto de vista epidemiológico.

PALABRAS CLAVE: VIH-1, vacunación terapéutica, factores predictivos, mecanismos protectores.

TÍTULO: Diseño racional y combinatorial de péptidos inhibidores del ensamblaje del virus de la inmunodeficiencia humana para el desarrollo de agentes anti-VIH.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Mauricio García Matéu

RESUMEN: La terapia combinada anti-VIH, basada en la inhibición de la proteasa y la polimerasa víricas, ha constituído un avance fundamental en la lucha contra el VIH. A pesar de ello siguen apareciendo virus resistentes, lo que hace necesario el desarrollo de nuevos fármacos anti-VIH basados en la inhibición específica de otros componentes del ciclo viral. El presente proyecto se plantea como objetivo general el diseño racional y combinatorial de compuestos peptídicos (y posibles peptidomiméticos) capaces de inhibir el ensamblaje de la cápsida de VIH-1 tanto in vivo como ex vivo, como base para el desarrollo de un nuevo fármaco anti-VIH-1. Resultados previos de nuestros grupos demuestran que el péptido CAC-1, derivado de la hélice de dimerización de la proteína de la cápsida (CA) de VIH-1 es capaz de unirse al dominio C-terminal de la proteína CA y podría inhibir el ensamblaje de VIH-1 (Garzón et al. (2004), Protein Sci. 13, 1512). Los objetivos concretos de este proyecto son: i) Evaluación de la capacidad inhibitoria del péptido interfásico CAC1 sobre la dimerización de CA y sobre el ensamblaje in vitro de la cápsida de VIH-1; ii) Modificación racional de las características de CAC1 para mejorar su potencial inhibitorio sobre el ensamblaje de la cápsida y sus propiedades; iii) Combinatorialización mediante la técnica de presentación en fagos ("phage display") de la secuencia de CAC1, y/o de variantes racionalmente mejorados. La combinatorialización se limitará a algunos residuos, basada en la información energética previamente obtenida por nuestros grupos; iv) Selección de los péptidos combinatorializados con mayor afinidad por CA y ensayo de su potencial inhibidor sobre el ensamblaje de la cápsida; v) Fusión de los péptidos de mayor potencial inhibitorio con péptidos que penetran membranas celulares, y ensayo del efecto de la fusión sobre el potencial inhibitorio de estos péptidos; vi) Análisis ex vivo de la permeabilidad de diferentes tipos celulares a estos péptidos, y toxicidad de los mismos; vii) Evaluación ex vivo del potencial inhibidor de los péptidos de fusión sobre la infección de células en cultivo por VIH-1, y análisis del ensamblaje en estas condiciones. Los resultados deben aportar información muy valiosa para el diseño de peptidomiméticos y pequeñas moléculas como agentes anti-VIH. Los mejores péptidos inhibidores obtenidos pueden constituir, en sí mismos, cabezas de serie para el desarrollo de un nuevo fármaco anti-VIH-1 de utilidad en una terapia combinada mejorada.

PALABRAS CLAVE: Virus de la inmunodeficiencia humana, VIH, cápsida, ensamblaje, inhibidor interfásico, péptidos, agentes anti-VIH.

TÍTULO: Análisis de la respuesta inmune humoral del virus del papiloma humano (VPH) en coinfección con VIH-1, mediante el desarrollo de un sistema multiplex de detección de anticuerpos.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Alfredo García Sáiz

RESUMEN: Análisis de la respuesta inmune humoral frente a la virus del Papilomavirus humano (VPH) en pacientes infectados y no infectados por VIH mediante el desarrollo de un sistema

multiplex de detección de anticuerpos. Se diseñarán péptidos sintéticos y proteínas recombinantes en los genes L1, L2, E1, E2, E4, E5, E6 y E7 de VPH. Estos antígenos serán inicialmente utilizados en el desarrollo de un sistema ELISA para la detección de anticuerpos específicos de VPH y posteriormente se diseñará un sistema de microarrays para analizar simultáneamente el nivel de anticuerpos frente a múltiples antígenos (serolómica). Los sujetos del estudio son los pacientes seropositivos y seronegativos a VIH con infección por VPH. Se realizará el estudio sobre muestras de suero prospectivas y retrospectivas, correspondientes a casos infectados por VPH, caracterizados genética y citológicamente.

PALABRAS CLAVE: Coinfección VIH/HPV, respuesta humoral, microarray proteínas.

TÍTULO: Reactivación del VIH en células T latentemente infectadas in vitro e in vivo.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Albert Jordán Vallés

RESUMEN: La existencia de reservorios de linfocitos en estado de reposo latentemente infectados por VIH en pacientes sero-positivos, incluso tratados exitosamente con terapia antirretroviral, impide la total erradicación del virus y convierte a la infección en una enfermedad crónica en el mejor de los casos. Par conseguir la erradicación a medio plazo, haría falta combinar la terapia antirretroviral con agentes que reactiven a los virus latentes. El objetivo del presente proyecto es comprender como se establece el estado de latencia tras la infección e integración del provirus en el genoma humano, para identificar factores implicados que puedan ser diana de nuevos tratamientos. Anteriormente, hemos descrito un modelo celular de latencia del VIH tras la infección de células Jurkat con un minigenoma de VIH que expresa el gen reportador GFP bajo el control del promotor viral, y descubierto que la capacidad del promotor de expresarse depende del lugar de integración y de su estructura cromatina. Nuestra hipótesis, avalada por los resultados previos, es que la integración en regiones de cromatina cerrada interfiere con la expresión viral y conlleva el establecimiento de la latencia. Vamos a generar colecciones de clones portadores de integraciones del vector VIH que se expresan normalmente o que tienen un comportamiento latente (ausencia de expresión en ausencia de estímulos externos), y analizar sus correspondientes lugares de integración, con el fin de determinar hasta qué punto existe una correlación entre el grado de compactación de la cromatina y los niveles de expresión del promotor VIH. Investigaremos también, a partir de células sanguíneas extraídas de pacientes, cual es la importancia del lugar de integración sobre el establecimiento de reservorios de linfocitos latentemente infectados in vivo. Nuestro modelo celular ha sido usado para el “screening” de fármacos capaces de reactivar el VIH en estado latente, y proponemos su uso también para “screenear” una librería de shRNAs humana con el fin de identificar todos aquellos factores celulares implicados en el mantenimiento del estado latente. En paralelo, investigaremos los mecanismos de represión de la transcripción subyacentes con el fin de identificar nuevas dianas para la lucha terapéutica contra el estado latente, y caracterizaremos la composición de factores transcripcionales y componentes de la cromatina en el promotor VIH, comparando integraciones activas y latentes, mediante inmunoprecipitación de cromatina.

PALABRAS CLAVE: VIH, latencia, reservorios, persistencia, reactivación, transcripción, integración, cromatina, promotor.

TÍTULO: Estudio del sistema interleuquina-7/receptor en el escenario de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Influencia de la coinfección por el virus de la hepatitis C.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Manuel Leal Noval

RESUMEN: La interleuquina-7 (IL-7) es una citoquina central en la regulación de la homeostasis de los linfocitos T (LT) y cuya regulación se encuentra alterada en el contexto de la infección por el VIH. En situaciones de linfopenia existe una correlación inversa entre la elevación de los valores séricos de IL-7 y el recuento de LT CD4. Se han descrito adicionalmente alteraciones en la expresión del receptor de alta afinidad para IL-7 (CD127) en LT de personas infectadas. En modelos murinos se ha asociado dicha alteración con respuestas inmunes aberrantes a infecciones por virus crónicas. El objetivo de este trabajo es caracterizar el eje citoquina/receptor y sus alteraciones mediante la comparación de los niveles de expresión a nivel de proteínas (citometría, ELISA) y de ARN (RT-PCR cuantitativa) en sangre periférica. Estos estudios se realizarán en cohortes de pacientes infectados por los virus VIH y/o VHC, en ausencia de tratamiento antiviral, tras su inicio, y, como modelo análogo a la primoinfección, tras la retirada del TARGA. Adicionalmente será estudiado un grupo de pacientes sometidos a cirugía cardiaca, sin infección por VIH o VHC, en los que se analizará sangre y otros tejidos linfoides primarios y secundarios (médula ósea, timo y ganglios linfáticos).

PALABRAS CLAVE: HIV HCV IL-7 IL-7R alfa, médula ósea.

TÍTULO: Caracterización de las vías de procesamiento antigénico TAP-independientes de la glicoproteína de la envuelta de VIH.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Daniel López Rodríguez

RESUMEN: El desarrollo eficiente de vacunas frente a patógenos o procesos tumorales conlleva la inducción eficiente de la respuesta inmune. En procesos de inmunidad celular, los linfocitos T citolíticos (CTLs) CD8+ reconocen específicamente a los antígenos de los patógenos en forma de fragmentos peptídicos cortos, resultado de un procesamiento intracelular de las diversas proteínas virales, junto con moléculas de MHC de clase I. Este reconocimiento conlleva la destrucción selectiva de las células infectadas. Previamente se ha descrito la implicación de CTLs en el control del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en individuos infectados. Por tanto es fundamental comprender cómo son procesados los distintos epítopos virales para su posterior presentación a CTLs. Además de la implicación del proteasoma en presentación antigénica se han identificado diversas rutas de procesamiento independiente de este complejo multicatalítico y de los transportadores de péptidos (TAP). Estos mecanismos TAP independientes parecen ser frecuentes durante la generación de epítopos de CTLs de la gp160 de HIV. Por todo ello nos planteamos la caracterización precisa de los epítopos virales de gp160 de VIH generados de forma TAP independiente y presentados en el contexto de tres frecuentes MHC humanos así como la identificación de las proteasas relevantes en estas vías. Esta tarea, que implica identificar múltiples especies moleculares en bajas concentraciones provenientes de complejos aislados celulares, es ahora factible gracias a los avances en tecnología aplicada a la Inmunoproteómica en forma de cromatografía bidimensional acoplada a

espectrometría de masas de alta sensibilidad. Este estudio podría permitir obtener una presentación más eficiente de los epítopos virales al sistema inmune, proveyendo de nuevos tratamientos frente a la infección vírica por VIH.

PALABRAS CLAVE: Proteasas, Epítopo, Presentación Antigénica, Cromatografía Bidimensional, Espectrometría de Masas, Linfocitos T Citotóxicos, Ratones Transgénicos, Vacunas.

TÍTULO: Bases biológicas y biofísicas de los efectos de los inhibidores de la dihidroceramida desaturasa en el proceso de entrada del virus de la inmunodeficiencia humana.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Santos Mañes Brotón

RESUMEN: Los esfingolípidos presentes en la membrana celular derivan en su mayor parte de la ceramida, presentando el esqueleto insaturado de la esfingosina. Evidencias de uno de los grupos participantes sugieren que es posible modificar la estructura y dinámica de la membrana celular incidiendo sobre las proporciones de esfingolípidos saturados e insaturados en la bicapa. Dicho equilibrio está regulado por la dihidroceramida desaturasa, que cataliza la desaturación de la dihidroceramida a ceramida. Los únicos inhibidores conocidos de esta enzima son el compuesto GT11 y sus derivados, análogos estructurales de la ceramida descubiertos por uno de los grupos participantes en este proyecto. Por su analogía estructural con la ceramida, estos compuestos o sus análogos de esfingomielina y/o glicosilados, podrían competir con los correspondientes compuestos naturales en la organización de la membrana y promover alteraciones en su estructura. Resultados preliminares obtenidos por los solicitantes indican que el tratamiento de células con GT11 inhibe consistentemente la fusión celular mediada por la envuelta del VIH-1, sin afectar la viabilidad celular ni la actividad quimiotáctica de los co-receptores CXCR4 y CCR5. Por todo ello, los inhibidores de la dihidroceramida desaturasa merecen atención como agentes desestabilizadores de las estructuras de membrana implicadas en la entrada del VIH-1. El objetivo fundamental de este proyecto es analizar la potencialidad terapéutica del GT11 (inhibidor de la dihidroceramida desaturasa), o sus derivados, como inhibidor de la fusión de membranas mediada por el VIH-1, así como determinar al mayor grado de resolución posible su mecanismo de acción. Para ello: (1) Se analizará el potencial del GT11 y sus derivados sintéticos o metabólicos para inhibir la infección de células diana por cepas X4 y R5 del VIH-1, así como en un modelo murino de infección aguda de VIH-1 (ratones SCID reconstituidos con linfocitos primarios humanos). (2) Se analizará la desproporción entre los niveles de esfingolípidos saturados e insaturados en la membrana de la célula huésped como consecuencia del tratamiento con el GT11, y su efecto sobre la movilidad lateral de los receptores virales en la superficie celular. (3) Se obtendrán datos biofísicos sobre la distorsión de la estructura y dinámica de la membrana inducida por el GT11 que servirán para el diseño y posterior obtención de compuestos con actividades optimizadas.

PALABRAS CLAVE: Entrada del VIH-1; fusión de membranas; inhibidores de fusión; receptores del VIH-1; quimioquinas; CD4; interacciones lípido-proteína; esfingolípidos; ceramida, ciclopropeno, desaturasa, microdominos de membrana, biofísica de membrana, estructuras lipídicas no lamelares.

TÍTULO: Interferencia mediada por RNA: inhibición de la replicación del VIH.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Miguel Ángel Martínez de la Sierra

RESUMEN: El desarrollo reciente de estrategias antivirales basadas en RNAs interferentes (RNAi), los cuales aprovechan un sistema celular innato para la inhibición específica de la expresión génica, está emergiendo como una prometedora alternativa a los actuales tratamientos antivirales. No obstante, la interferencia mediada por RNAs tiene que enfrentarse a una serie de desafíos. Específicamente, y debido a que los RNAis degradan los RNAs diana en base a su homología de secuencia, la emergencia de virus resistentes a la acción inhibitoria de los RNAis es un obstáculo para su uso terapéutico. Numerosos estudios llevados a cabo tanto en nuestro laboratorio como en otros han demostrado que RNAis dirigidos tanto contra genes virales como celulares son capaces de inhibir específicamente la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1). Estos resultados abren nuevas posibilidades de intervención terapéuticas frente al VIH-1. En el presente proyecto de investigación nos proponemos utilizar e identificar nuevos RNAi específicos contra diferentes regiones del RNA del VIH-1, así como de mRNAs celulares esenciales para la replicación viral y muerte celular inducida por el VIH-1. La inhibición específica de la replicación viral nos permitirá la caracterización de los mecanismos y componentes moleculares involucrados en el silenciamiento génico, como es la emergencia de virus resistentes a la acción inhibitoria de los RNAis, y la identificación de posibles dianas antivirales en los diferentes genes tanto virales como celulares.

PALABRAS CLAVE: VIH-1, nuevos abordajes terapéuticos, RNA interferencia (RNAi).

TÍTULO: Comparación de 2 métodos de laboratorio para la caracterización del co-receptor del VIH-1.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: S. Moreno

TÍTULO: Persistencia y aclaramiento global y tipo específica del Virus del Papiloma Humano (VPH), en la infección anal de hombres VIH-1 positivos que practican sexo con hombres (HSH). Influencia en la persistencia de la carga viral de VPH.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Marta Ortiz Rivera

RESUMEN: Estimar la persistencia global y tipo específica de VPH, así como evaluar la importancia de la carga viral de VPH en la persistencia y evolución clínica de la infección anal por VPH en hombres que practican sexo con hombres (HSH) co-infectados por el VIH-1 que acuden a las consultas de ETS del Centro Sanitario Sandoval (Madrid) y al Centro de Información del SIDA (Alicante). Se obtendrán muestras anales de 300 pacientes para detectar infección por VPH y citología. Se realizará un seguimiento semestral de 300 hombres HSH VIH-1 positivos durante 2007-2009. Se realizará una entrevista personal que recogerá variables sociodemográficas, CD4 y carga viral de VIH1. El diagnóstico de infección por VPH y la caracterización de tipos se realizarán mediante amplificación por PCR e hibridación con sondas específicas mediante la metodología de “Linear Array” que permite la detección 37 tipos de VPH. La hibridación en formato tira con múltiples sondas, permite la

identificación de infecciones múltiples de VPH. Se calcularán las tasas de persistencia y aclaramiento de la infección. Se determinará la carga viral de VPH específica para los tipos VPH16 y 18 mediante PCR a tiempo real.

PALABRAS CLAVE: Coinfección VIH-1 VPH, persistencia, tipos y carga viral.

TÍTULO: SLC22 y SLC21: nuevos genes implicados en el transporte celular de fármacos antirretrovirales en linfocitos.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Marçal Pastor Anglada

RESUMEN: Los diversos fármacos utilizados actualmente en el tratamiento de la infección por el VIH requieren de proteínas transportadoras que les permitan cruzar eficientemente la membrana plasmática celular. Estos transportadores constituyen determinantes moleculares de la bioasequibilidad farmacológica y, muy probablemente, condicionan la acción terapéutica final. En el presente proyecto proponemos estudiar el transporte celular de fármacos antirretrovirales mediado por los transportadores de cationes y aniones orgánicos (hOCTs y hOATP) codificados respectivamente por las familias génicas SLC22 y SLC21. Para ello cuantificaremos (i) su expresión génica en diferentes tipos celulares susceptibles de infectarse por el VIH-1, (ii) los cambios en los patrones de expresión de las isoformas en función de la activación celular y la infección, (iii) el transporte mediado de compuesto marcado y (iv) los mecanismos de inhibición de dicho proceso. Los resultados generados pretenden esclarecer las vías de internalización de los fármacos antirretrovirales, y los potenciales mecanismos de interacción resultantes del uso de terapias combinadas.

PALABRAS CLAVE: VIH-1, SIDA, antivirales, transportadores, farmacogenómica.

TÍTULO: Utilidad de la detección de Gamma-Interferón in vitro para el Diagnóstico de Infección Tuberculosa en Pacientes Infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (HIV-1).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Miguel Santín Cerezales

RESUMEN: Estudiar la utilidad de la detección de gamma-interferón (G-IFN) en sangre para el diagnóstico de infección tuberculosa en personas infectadas por el VIH-1 mediante: 1. frecuencia de resultados indeterminados de la detección de G-IFN en pacientes infectados por el VIH-1 en comparación con personas inmunocompetentes, y 2. concordancia de la prueba tuberculínica (PT) y la detección de G-IFN en los infectados por el VIH-1. Estudio prospectivo, comparativo entre infectados por el VIH-1 e inmunocompetentes. Ámbito: Hospital universitario de tercer nivel. Sujetos del estudio: Pacientes infectados por el VIH-1 remitidos a la Unidad Funcional de SIDA (Grupo VIH+). Personas en contacto con pacientes con de tuberculosis pulmonar, que son evaluadas para infección tuberculosa (Grupo contactos sanos).

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis, Gamma-interferón, prueba tuberculínica.

TÍTULO: Diseño, síntesis y estudio estructural de nuevos inhibidores de la dimerización de la proteasa del VIH.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Ernest Giralt Lledó

RESUMEN: La utilización de inhibidores de la proteasa del VIH constituye una de las estrategias más utilizadas en el tratamiento del SIDA. La proteasa del VIH es un homodímero, es decir, está formada por dos mitades idénticas unidas entre sí mediante interacciones no covalentes. El presente proyecto propone sintetizar una nueva familia de inhibidores de dicha enzima que actúen mediante inhibición de su homodimerización. Cabe esperar que este nuevo tipo de inhibidores sean mucho más robustos frente al desarrollo de resistencias por parte del virus que los inhibidores tradicionales basados en compuestos que interaccionan con el centro activo de la enzima. Estos nuevos compuestos son del tipo péptido o péptido/mimético y están basados en una estructura tipo pinza, capaz de unirse de manera selectiva a los brazos del monómero y evitar así su dimerización y, por tanto, la manifestación de su actividad enzimática. Los nuevos inhibidores están construidos con aminoácidos D (la imagen en un espejo de los aminoácidos naturales) de cara a aumentar su tiempo de vida in vivo. Este objetivo general se concreta en un plan de trabajo que se desarrollará de la siguiente manera. En primer lugar, se procederá al diseño de los nuevos inhibidores utilizando métodos computacionales basados en estructura. A continuación se procederá a su síntesis química. Mediante diversos métodos (fluorescencia, microcalorimetría, 19F-RMN) se estudiará la capacidad inhibitoria de las nuevas moléculas sintetizadas, y al objeto de obtener información estructural de la interacción proteína-ligando se realizarán estudios mediante RMN, utilizando diferentes estrategias de marcaje isotópico selectivo de la enzima. Finalmente, con los compuestos que presenten mejor actividad inhibitoria se realizarán tanto estudios de penetración celular como ensayos de inhibición de la replicación de VIH-1.

PALABRAS CLAVE: péptidos; peptidomiméticos; proteasa VIH1; reconocimiento molecular; Resonancia Magnética Nuclear.

Área Clínica

TÍTULO: Cohorte de GESIDA/PETHEMA de pacientes infectados por el VIH con linfomas sistémicos.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Juan Berenguer

RESUMEN: La cohorte de GESIDA/PETHEMA de pacientes infectados por el VIH con linfomas sistémicos fue establecida en 2002 y cuenta actualmente con 653 pacientes: 521 con Linfoma no-Hodgkin (LNH) y 132 con Linfoma Hodgkin (LH). Hasta la fecha, este estudio nos ha permitido conocer las características y los factores pronósticos de estos tumores antes y después del TARGA. Con la ampliación de otros 3 años de este proyecto pretendemos profundizar en aspectos terapéuticos y pronósticos para cada subtipo histológico y para cada protocolo terapéutico (incluyendo trasplante de progenitores) en pacientes que reciben concomitantemente TARGA.

Cohorte multicéntrica con información recogida de forma retrospectiva y prospectiva. Ámbito: Unidades de Enfermedades Infecciosas-VIH / Hemato-Oncología de 17 centros españoles. Sujetos de estudio: Pacientes con infección por el VIH y linfoma sistémico confirmado mediante histología, a partir del 1 de enero de 1994.

PALABRAS CLAVE: Infección por VIH, sida, linfoma, linfoma sistémico, linfoma no Hodgkin, linfoma Hodgkin, enfermedad de Hodgkin.

TÍTULO: Sinergias entre la infección por el VIH y el virus del papiloma humano: historia natural del cáncer de cérvix y su prevención en mujeres infectadas por el VIH.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Jordi Casabona Barbarà

RESUMEN: El objetivo operativo es crear una subcohorte anidada en la cohorte PISCIS de seguimiento de pacientes infectados por el VIH positivo, de mujeres para el estudio de la importancia clínica de la infección por el VPH y las lesiones premalignas y el cáncer de cérvix uterino . Los objetivos específicos son determinar en mujeres infectadas por el HIV: 1. La incidencia y prevalencia de la infección por el VPH. 2. La incidencia y prevalencia de lesiones precursoras del cáncer de cérvix. 3. Determinar los tipos de VPH incidentes y su prevalencia 4. Determinar los factores de riesgo asociados a infección del VPH, persistencia y desarrollo de lesiones premalignas. 4. 5 Estimar el posible impacto de las vacunas profilácticas anti-VPH actualmente en desarrollo de fase clínica en dicha población 6 Validar los protocolos de actuación clínicaen los casos con lesiones precancerosas del tracto genital inferior y de las la infección por el VPH en mujeres infectadas por el VIH. Diseño: Cohorte multicéntrica cerrada de seguimiento prospectivo en mujeres infectadas por VIH/SIDA, anidada en la cohorte de seguimiento de pacientes infectados por el VIH/SIDA PISCIS. Ámbito de estudio: La población de estudio es de ámbito hospitalario. Los hospitales actualmente incluidos en el proyecto PISCIS son: H. Clínic-Idibaps, Universitat de Barcelona (Barcelona), H.de Bellvitge (Barcelona), H. de Son Dureta (Palma de Mallorca), H. de Mataró (Barcelona), C. Parc Taulí de Sabadell (Barcelona), H. General de Vic (Barcelona), H. Universitari Germans Trias i Pujol (Barcelona), H. de la Creu Roja de Hospitalet (Barcelona), H. de Palamós (Girona) y H. Alt Penedès de Vilafranca (Barcelona), todos ellos participan en el proyecto a excepción de: Son Dureta (Palma de Mallorca) y H. General de Vic (Barcelona). Sujetos de Estudio: Todas los pacientes VIH positivas incluidas en la cohorte PISCIS. Se reclutarán tanto las primeras visitas como las visitas de seguimiento de pacientes ya participantes de la cohorte PISCIS, hasta conseguir el número estimado (n=500).

PALABRAS CLAVE: VIH, Virus del papiloma Humano, Cáncer de Cérvix, TARGA, lesiones cervicales premalignas.

TÍTULO: Adaptación transcultural y medida de la validez del “Questionnaire to measure patient satisfaction with pharmaceutical care (Larson 2002)”, en la población de pacientes con infección por el VIH y tratamiento antirretroviral.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Eduardo Climent Grana

RESUMEN: Los objetivos generales del estudio son los siguientes: 1. Traducir y adaptar culturalmente al español y a España una encuesta americana de satisfacción de los pacientes ambulatorios con el servicio de Farmacia. 2. Analizar las propiedades psicométricas y validar la versión española adaptada en la población de pacientes con infección por el VIH/SIDA en tratamiento antirretroviral. 3. Medir la satisfacción de los pacientes con infección por el VIH/SIDA con el servicio de Farmacia. Estudio de traducción, adaptación cultural y validación de un cuestionario americano al idioma español para España. El ámbito de estudio es la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos del Servicio de Farmacia de un Hospital General. Se prevé incluir, de forma aleatoria, entre 200 y 250 pacientes ambulatorios con infección por el VIH a quienes se dispensa los medicamentos antirretrovirales prescritos por los facultativos del hospital. El paciente debe dar su consentimiento informado por escrito para entrar en el estudio.

PALABRAS CLAVE: Satisfacción del paciente, Infección por VIH, Medicamentos antirretrovirales, Servicio de Farmacia, Atención farmacéutica, Cuestionarios, Escalas, Validación, Encuestas.

TÍTULO: Desarrollo neuropsicológico, a los 6 años de vida, de los niños expuestos a antirretrovirales.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Claudia Fortuny Guasch

RESUMEN: El objetivo es analizar el desarrollo neuropsicológico a los 6 años de edad y sus alteraciones en un grupo de niños sanos nacidos de madres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y expuestos a fármacos antirretrovirales durante el embarazo y el período neonatal. El grupo de estudio incluye a 120 niños sanos serorevertidos (no infectados), nacidos de madres infectadas por el VIH y expuestos a fármacos antirretrovirales durante el embarazo, gestación o primeras semanas de vida, seguidos prospectivamente desde el nacimiento. Todos estos pacientes han sido controlados clínicamente, realizándose durante su seguimiento: una ecografía transfontanelar durante el primer año de vida, determinación de marcadores bioquímicos (niveles plasmáticos de lactato) y genéticos (ratios DNA mitocondrial / DNA nuclear) de toxicidad mitocondrial secundaria a la exposición a los antiretrovirales a las 6 semanas y a los 3, 6 y 12 meses de vida. A partir de este momento, se realizó un seguimiento clínico anual durante la edad prescolar, con especial énfasis en el desarrollo psicomotor y los síntomas neurológicos. El grupo control está formado por 120 niños sanos hijos de madres infectadas por el virus de la hepatitis C, en seguimiento en nuestro Centro, equiparables en edad, género y factores socioambientales. A la edad de 6 años, con la inclusión en el estudio, se aplica la siguiente batería de exploraciones neuropsicológicas: WISC-IV (evaluación de la función cognitiva global), TOMAL y FCR (memoria), K-BIT, Peabody y proceso semántico (función lingüística), FRC y VMI (capacidades visuo-espaciales), Trail, WISC-R y FAS (funciones ejecutivas y atención), Purdue pegboard (función motora), y TALEC y K-ABC (evaluación de la capacidad de aprendizaje). Se aplican también las escalas de Achenbach para padres y maestros. El análisis de los datos incluirá estadística descriptiva (medidas de tendencia central, dispersión, proporciones, etc) e inferencial (medidas de asociación e impacto, OR y RA), con intervalos de confianza al 95%.

TÍTULO: Validez de pruebas no invasivas para el diagnóstico de cirrosis en pacientes coinfectadas por VIH y VHC.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: J. González

TÍTULO: Rentabilidad de la PCR a tiempo real en enjuagues orales para el diagnóstico de la neumonía por Pneumocystis jiroveci (NPC) en pacientes con infección por el VIH-1.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: A. Moreno

TÍTULO: Cuantificación de ADN mitocondrial y estudio de la cadena respiratoria en lactantes expuestos al VIH y antirretrovirales.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Antoni Noguera Julián

RESUMEN: Determinar el contenido de ADN mitocondrial (ADNmt) y caracterizar la función mitocondrial en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de lactantes sanos expuestos al HIV y a análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (ITIs) durante la gestación y periodo neonatal. Correlacionar los niveles de ADNmt con los hallazgos clínicos y bioquímicos de disfunción mitocondrial. Estudio transversal de casos y controles en tres grupos de sujetos: lactantes sanos expuestos al VIH y a ITIs durante la gestación y periodo neonatal que han desarrollado hiperlactacidemia (Grupo 1, n=50) o no (Grupo 2, n=50) durante el primer año de vida, y lactantes sanos expuestos al virus de la hepatitis C durante el embarazo (Grupo control, n = 50). Se estudiará el contenido de ADNmt mediante PCR cuantitativa a tiempo real en muestras de CMSP recogidas a las seis semanas de vida y congeladas a -80ºC de forma prospectiva desde el año 2000, así como diversos aspectos del funcionalismo mitocondrial con los siguientes análisis: contenido total de mitocondrias, actividad enzimática de los complejos multiproteicos de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM), cuantificación de subunidades proteicas codificadas por el ADNmt, y cuantificación de tránscritos de ARNmt que codifican para proteínas de la CRM. Se estudiará también la evolución longitudinal de los niveles de ADNmt en CMSP mediante el análisis de muestras congeladas a los 3, 6 y 12 meses de vida de los pacientes del Grupo 1.

PALABRAS CLAVE: análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa, VIH, toxicidad mitocondrial, ADN mitocondrial, acidosis láctica, cadena respiratoria, pediatría.

TÍTULO: Prevalencia y significado clínico de la infección oculta por el VHB en una cohorte de pacientes con infección por el VIH con reactividad aislada anti-HBc como único marcador de la hepatitis B. Estudio BHOI.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Rosario Palacios Muñoz

RESUMEN: Analizar la prevalencia acumulada de hepatitis oculta por VHB en una cohorte de pacientes con infección por el VIH con reactividad aislada al anti-HBc como único marcador serológico de hepatitis B, así como las características diferenciales de la hepatitis oculta por VHB en el grupo de pacientes co-infectados por el VHC y el significado clínico que la infección oculta por el VHB tiene en estos pacientes. Diseño: estudio transversal, abierto, multicéntrico, en el que se analizan todos los pacientes con infección por el VIH que presenten reactividad aislada anti-HBc. Se excluirán los pacientes con hepatitis aguda o en período de convalecencia. El estudio se enmarcará dentro del ámbito de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) como proyecto GAEI. A todos los pacientes se les realizará la carga viral (ADN-VHB) del VHB y en un protocolo común se recogerán datos demográficos (edad, sexo), epidemiológicos (riesgo para VIH, alcohol), relativos a la enfermedad por VIH (tiempo de evolución, caso de sida, nadir de linfocitos CD4, grupo de fármacos antirretrovirales recibidos, datos de hepatotoxicidad, recuento de linfocitos CD4 y carga viral del VIH en el momento del estudio) y datos relativos a la infección por el VHB y por el VHC (ADN-VHB, serología VHC y genotipo en los positivos, tratamiento anti-VHC y respuesta).

PALABRAS CLAVE: Infección oculta VHB, anticore aislado, VIH.

TÍTULO: Etiopatogénesis de la lipodistrofia asociada al tratamiento antiretroviral de elevada actividad: papel de la infección por vih-1, procesos inflamatorios asociados e interacción con fármacos antirretrovirales.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Francesc Vidal Marsal

RESUMEN: Determinar la participación la propia infección por VIH-1, los fenómenos inflamatorios asociados y el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en la etiopatogénesis de la redistribución de la grasa corporal asociada a la infección por VIH-1 y al TARGA. Estudio multicéntrico, transversal y longitudinal de pacientes con infección por VIH-1, estratificados según presencia de tratamiento antirretroviral y lipodistrofia, y de controles no infectados por el VIH-1. Ámbito y sujetos de estudio: Dos Unidades de SIDA de dos Hospitales Universitarios. Depto. Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Biología. Universidad de Barcelona. Pacientes con infección por VIH-1, tratados o no tratados, con y sin redistribución y sujetos control sin infección por VIH-1. La propia infección por VIH-1 y los fenómenos inflamatorios inducidos son potenciados y perpetuados por el TARGA y ello tiene un papel central en la etiopatogénesis de la redistribución de la grasa corporal asociada a la infección por VIH-1 y al TARGA.

PALABRAS CLAVE: Tratamiento antirretroviral de elevada actividad, redistribución de la grasa corporal, inflamación, TNF-alpha adipocitoquinas, macrófagos, células endoteliales, adipocitos.

Área Epidemiológica

TÍTULO: Elaboración y evaluación de un programa conductual aplicado en dos modalidades para la prevención del sida en el ámbito escolar.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José Pedro Espada Sánchez

RESUMEN: Los objetivos son: 1) Hallar las propiedades psicométricas de diversos cuestionarios sobre conductas sexuales de riesgo y conductas de protección ante el sida en alumnos de Bachillerato. 2) Elaborar, aplicar y evaluar un programa preventivo dirigido a escolares de bachillerato. 3) Hallar la eficacia diferencial de dos modalidades de intervención para la prevención del sida en adolescentes. Estudio cuasi-experimental multicéntrico, con asignación aleatoria de los centros escolares a las distintas condiciones experimentales. El grupo experimental 1 recibirá una intervención realizada por personal ajeno al centro escolar con formación en educación afectivo-sexual, sida y técnicas de modificación de conducta. La intervención se basa en la transmisión de información, el entrenamiento en habilidades sociales y de comunicación, autoinstrucciones y modelado. El grupo experimental 2 recibirá la misma intervención con la participación como co-aplicadores del programa de modelos pares previamente entrenados. Habrá un grupo control lista de espera. El tamaño total de la muestra será aproximadamente de 1000 sujetos, distribuidos proporcionalmente en las tres condiciones experimentales y comunidades autónomas. Estudio en Asturias, Madrid, Murcia y Valencia. Los sujetos participantes serán alumnos escolarizados en Bachillerato.

PALABRAS CLAVE: Adolescentes. VIH/SIDA. Prevención. Instrumentos de evaluación. Evaluación de programas.

TÍTULO: Efecto de la mortalidad a largo plazo de la co-infección por VIH y virus de la hepatitis C.

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: B. Lumbreras

RESUMEN: Evaluar el efecto de la infección por el virus de la hepatitis C en una cohorte comunitaria de usuarios de drogas por vía parenteral a largo plazo y según la presencia de co-infección por el VIH. Estudio de cohortes con componentes retrospectivo y prospectivo. Cohorte de base comunitaria reclutada en Centros de Información y Prevención de Sida ubicados en las tres capitales de provincia valencianas. Los sujetos de estudio son usuarios de drogas por vía parenteral que hayan acudido a los centros mencionados entre 1990 y 1996 y que dispongan en su primera visita de una prueba de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C (VHC).

PALABRAS CLAVE: hepatitis C, infección por VIH, mortalidad, epidemiología.

Área Social

TÍTULO: Evaluación de la calidad de vida en el trabajo de las personas con VIH/sida.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: María Ruzafa Martínez

RESUMEN: Objetivos: 1.- Evaluar la calidad de vida laboral de las personas con VIH/SIDA ocupadas (satisfacción laboral, actitudes y valores hacia el trabajo que desempeñan). 2.- Realizar un análisis comparativo del nivel de calidad de vida laboral de las personas con VIH/SIDA en referencia a la

estructura ocupacional española. 3.- Conocer la situación laboral de las personas con VIH/SIDA ocupadas y de su entorno familiar (la trayectoria laboral, los procesos de integración y promoción laboral, y la situación, estructura y entorno familiar). 4.- Obtener información subjetiva sobre las opiniones, actitudes, y percepciones personales que los trabajadores con VIH/SIDA tienen de sus condiciones y relaciones laborales, así como de la conciliación entre vida familiar y vida laboral. 5.- Conocer la situación socioeconómica y de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) de las personas ocupadas y con VIH/SIDA. Estudio transversal descriptivo con componentes analíticos. El ámbito poblacional del estudio quedará delimitado por la población trabajadora de 18 y más años con VIH/SIDA. El ámbito geográfico de la encuesta es la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia. El estudio se realizará en 3 hospitales universitarios del Servicio Murciano de Salud: Hospital Santa María del Rosell (HSMR), Hospital Universitario Morales Meseguer (HMM) y Hospital General Universitario Reina Sofía (HGU) de Murcia. La unidad de estudio será la persona ocupada infectada por VIH/SIDA. La población teórica de nuestro estudio serán todas las personas ocupadas infectadas por VIH/SIDA de la Región de Murcia que hemos calculado en unos 1750 sujetos (se estima que hay alrededor de 2.500 personas con VIH/SIDA, de las cuales un 70% está trabajando). La población accesible (proporción de la población teórica accesible al estudio, definida en base a criterios geográficos y temporales) serán todas las personas ocupadas mayores de 18 años, de ambos sexos, infectadas por VIH/SIDA, atendidos durante el periodo del estudio en las Unidades de Enfermedades Infecciosas de los hospitales universitarios murcianos del estudio (HSMR, HMM, HGU). Se estima que serán unas 560 personas.

PALABRAS CLAVE: Calidad de vida en el trabajo; VIH/SIDA; Calidad de vida relacionada con la salud.

9. VIII CONVOCATORIA 2007

La VIII convocatoria de ayudas a proyectos de investigación tuvo el objetivo de financiar proyectos de investigación básica, clínica y también social, fomentando la generación de conocimiento en prevención, tratamiento y cuidado de las personas que viven con el VIH/sida, y en la reducción del impacto negativo social y personal de la epidemia. Como novedad, se realizó un proyecto coordinado para la evaluación de los programas de reducción de daños (intercambio de jeringuillas) implementados en prisiones españolas diez años después de su puesta en marcha, por su posible aplicación al freno de la epidemia en otros países.

Durante 2007 se continuó con el proyecto sobre trasplante hepático en pacientes con VIH, buscando a la vez la coordinación a nivel europeo con la implicación de, al menos, otros cinco países (Francia, Alemania, Italia, Reino Unido y Portugal)

Área Básica

TÍTULO: Evolución genotípica y fenotípica del tropismo del VIH en pacientes tratados con antagonistas de CCR5.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José Alcamí Pertejo

TÍTULO: Impacto de las células T reguladoras sobre la respuesta inmune celular específica frente al VHC y la progresión de la fibrosis hepática en pacientes coinfectados por VHC y VIH.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José Miguel Benito

RESUMEN: El objetivo de este estudio es analizar el impacto de las células T reguladoras sobre aspectos cuantitativos y cualitativos de la respuesta inmune celular específica frente al VHC en pacientes co-infectados por VIH y VHC, así como la posible asociación de esta subpoblación celular con parámetros clínicos de progresión de la hepatopatía (grado de inflamación y de fibrosis hepática). Para ello se realizará un estudio transversal de tipo observacional. Se incluirán 60 pacientes con hepatitis crónica por virus C no expuestos previamente a tratamiento anti-VHC, 30 de ellos coinfectados con VIH. Se analizarán las siguientes variables: a.- Nivel de células T reguladoras (CD4+ CD25+FOXP3+), b.- Perfil fenotípico y funcional de dichas células; c.- Capacidad de dichas células para inhibir la respuesta celular CD8+ específica frente e VHC; d.- Grado de actividad inflamatoria hepática y de fibrosis. Todos los experimentos se realizarán en células mononucleares de sangre periférica.

PALABRAS CLAVE: Coinfección VIH/VHC, células T reguladoras, respuesta inmune celular.

TÍTULO: Influencia de la heterogeneidad funcional de macrófagos humanos en la captura, susceptibilidad a la infección y latencia de HIV.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: L.A. Corbí

TÍTULO: Estudio de la homeostasis de células T en pacientes sometidos a TARGA virológicamente efectivo, pero cuyo recuento de linfocitos CD4+ se mantiene persistentemente bajo.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Manuel Leal Noval

RESUMEN: El objetivo de este proyecto es estudiar los mecanismos inmunopatogénicos involucrados en la peculiar respuesta al TARGA que tienen los pacientes VIH "escasos repobladores", en los que, a pesar, de mantener la viremia persistentemente indetectable, el recuento de CD4 no supera el umbral para procesos oportunistas de 250 células/µL. Se analizarán muestras de este tipo de pacientes del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Virgen del Rocío, y se compararán con sus respectivos controles de pacientes VIH "repobladores" (CD4>500 células/µL). Dado que la hipótesis del presente proyecto es que los "escasos repobladores" podrían tener un sistema inmune prematuramente envejecido, se analizarán también muestras de controles sanos jóvenes y muestras de individuos fisiológicamente inmunosenescentes. Estos últimos serán pacientes de cirugía cardiovascular (no VIH) porque ello nos permitirá obtener y analizar muestras de timo extraídas en las intervenciones quirúrgicas. Las variables de medida serán, además de las determinaciones inmunovirológicas convencionales (células CD4, CD8, NK, y B; viremia VIH,): marcadores de células virgen/memoria (CD27, CD45RA, CD45RO), de senescencia (CD57, CD28), de proliferación (Ki67), de células T reguladoras (CD25, FoxP3), apoptosis (anexina), historia mitótica (telomerasa), expresión de citoquinas bajo estimulación en cultivo, timopoyesis (cuantificación de TRECs en linfocitos vírgenes) y expansión clonal CMV. Los resultados se procesarán en una base de datos diseñada para su análisis estadístico posterior, en el que se aplicarán pruebas para el contraste de muestras independientes. Las pruebas serán paramétricas o no paramétricas en función de la distribución de normalidad de las poblaciones.

PALABRAS CLAVE: Escaso repoblador, recuento CD4, homeostasis de células T, inmunosenescencia, hiperactivación inmune.

TÍTULO: Estudio de las mutaciones asociadas con la pérdida y recuperación de la eficacia biológica en virus debilitados del VIH-1"in vitro".

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Cecilio López Galíndez

RESUMEN: En la infección natural por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) se producen cambios importantes en el tamaño poblacional del virus, desde tamaños muy pequeños en la primo-infección o tras la aplicación de terapias anti-virales, hasta poblaciones enormes en la fase sintomática. Una de las características principales del VIH-1 es su elevada variabilidad genética, que se manifiesta tanto en situaciones naturales como cuando se somete al virus a pases seriados "in

vitro". En estudios "in vitro", al realizar pases placa a placa se comprobó que el virus perdía eficacia biológica (fitness) e incluso la pérdida de la viabilidad. Por el contrario, estos virus recuperaban eficacia biológica cuando se los sometía a 10 pases seriados en gran tamaño poblacional. La hipótesis de trabajo de este proyecto es que los virus del VIH-1, que se encuentran debilitados a causa de los pases en cuello de botella (efecto del Trinquete de Muller), son incapaces de recuperar la eficacia que presentaban antes de los pases placa a placa. Los objetivos son: 1) Comprobar que estos virus no recuperan la eficacia inicial estudiando la eficacia biológica de virus sometidos a 20 y 30 pases seriados "in vitro". 2) Analizar las mutaciones que median en la recuperación de la eficacia biológica. 3) Determinar si la hetereogeneidad de las poblaciones virales (cuasispecies) antes y tras 10, 20 y 30 pases seriados juegan también un papel en la evolución de la fitness.

PALABRAS CLAVE: VIH-1, evolución, in vitro, fitness, Trinquete de Muller.

TÍTULO: Estudio del síndrome metabólico y lipodistrofia producido por el tratamiento antirretroviral en niños infectados verticalmente por virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Mª Ángeles Muñoz Fernández

RESUMEN: Determinar la evolución de los marcadores de síndrome metabólico en niños infectados por el VIH en tratamiento con TARGA para su posible uso como marcadores subrogados de lipodistrofia en pacientes VIH. Estudio longitudinal de 60 meses de seguimiento, retrospectivo con las muestras almacenadas de pacientes y prospectivo con la parte del seguimiento que falte por completar. Estudio del Área Sanitaria 1 de la Comunidad de Madrid a pacientes pediátricos ambulatorios en edad pediátrica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid) infectados por VIH que inician TARGA y tienen un seguimiento disponible de 60 meses.

PALABRAS CLAVE: niños VIH+, lipodistrofia, síndrome metabólico, TARGA.

TÍTULO: Diagnóstico no invasivo de fibrosis y cirrosis hepática en pacientes coinfectados por VHC y VIH a través de marcadores séricos.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Salvador Resino García

RESUMEN: El objetivo general del proyecto es crear y evaluar un nuevo índice compuesto que sea útil para diagnosticar de forma incruenta el grado de fibrosis hepática en pacientes co-infectados por el VIH y VHC. Primero se realizará una revisión sistemática de la literatura para evaluar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (PPV) y valor predictivo negativo (PVN) de los distintos índices pronósticos de fibrosis y cirrosis publicados previamente. Lasfuentes principales serán Cochrane Library 2006, MEDLINE, y EMBASE. Se incluirán los estudios que: a) Evalúen un panel de ≥2 marcadores serológicos; b) Pacientes virgen para el tratamiento antiviral con IFN-α; d) Revisiones, meta-análisis o estudios de evaluación de test diagnóstico; e) biopsia hepática como Gold Standard; f) ≥30 pacientes incluidos en el estudio. La evaluación final para la inclusión de artículos y la extracción de los datos será realizada por dos investigadores. Se calculará la

sensibilidad, especificidad, valores predictivos, likelihood ratios (LR), y diagnostic odds ratios (DOR) de cada valor umbral. También buscará un índice predictivo propio para predecir fibrosis significativa (F≥2) y fibrosis avanzada (F3-F4) derivado de parámetros comunes de laboratorio de los pacientes coinfectados por el VIH/VHC en el HGUGM, y compararlo con otros métodos publicados previamente; así como la evaluación de nuevos de marcadores séricos de fibrosis e inflamación (medidos por ensayos de ELISA simple o multiplex) que puedan aumentar la eficacia en la predicción de fibrosis significativa (F≥2) y fibrosis avanzada (F3-F4) o cirrosis hepática. Nuestra población de pacientes será dividida en dos grupos: estimación (70% de los pacientes) y validación (30% de los pacientes). Después de identificar que variables se asocian con fibrosis por un análisis univariante sobre el grupo de estimación, estas variables se incluirán en un análisis multivariante para determinar las más importantes

PALABRAS CLAVE: HIV, HCV, hepatitis, cirrosis, fibrosis, marcador predictivo, biopsia hepática.

TÍTULO: Nuevo método de fenotipado de la susceptibilidad de aislados clínicos del VIH-1 a los inhibidores de la proteasa.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Lidia Ruiz Tabuenca

RESUMEN: La proteasa del VIH-1 es responsable del procesamiento de las poliproteínas codificadas por el genoma viral para generar proteínas maduras tanto estructurales como funcionales. Su relevancia funcional le ha convertido en una atractiva diana en la lucha contra la infección por VIH-1, para la que clínicamente se usan diversos inhibidores. Sin embargo, cuando la inhibición de la replicación viral es incompleta, emergen variantes virales resistentes conteniendo mutaciones en el genoma viral, lo que precipita el fracaso de la terapia antirretroviral. Algunas de las mutaciones se seleccionan específicamente en presencia de ciertos inhibidores de la proteasa; pero además, unas pocas substituciones de amino ácidos pueden resultar en resistencias cruzadas a varios inhibidores de la proteasa. Aunque se los ensayos genotípicos de resistencia a antivirales pueden suponer un beneficio clínico para los pacientes, la complejidad de los patrones de mutaciones hace cada vez más difícil predecir la eficacia de nuevos inhibidores de la proteasa en el control de la replicación viral durante las terapias de rescate. Por ello, se hace cada vez más indispensable el desarrollo de métodos de fenotipado con los que poder complementar la información obtenida del genotipo. Proponemos la puesta a punto de un ensayo celular de fenotipado de la proteasa del VIH-1 que sea rápido, sencillo y seguro (no-infeccioso), que pueda aplicarse de forma reproducible a proteasas de nuestras clínicas. El presente proyecto pretende identificar la base molecular-celular del ensayo, creando por tanto un claro vínculo entre investigación básica y clínica. Comprende también la comparación entre los valores obtenidos con el actual ensayo y los valores descritos por métodos clásicos de fenotipado de proteasas virales. Finalmente la validación del método supondrá su exploración en el ámbito clínico, donde serán evaluadas proteasas obtenidas de aislados virales de pacientes que han iniciado terapias de rescate con los dos inhibidores más recientemente aprobados para su uso clínico: tipranavir y darunavir. Los niveles de resistencia fenotípica serán asociados con los parámetros clínicos: cambios en la viremia plasmática y en el recuento de linfocitos CD4 en las 48 semanas posteriores al inicio del tratamiento. El presente ensayo trata de generar una herramienta

coste-efectiva que complemente los resultados genotípicos en la toma de decisiones terapéuticas al implementar tratamientos de rescate con inhibidores de proteasa.

PALABRAS CLAVE: VIH-1, proteasa, resistencia a antivirales, fenotipo.

TÍTULO: Papel en la fusión de membrana inducida por VIH-1 de los microdominios adherentes, los complejos de polaridad linfocitaria, y su conexión con componentes reguladores del citoesqueleto.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Francisco Sánchez Madrid

RESUMEN: La entrada del VIH-1 depende de la capacidad de la envuelta viral para fusionar membranas lipídicas, bien sea la que recubre el virus y la de la célula durante el proceso de infección directa, o la de dos células en la vía de transmisión de célula a célula. Esta etapa inicial del ciclo de infección precisa de la interacción de la envuelta viral con CXCR4 o CCR5, de una cierta flexibilidad y fluidez de membrana y de la remodelación del citoesqueleto de actina de la célula. El estado y la distribución de las proteínas de la membrana y de su conexión con los componentes del citoesqueleto del linfocito T influyen en su susceptibilidad a ser infectado por el VIH-1. El objetivo de este proyecto es investigar cómo afecta la organización y disposición en los microdominios de las proteínas de la membrana plasmática (tetraspaninas, EWIs, y CD4/CXCR4), y la conexión de estas con el citoesqueleto de actina (a través de moléculas conectoras, como ERMs y sintenina-1, remodeladoras, como drebrina y miosina-IIA, o bien señalizadoras, como PKC-θ/ζ y Rap1/RapL y RIAM) en la fusión de membranas inducida por el virus. Estas proteínas realizan funciones importantes en el linfocito T durante el establecimiento de su polaridad, segregación de microdominios, migración e interacción con células presentadoras de antígenos. Se analizará el posible efecto de la interferencia o sobre-expresión de estas proteínas celulares y/o sus mutantes durante el proceso de fusión de membranas (virus-célula o célula-célula) inducido por la envuelta viral. Un mayor conocimiento sobre esta etapa inicial de la infección viral podrá desvelar nuevas dianas moleculares y facilitar la generación de estrategias terapéuticas originales para impedir la transmisión de este virus.

PALABRAS CLAVE: VIH, Sincitios, Fusión Celular, Tetraspaninas, Complejos de Polaridad, Receptores de quimiocinas, Citoesqueleto.

TÍTULO: Regulación de la infección por VIH-1 mediante el control de la formación del poro de fusión por alteración del tráfico de membrana a la membrana plasmática: implicación de ARF6 y del disruptor de F-actina Gelsolina.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Agustín Valenzuela Fernández

RESUMEN: Este proyecto aborda el estudio de la implicación funcional del recambio de la membrana plasmática, del aporte de membrana, y de la integridad del córtex de F-actina, en las zonas de contacto virus-célula. Pretendemos identificar y caracterizar nuevas dianas moleculares, ARF6 y Gelsolina, que permitan el desarrollo de estrategias terapéuticas alternativas, para el tratamiento del

SIDA, inhibiendo la infección por VIH-1 en las etapas tempranas de adhesión, fusión y entrada. Estudio dinámico, por microscopía de Reflexión Interna Total Fluorescente (TIRF), de la adhesión, fusión y entrada del VIH-1, mediante la utilización de virus fluorescentes deficientes en replicación, en células permisivas para la infección, donde se modificiará la función de ARF6 y Gelsolina. La finalidad del presente proyecto de investigación radica en el estudio dinámico y mecanístico del proceso de formación del poro de fusión e infección por VIH-1, mediante microscopia de fluorescencia dinámica, de onda evanescente (TIRF), en tiempo real. Los resultados permitirán profundizar los mecanismos moleculares mediante los que Tat contribuye a la reactivación del VIH, las modificaciones originadas por Tat sobre la célula infectada y diseñar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a erradicar los reservorios latentes en la infección por el VIH.

PALABRAS CLAVE: ARF6, PIP2, Gelsolina, F-actina, formación del poro de fusión, regulación de la infección por VIH-1, TIRF.

TÍTULO: Estudio de la degradación de p65/RelA en linfocitos T humanos.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: María Teresa Coiras López

RESUMEN: Estudio del mecanismo de generación de una forma de degradación de p65/RelA (ΔNH2-p65) observada en linfocitos T activados y su función en la activación linfocitaria y la replicación del VIH. Esta forma parece estar producida por la activación de caspasas en células que no se encuentran en fase de apoptosis sino en fase de activación y proliferación. Para ello se proponen los siguientes objetivos parciales: 1) Caracterización de la forma de degradación de p65/RelA e identificación del punto de corte. 2) Construcción de mutantes de p65/RelA que mimeticen la forma ΔNH2-p65 y permitan el estudio de esta forma de degradación en células Jurkat y 3T3-p65ko. 3) Análisis de la implicación funcional de la forma ΔNH2-p65 en linfocitos T activados. 4) Papel de ΔNH2-p65 en la replicación del VIH en linfocitos T humanos. 5) Implicación de las caspasas en la formación de ΔNH2-p65. Los datos obtenidos en este proyecto permitirán una mejor comprensión de los mecanismos que modulan la activación de los linfocitos T a través del control de NF-κB.

PALABRAS CLAVE: NF-κB, p65/RelA, caspasa, activación linfocitaria.

Área Clínica

TÍTULO: Cohorte de Gesida de pacientes coinfectados por VIH y virus de hepatitis C que reciben tratamiento para la hepatitis C (2008-2010).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Juan Berenguer

RESUMEN: El objetivo es conocer el impacto de del tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados por VHV y VIH sobre la evolución de la hepatopatía y de la infección por el VIH. Otros objetivos son: valorar la eficacia y seguridad de los distintos tratamientos anti-VHC en este grupo de

población, los factores predictivos de respuesta virológica sostenida (RVS) y la durabilidad de la RVS. Estudio observacional prospectivo de una cohorte iniciada en el año 2004 con seguimiento hasta 2010. La población son pacientes coinfectados por VIH y VHC que han sido tratados con terapia combinada anti-VHC (interferón alfa clásico o pegilado y ribavirina) después del 1 de Enero de 2001.

PALABRAS CLAVE: Infección por VIH, sida, hepatitis C, virus C de la hepatitis, coinfección por VIH y VHC, hepatopatía, cirrosis hepática.

TÍTULO: Análisis de los cambios en la distribución de la grasa corporal y su relación con los niveles de adipocitoquinas en pacientes con infección VIH en tratamiento antirretroviral.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Vicente Estrada Pérez

RESUMEN: Se trata de un estudio observacional de cohortes prospectivo, multicéntrico, que pretende analizar la evolución los cambios de la distribución de la grasa corporal tras el inicio del tratamiento antirretroviral (TAR). Pretendemos comparar la evolución de los depósitos de grasa en los pacientes que reciben TAR con los pacientes que no la reciben, y analizar su asociación con los niveles de adipocitoquinas y otros parámetros metabólicos. Se incluirán 190 pacientes procedentes de los Hospitales Clínico de San Carlos y la Fundación Jiménez Díaz de Madrid. Se distribuirán en cuatro grupos: en el grupo 1 los pacientes serán analizados antes de iniciar el TAR y anualmente hasta el tercer año. El grupo 2 estará formado por pacientes que lleven un año en TAR, y el grupo 3 los que lleven dos años en TAR, y se estudiarán 2 y 1 año tras la inclusión, respectivamente. El grupo 4 incluirá pacientes que no precisen TAR, que se estudiará anualmente hasta completar 3 años. Se llevará a cabo una análisis morfológico y bioquímico anual. Los cambios en la distribución de la grasa se estudiarán a través del análisis de la composición coproal por Dexa. A lo largo del periodo de estudio se determinarán los valores plasmáticos de determinadas adipocitoquinas como adiponectina, leptina, visfatina, resistina, PAI-1, TNF alfa, RBP4, así como el grado de resistencia a la insulina mediante HOMA-r, los niveles de uridina, ghrelina y los cambios en el perfil lipídico.

PALABRAS CLAVE: Lipodistrofia, adipocitoquinas, resistencia insulínica, composición corporal, dexa.

TÍTULO: Características clínicas y epidemiológicas de la coinfección VHC-VIH en la población española (2008).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Juan J González García

RESUMEN: El objetivo es conocer la prevalencia actual de la coinfección VIH y virus de hepatitis C, B, D y A en nuestro medio, describir el perfil clínico del paciente coinfectado por VIH y VHC, estimar el número de pacientes al tratamiento de la hepatopatía crónica por VHC y a trasplante hepático y comparar con los datos del estudio realizado en 2002. Estudio 1: Corte transversal de prevalencia de una población multicéntrica. Estudio 2: Transversal de poblaciones de tres hospitales terciarios. El estudio 1 pacientes con infección por VIH de hospitales de toda la geografía española. El estudio 2 incluirá pacientes con infección por VIH de tres Hospitales terciarios españoles. Posibles centros

participantes: A través de Gesida se ofrecerá la participación en el estudio 1 a todos los centros españoles con seguimiento de pacientes con VIH. En el estudio 2 participarán los Hospitales La Paz, Ramón y Cajal y Gregorio Marañón de Madrid. En el estudio 1 la muestra total de pacientes será de 1260 calculado para mantener la estimación de una proporción del 50%, con un 3% de precisión y un 95% de confianza realizada en el corte del 2002 (1066 pacientes) y tener una muestra suficiente para el estudio comparativo. En el estudio 2 nmuestra de 1560 pacientes que fue la estudiada en el 2002.

PALABRAS CLAVE: VIH, hepatopatía crónica, VHC, VHB.

TÍTULO: Infección VIH en adolescentes. Determinación de la toxicidad metabólica y riesgo cardiovascular asociado al uso de TARGA y análisis del cumplimiento terapéutico y de los factores de riesgo psicológico en estos pacientes infectados por transmisión vertical.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: María Isabel González Tome

RESUMEN: Los objetivos son: 1. Describir las características clínicas y biológicas de los adolescentes con infección por el VIH seguidos en 10 Hospitales públicos de la Comunidad Autónoma de Madrid. 2. Analizar los regímenes terapéuticos de fármacos antirretrovirales (TARGA) y las modificaciones dirigidas a minimizar los riesgos metabólicos secundarios. 3. Analizar la toxicidad metabólica secundaria a TARGA en adolescentes: Lipodistrofia, dislipemia, alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, toxicidad mitocondrial y alteraciones en la mineralización ósea, así como su evolución. 4. Determinar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población de adolescentes infectados verticalmente por VIH y con TARGA y el posible impacto sobre la salud a largo plazo. 5. Evaluación del cumplimiento terapéutico de esta población analizando la repercusión en el control de la infección. 6. Determinar el impacto de los aspectos psicoemocionales de la adolescencia en el control de la infección VIH. 7. Estudiar la prevalencia de las alteraciones psicológicas y conductuales de este grupo poblacional. 8. Ayudar al adolescente con un programa de educación que favorezca el desarrollo de su autonomía, facilitando el paso a las Unidades de adultos.

PALABRAS CLAVE: adolescente, VIH, cohorte, antirretrovirales, toxicidad metabólica, riesgo cardiovascular, trastornos psicológicos.

TÍTULO: Evaluación de la función endotelial en pacientes con infección por el VIH que presentan lipodistrofia.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Mar Masiá Canuto

RESUMEN: Existe controversia sobre si el desarrollo de lipodistrofia se asocia con un mayor riesgo cardiovascular en los pacientes con infección por el VIH en tratamiento antirretroviral. La presencia de disfunción endotelial vascular, detectada mediante la determinación de la vasodilatación dependiente de endotelio (VDE) a nivel de la arteria braquial, es un método validado y ampliamente utilizado como marcador precoz de enfermedad aterosclerótica. El objetivo es evaluar el efecto de la presencia de lipodistrofia en la función del endotelio vascular. Estudio transversal. El ámbito es la

Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General de Elche. Se incluirán consecutivamente pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de infección por el VIH que presenten lipodistrofia (grupo experimental) y sin lipodistrofia (grupo control) que acepten participar en el estudio.

PALABRAS CLAVE: Aterosclerosis, Riesgo Cardiovascular, Disfunción Endotelial, IMT.

TÍTULO: Elaboración y validación de un instrumento breve para la evaluación del funcionamiento neurocognitivo y motor en pacientes infectados por el VIH.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José A. Muñoz-Moreno

RESUMEN: El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) puede producir la alteración del funcionamiento neurocognitivo y motor, principalmente causado por su penetración en el sistema nervioso central (SNC) ya durante las primeras semanas de infección. Esto puede mostrar trastornos cognitivos, motores y otros posibles cambios conductuales que deben ser evaluados en la población con infección por VIH. En la actualidad no existen instrumentos breves de evaluación neurocognitiva que muestren una adecuada fiabilidad y que a la vez muestren una fácil aplicación. Este proyecto propone: 1) Diseñar un instrumento breve de evaluación neurocognitiva fiable, sensible, útil, fácil de aplicar y accesible a los profesionales que trabajen en el abordaje de la infección por VIH. 2) Validarlo en población española. 3) Determinar la prevalencia de las alteraciones cognitivas y motoras provocadas por el VIH dentro de la población española. Estudio de validación de un instrumento de evaluación neurocognitiva con 2 fases de estudio. FASE 1: Diseño del instrumento de evaluación NEU; FASE 2: Aplicación del NEU y posterior proceso estadístico de validación. La validación del instrumento se realizará en pacientes infectados por el VIH y visitados en los servicios de VIH de 7 centros sanitarios de Cataluña. Se propone la inclusión de 100 participantes en el estudio (el tamaño muestral esperado se ha estimado estadísticamente, obteniendo un valor necesario de 82 sujetos).

PALABRAS CLAVE: Funcionamiento Neurocognitivo, Sistema Nervioso Central, Infección por VIH.

TÍTULO: Cohorte de niños infectados por VIH de la Comunidad Autónoma de Madrid: seguimiento de la evolución clínica y relación con la terapia antirretroviral.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José Tomás Ramos Amador

RESUMEN: Los objetivos son: 1. Seguimiento prospectivo de una amplia cohorte de niños infectados por VIH en la Comunidad Autónoma de Madrid. 2. Evaluación de cambios epidemiológicos en los nuevos diagnósticos. 3. Estudio de los niños infectados por transmisión vertical no progresores a largo plazo. 4. Análisis de la evolución de diferentes manifestaciones de la enfermedad antes y después del TARGA: ingresos, infecciones bacterianas, infecciones oportunistas, complicaciones órgano-específicas y mortalidad. 5. Describir la evolución de las coinfecciones por VHC y VHB, tratamiento y respuesta al mismo. 6. Evaluación de los distintos regimenes terapéuticos recibidos: nuevos tratamientos, simplificaciones e interrupciones del TARGA. 7. Evaluar la adherencia al tratamiento y su evolución en el tiempo. 8. Describir las resistencias a los antiretrovirales, su

evolución y relación con el TAR recibido. 9. Estudiar los efectos secundarios asociados al tratamiento antirretroviral: estudio del riesgo cardiovascular, alteración del metabolismo lipídico e hidrocarbonado, toxicidad mitocondrial (hiperlactatemia, acidosis láctica y lipodistrofia) y alteraciones del metabolismo óseo. Valorar el tratamiento de las complicaciones. 10. Colaboración con otras cohortes europeas de niños infectados. 11. Descripción las características de los adolescentes que son transferidos a Unidades de Adultos. 12. Enlace con cohortes de adultos para conocer la evolución a largo plazo de la infección VIH de transmisión vertical.

PALABRAS CLAVE: niños, VIH, cohorte.

TÍTULO: Comparación de las diferentes herramientas bioinformáticas disponibles basadas en la secuencia de V3, con la técnica estándar (ensayo Trofile®, Monogram, USA) para la caracterización del co-receptor empleado por el VIH-1.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Santiago Moreno Guillén

RESUMEN: Evaluar si la secuencia de la región V3 de gp120 empleando las diferentes herramientas bioinformáticas disponibles, predice adecuadamente el co-receptor utilizado por el VIH en su entrada a la célula en pacientes infectados por VIH-1 en comparación con el ensayo de referencia (ensayo de tropismo viral). Estudio de casos. Comparación de la técnica estándar de laboratorio con las diferentes herramientas bioinformáticas (algoritmos de predicción virtual). Consulta Monográfica de VIH-1. Se incluirán dos grupos de pacientes, en función del grado de inmunosupresión y de la experiencia en tratamiento antirretroviral, en los que puede variar el co-receptor.

PALABRAS CLAVE: VIH-1, región V3, algoritmo de predicción, co-receptor, CCR5, CXCR4, tropismo viral.

TÍTULO: Análisis de la relación entre la resistencia insulínica y la fibrosis hepática evaluada por elastometría hepática transitoria en individuos coinfectados por VIH y VHC.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Juan Antonio Pineda Vergara

RESUMEN: El objetivo es evaluar la posible relación entre la resistencia insulínica (RI) y la fibrosis hepática, evaluada mediante elastometría hepática transitoria, en individuos coinfectados por VIH y VHC. Estudio multicéntrico transversal. El ámbito son Unidades de Enfermedades Infecciosas de 6 hospitales del Sistema Sanitario Público de Andalucía y un hospital del Servicio Madrileño de Salud. Los sujetos del estudio son pacientes con infección por VIH y VHC atendidos consecutivamente en las consultas de los centros participantes, que den su consentimiento informado para participar en el estudio.

PALABRAS CLAVE: VIH, VHC, elastometría hepática transitoria, fibrosis hepática, resistencia insulínica, cirrosis.

TÍTULO: Alteraciones en la homeostasis de la insulina, en la función gonadal y en el grosor de la íntima-media de la arteria carótida en una población de varones con infección por VIH y su relación con el tratamiento antirretroviral y con la presencia de lipodistrofia.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Joaquín Portilla Sogorb

RESUMEN: El objetivo es analizar las alteraciones en la homeostasis de la insulina, en la función gonadal y en el grosor de la íntima-media (GIM) de la arteria carótida, en varones con infección por VIH y su relación con el tratamiento antirretroviral y con la presencia de lipodistrofia. Estudio observacional transversal, en hospital terciario. Se incluirán varones de 30-55 años con: infección por VIH de ≥ 5 años de evolución, excepto para los naive, que se incluirán a partir de ≥ 3 años; naive al TAR (grupo A) o con la misma pauta de TAR: 2-3 ITIAN más un IP potenciado (grupo B) o 2-3 ITIAN más un ITINAN (grupo C) en los últimos seis meses. Se excluirán: coinfección por virus de la hepatitis C; enfermedad activa definitoria de sida; tratamiento concomitante con fármacos que alteren la homeostasis insulínica o la función gonadal; diabetes mellitus; enfermedad cardiovascular; consumo activo de drogas; enfermedad psiquiátrica o déficit cognitivo que imposibilite la comprensión del estudio; seguimiento irregular o incumplimiento terapéutico. Tamaño muestral estimado: 136 pacientes. Se les realizará: analítica sanguínea (lípidos, adipocitokinas, test de función gonadal y marcadores de función endotelial), test de tolerancia intravenosa a glucosa con HOMA-R, composición grasa corporal (Densitometría y RM), contenido lipídico intrahepatocitario (RM con espectroscopia) y medición del GIM de la arteria carótida (ecografía en modo B). Se compararan los resultados de la homeostasis de la insulina, función gonadal y del GIM en los tres grupos de tratamiento y su relación con la lipodistrofia.

PALABRAS CLAVE: Resistencia insulínica, hipogonadismo, arterioesclerosis, tratamiento antirretroviral, lipodistrofia.

TÍTULO: Historia natural de la cirrosis hepática en pacientes infectados por el VIH.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: María Luisa Montes Ramírez

RESUMEN: El proyecto pretende conocer la historia natural de la cirrosis hepática por VHC en pacientes VIH+. Comparar la supervivencia libre de complicaciones de la cirrosis hepática por VHC en pacientes VIH+ respecto a controles históricos VIH. Cohorte observacional prospectiva con prolongación de seguimiento protocolizado y activo durante 3 años (tiempo total de obsevación 6 años 2004-2010). Estudio cooperativo GESIDA. Estudio nacional, multicéntrico (9 centros, 4 comunidades autónomas y coordinación por AEC de GESIDA). Los sujetos del estudio son 347 pacientes VIH+ diagnosticados de cirrosis hepática (criterios histológicos y/o clínicos).

Área Epidemiológica

TÍTULO: Perfil psicológico de riesgo para la infección por VIH en jóvenes y variables psicológicas asociadas a un menor impacto de los programas preventivos.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Rafael Ballester Arnal

RESUMEN: El SIDA sigue extendiéndose a un ritmo alarmante entre la población general y el número de nuevas infecciones sigue creciendo especialmente entre los más jóvenes a través de las prácticas sexuales de riesgo. Resulta urgente conocer cuáles son las variables que dificultan la prevención sexual en este colectivo. Nuestro objetivo con esta investigación es por un lado, explorar el perfil (incluyendo ciertas variables personales como el género, la orientación sexual, las dimensiones de personalidad, locus de control, ansiedad social, depresión, búsqueda de sensaciones sexuales, compulsividad sexual o autoestima) asociado con las conductas y actitudes de riesgo para la transmisión del VIH. Y por otro lado, evaluar el papel modulador de las variables indicadas sobre el grado de cambio alcanzado a través de un programa de prevención. Esta investigación se enmarca en la línea de la búsqueda de intervenciones psicológicas empíricamente validadas, es decir, de intervenciones que maximicen el binomio coste-beneficios. La muestra total utilizada será de 200 estudiantes de la Universidad Jaume I de Castellón. Se seguirá un diseño correlacional en el que se relacionará las variables disposicionales con las actitudes y comportamientos de riesgo, seguido de un diseño experimental en el que se evaluará el grado de cambio alcanzado con un programa de prevención y se analizará la influencia de una serie de variables disposicionales en el cambio comportamental. Los análisis estadísticos incluirán análisis de correlación de Pearson y de Regresión múltiple para analizar el grado de relación entre variables y también pruebas t de Student y MANOVA?s para analizar el grado de cambio alcanzado con el programa de prevención en función de esas variables.

PALABRAS CLAVE: SIDA, conductas de riesgo, perfil psicológico, estudiantes universitarios, prevención, impacto de programas.

TÍTULO: Hacia una caracterización más detallada de las prácticas de riesgo implicadas actualmente en la transmisión del VIH y de las barreras para un diagnóstico precoz.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Mª José Belza

RESUMEN: Pretende conocer en profundidad las prácticas de riesgo concretas, especialmente las sexuales, implicadas actualmente en la transmisión del VIH así como identificar los principales factores que están condicionando el acceso al diagnóstico precoz de la infección por el VIH. Estudio transversal en cuatro áreas geográficas españolas: Area Norte (País Vasco, Navarra y Rioja), Área Centro (Ciudad de Madrid), Area Este (Valencia,Alicante) y Área Sur (Sevilla y Granada). La captación se llevará a cabo en hospitales y centros ambulatorios especializados en el diagnóstico de la infección por el VIH. Dirigido a todas las personas que acudan a los centros participantes entre Marzo de 2008 y marzo de 2010 y que hayan sido diagnosticadas de infección por VIH hace menos de 6 meses.

PALABRAS CLAVE: diagnóstico precoz, conductas de riesgo, nuevo diagnóstico, epidemiología.

TÍTULO: Factores asociados a infección por VIH en personas con gonococia y sífilis.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Asunción Díaz Franco

RESUMEN: Objetivo: 1) Caracterizar nuevos diagnósticos de gonococia y sífilis en centros participantes y estudiar factores asociados a estas ITS y a la coinfección VIH/ITS; 2) Determinar ocurrencia de gonococia y sífilis en personas que solicitan asistencia por sospecha de ITS y las variables asociadas; 3) Describir conductas sexuales de riesgo para infección por VIH e ITS en personas que consultan por sospecha de ITS Diseño: Estudio prospectivo multicéntrico (objetivos 1 y 2). Estudio transversal (objetivo 3) Ambito: 14 centros de ITS e Instituciones Penitenciarias Sujetos de estudio: Personas que acuden a centros partipantes por sospecha de una ITS Variables: Epidemiológicas (nº identificación, centro, edad, sexo, país de origen, nivel de estudios); clínicas (diagnóstico, confirmación de laboratorio, manifestaciones clínicas, otras ITS concurrentes, situación frente a VIH, antecedentes de ITS); factores de riesgo (mecanismo de transmisión, otras situaciones de riesgo) Recogida de datos: Recogida en cada centro participante mediante cuestionario; remisión de la información al centro coordinador, donde se realizará la informatización, control de calidad, agregación de datos y análisis. Para el objetivo 3 se realizará una encuesta específica Análisis de datos: Descriptivo de características de estos pacientes; bivariante y multivariante para evaluar factores asociados a la presencia de gonococia y sífilis, así como a la coinfeccion sífilis/VIH y gonococia/VIH. Descripción de conductas sexuales de riesgo.

PALABRAS CLAVE: ITS, VIH, Conductas sexuales de riesgo.

TÍTULO: Estudio epidemiológico de la infección tuberculosa latente en una cohorte de pacientes VIH-1 y descripción de los factores relacionados con el desarrollo de enfermedad tuberculosa tras el tratamiento de la infección latente: estudio observacional de base de datos (BBDD) informatizada. Grupo Español de Estudios Observacionales VACH (Grupo VACH).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Pere Domingo Pedrol

RESUMEN: Objetivos: Conocer las características clínicas y epidemiológicas de la infección tuberculosa latente en una cohorte de pacientes con infección por VIH-1, así como los factores relacionados con el desarrollo de enfermedad activa tras el tratamiento de la infección latente. Estudio observacional de una base de datos (BBDD) informatizada (BBDD de la cohorte del Grupo VACH). Ámbito nacional. El Grupo VACH es un grupo de trabajo integrado por 19 hospitales españoles, que utilizan la aplicación de control hospitalario (ACH®) como base de datos para seguimiento de pacientes infectados por VIH-1, lo que ha permitido crear una cohorte de pacientes infectados por VIH-1 con datos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y de laboratorio (Cohorte VACH). Los sujetos objeto de estudio serán aquellos introducidos entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2006 en la BBDD de la cohorte VACH a los que se les haya realizado una prueba de tuberculina y que tengan seguimiento activo o que hayan fallecido.

PALABRAS CLAVE: infección tuberculosa latente, VIH-1, tratamiento de la infección tuberculosa latente, prueba de tuberculina, tuberculosis, SIDA, estudios observacionales.

TÍTULO: Desigualdades en la mortalidad por sida y por enfermedades hepáticas tras la difusión del TARGA: la importancia de incluir las perspectivas absoluta y relativa.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Enrique Regidor Poyatos

RESUMEN: Estimar la magnitud de las diferencias socioeconómicas absolutas y relativas en la mortalidad por sida y por diversas enfermedades hepáticas (cirrosis y enfermedades crónicas del hígado, hepatitis víricas, neoplasia maligna de hígado) al inicio y tras la difusión masiva del TARGA en la Comunidad Autónoma de Madrid. Estudio de cohortes de base poblacional a hombres y mujeres, residentes en la Comunidad de Madrid, con edades comprendidas entre los 20 y los 64 años en el momento del censo. Se utilizarán indicadores de la posición socioeconómica de la sección censal de residencia.

PALABRAS CLAVE: sida, desigualdades, socioeconómicas, mortalidad.

TÍTULO: Revisión global (overview) de las revisiones sistemáticas sobre la efectividad de los programas de reducción de daños y riesgos en la prevención y manejo del VIH en usuarios de drogas por vía parenteral.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Joan Trujols Albet

RESUMEN: Objetivos a) Identificar las revisiones sistemáticas existentes sobre la efectividad de los programas de reducción de daños y riesgos en la prevención y manejo del VIH en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), tanto internacionalmente como en España y desde el inicio de la implementación de dichos programas hasta la actualidad. b) Evaluar la calidad de las evidencias aportadas por dichas revisiones sistemáticas. c) Sintetizar las evidencias de mayor calidad sobre la efectividad de dichos programas de reducción de daños y riesgos. d) Elaborar una serie de recomendaciones en base a dichas evidencias de mayor calidad. e) Identificar lagunas existentes en el ámbito de la evaluación de dichos programas y proponer líneas de investigación. Estudio observacional retrospectivo. Sujetos: Las unidades de análisis serán las revisiones sistemáticas de estudios aleatorizados o estudios observacionales sobre la eficacia o efectividad de los diferentes programas de reducción de daños y riesgos, en la prevención y manejo del VIH en UDVP.

PALABRAS CLAVE: Revisión sistemática, Programas de reducción de daños y riesgos, Prevención y manejo del VIH, Usuarios de drogas por vía parenteral, Prácticas de inyección de riesgo para la infección por VIH, Conductas sexuales de riesgo para la infección por VIH, Heroína, Cocaína, Eficacia, Efectividad, Revisión global de revisiones sistemáticas, Overview.

TÍTULO: Impacto de la inmigración en la evolución de la infección por VIH en Madrid. Problemas específicos asociados a los inmigrantes con infección por VIH.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: María Velasco Arribas

RESUMEN: Los objetivos del proyecto son evaluar la incidencia y prevalencia de la infección por VIH en población inmigrante en nuestra área de estudio y describir las características clínico-epidemiológicas de los nuevos diagnósticos de infección por VIH en esta población. Se estudiará la prevalencia de resistencias a antirretrovirales en los nuevos diagnósticos en población inmigrante. Además, se realizará la caracterización de los tipos y subtipos del virus VIH en esta población. Se valorará también el impacto de las enfermedades autóctonas propias de la población inmigrante en la evolución y control de la infección por VIH. Por último, se identificarán problemas específicos en el manejo de la infección por VIH en la población inmigrante. El proyecto se realizará en una red de 6 hospitales de la corona metropolitana suroeste de Madrid que componen la cohorte COMESEM fundada en 1998, y que tiene una rama retrospectiva iniciada en 1984, y en la actualidad cuenta con 7775 pacientes incluidos. Los sujetos del estudio serán todos los mayores de 18 años con infección por VIH no nacidos en España y que son atendidos en nuestros hospitales, aunque también se mantendrá la recogida de datos habitual en los pacientes españoles. Además de las variables clínico-epidemiológicas que se recogen sistemáticamente en la cohorte, se ampliará la recogida de datos al país de origen, fecha de llegada a España, motivo del viaje a España, motivo de consulta inicial, situación laboral, lengua materna, conocimiento del español y adherencia. Para el análisis de datos se utilizarán las medidas descriptivas y de comparación de variables categóricas y cuantitativas habituales y se obtendrán curvas de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier. Se analizara la diferencia entre las diferentes curvas utilizando la prueba de log-rank cuando los riesgos sean proporcionales. En caso de no ser así, se aplicaran diferentes pesos para la realización de las pruebas de Wilcoxon, Tarone, etc... para adaptarlos a las diferentes configuraciones de las curvas. Se crearán también modelos de regresión múltiple y regresión de Cox. Se realizará también un estudio de series temporales.

PALABRAS CLAVE: inmigración, infección por VIH, enfermedades importadas, incidencia.

Área Social

TÍTULO: La discriminación y el prejuicio hacia las personas que viven con el VIH, sus efectos y formas de afrontarlo. Un estudio desde la perspectiva de las personas estigmatizadas.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Fernando Molero Alonso

RESUMEN: La presente investigación pretende profundizar en el estigma y la discriminación desde el punto de vista de las personas que viven con el VIH. Nuestro interés es conocer tanto el grado de prejuicio y discriminación que están sufriendo dichas personas, como los efectos del estigma en variables relacionadas con su bienestar. En ese sentido es de especial importancia averiguar las estrategias de afrontamiento que las personas del grupo discriminado están utilizando y qué relación existe entre éstas y el bienestar y la autoestima. Es también importante analizar el papel que tienen algunas variables, como la ocultación del estado serológico y la identificación con el grupo, en el afrontamiento del estigma y sus efectos. El proyecto, de ámbito estatal, se realizará en dos fases y combinará metodología cualitativa y cuantitativa. En la primera fase (cualitativa) se realizarán 40 entrevistas en profundidad a personas VIH+. A partir de los resultados obtenidos se diseñará un

cuestionario. En la segunda fase (cuantitativa), se accederá a una muestra de 500 personas con VIH en las que se medirán las variables de interés que anteriormente hemos mencionado. Es decir, percepción de prejuicio y discriminación, bienestar, grado de ocultación, grado de identificación con el grupo y forma de afrontar el prejuicio. Se seleccionará a las personas participantes en el estudio a través de las asociaciones miembro de CESIDA y de los hospitales que atienden a personas seropositivas. Para el análisis del material cualitativo se realizará análisis de contenido y análisis factorial de correspondencias. Para el análisis del material cuantitativo ser realizarán análisis descriptivos, correlacionales, de regresión y modelos de ecuaciones estructurales.

PALABRAS CLAVE: Estigma y discriminación, estrategias de afrontamiento, bienestar, PVVIH.

10. IX CONVOCATORIA 2008

Siguiendo con el esquema de financiación establecido por FIPSE, en la IX Convocatoria se consideraron de especial interés los proyectos con repercusión asistencial y de salud pública así como aquellos que tengan como objetivo la traslación de la investigación básica a la clínica. También los estudios de coste-efectividad y coste-utilidad de las distintas intervenciones terapéuticas frente a la infección por VIH y otras infecciones oportunistas.

Los estudios enfocados a mejorar el conocimiento de los factores que están condicionando el retraso diagnóstico del VIH en España y sobre las posibles intervenciones que ayuden a reducirlo, la investigación sobre la existencia de barreras sociales o culturales para la realización o no de la prueba del VIH o los dirigidos a evaluar actuaciones y a identificar necesidades no cubiertas o estrategias novedosas en el campo de la prevención y métodos de intervención especialmente dirigidos a poblaciones vulnerables (hombres que tienen prácticas sexuales con hombres, jóvenes, inmigrantes, usuarios de drogas intravenosas, personas que ejercen la prostitución y personas privadas de libertad) fueron objeto de atención preferente.

Área Básica

TÍTULO: Factores genéticos implicados en el desarrollo de dislipemia en pacientes infectados por VIH-1 que inician tratamiento antirretroviral de gran actividad.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Mireia Arnedo Valero

RESUMEN: Objetivo: Conocer la incidencia de dislipemia y de los factores de riesgo para desarrollar dislipemia en pacientes infectados por VIH-1 que inician tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Estudio observacional prospectivo de una cohorte de pacientes bien caracterizada. Cohorte de pacientes infectados por VIH-1 que iniciaron tratamiento antirretroviral de gran actividad desde 1997 hasta 2006 en el Hospital Clínic de Barcelona. Criterios de valoración: Variación desde la basal de triglicéridos, colesterol total y HDL-colesterol y proporción de pacientes con valores de dichos lípidos fuera de la normalidad; factores genéticos implicados en el riesgo de desarrollo de valores lipídicos fuera de la normalidad y ajuste de dichos factores genéticos en función de variables basales dependientes del paciente, de la infección por VIH-1, y de la exposición al tratamiento antirretroviral.

PALABRAS CLAVE: dislipemia, factores genéticos.

TÍTULO: Caracterización de los factores virales e inmunológicos que protegen las células CD4 en pacientes VIH+ sin tratamiento que presentan niveles de CD4 constantes y replicación viral elevada.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Cecilia Cabrera Navarro

RESUMEN: La pérdida masiva de células CD4 es uno de los marcadores de progresión de la infección por el VIH. Aunque claramente asociada a la carga viral, no está completamente definido si la pérdida de células CD4 se asocia a un efecto directo del virus sobre las células CD4 o a un efecto indirecto provocado por la activación del sistema inmune. Además, recientemente se ha descrito un nuevo mecanismo por el cual las células CD4 expresarían ligandos de células NK (NKp44L), convirtiéndose en dianas para su destrucción. Una buena oportunidad para evaluar la contribución de cada uno de estos mecanismos es la identificación de individuos discordantes. En este caso, pacientes que presentan una carga viral elevada pero que no presentan pérdida de células CD4 durante un período de almenos 2 años. El estudio en profundidad de estos casos puede dar información relevante por lo que en este proyecto no planteamos determinar 1. Las características genotípicas y fenotípicas de envueltas aisladas de estos pacientes. 2. Las características inmunológicas de estos pacientes (activación general y en células NK) 3. Las respuestas inmunes (celular y humoral) características de estos pacientes. El equipo de investigación solicitante ha generado con su trabajo previo en gp41 las herramientas celulares y virales para realizar este estudio y desde el punto de vista inmunológico, la experiencia necesaria en el trabajo con células NK. Los resultados pueden ayudar a comprender los mecanismos de pérdida de CD4 y al diseñar alternativas terapéuticas farmacológicas o inmunomoduladoras dirigidas contra estos mecanismos.

PALABRAS CLAVE: NK, GP41, CD4, muerte celular, bystander.

TÍTULO: Patogenicidad molecular de la proteasa del HIV-1: Efecto en procesamiento, exportación y traducción de mRNAs.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Luis Carrasco Llamas

RESUMEN: La proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-PR) está implicada no sólo en el procesamiento de precursores proteicos virales, sino también en la hidrólisis de proteínas celulares. Nuestro grupo ha sido pionero en el estudio de las alteraciones de la maquinaria de síntesis de proteínas que se producen en las células infectadas con HIV-1. Así, hemos caracterizado que la HIV-1 PR hidroliza de forma directa factores de iniciación de la traducción como eIF4G o la proteína de unión a la cola de poli(A) (PABP). El objetivo de este trabajo es estudiar en detalle la repercusión del corte de eIF4GI y PABP en la traducción de los mRNAs celulares y virales, profundizando en el estudio de los mecanismos de la traducción de los mRNAs del HIV-1. La proteína Rev del HIV es un factor que regula la expresión génica del virus. Así, esta proteína está implicada en el procesamiento (splicing) de los RNAs de HIV, favorece la exportación de los RNAs virales del núcleo al citoplasma y potencia la síntesis de proteínas del virus. Esta proteína interacciona con el elemento de respuesta a Rev (RRE), presente en el extremo 3' de los RNAs tardíos de HIV. Nuestro segundo objetivo será determinar la participación de la proteína Rev en la síntesis de proteínas virales cuando la maquinaria de traducción ha sido modificada por HIV-1 PR. Por último, se han descrito diversas proteínas virales que inhiben el procesamiento y la exportación de los mRNAs células, con el fin de evitar la activación de la respuesta celular a la infección viral. Nuestro último objetivo se centrará en analizar el efecto de la HIV-1 PR en el procesamiento de mRNAs y en el transporte de los mismos del núcleo al citoplasma. Analizaremos la acción de esta proteasa viral sobre las diversas proteínas

celulares que participan en estos procesos. Estos estudios abrirán un nuevo campo de investigación para comprender mejor a nivel molecular la interferencia de la infección por HIV sobre los distintos pasos de la expresión genética. Además, definirán las bases moleculares para comprender la citopatogenicidad, tanto de la infección por HIV como de la HIV-PR.

PALABRAS CLAVE: HIV-1, proteasa, proteínas citotóxicas, genes reguladores del VIH, RRE, inhibidores de la proteasa.

TÍTULO: Aplicación de la Secuenciación de Genomas Individuales (SGI) al estudio de la resistencia a antirretrovirales en poblaciones minoritarias celulares y plasmáticas de pacientes infectados por VIH-1.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Rafael Delgado

RESUMEN: La selección de mutaciones de resistencias durante el tratamiento antirretroviral es un problema importante en la infección por VIH-1. Las variantes de VIH-1 resistentes pueden trasmitirse y comprometer futuros tratamientos. Los estudios de resistencia convencionales basados en secuenciación poblacional son una herramienta útil para el manejo de pacientes de pacientes en tratamiento. Sin embargo su sensibilidad es baja ya que solo detectan mutaciones presentes en al menos un 30% de las secuencias circulantes y existen un número de evidencias que demuestran que poblaciones minoritarias de VIH-1 pueden tener importancia pronóstica. El estudio detallado de estos fenómenos requiere el análisis clonal de la población de secuencias de VIH-1 circulantes para poder detectar y asociar mutaciones minoritarias. La intención de este proyecto es aplicar la tecnología de Secuenciación de Genomas Individuales (SGI) que permite para (1) estudiar la prevalencia de mutaciones y patrones evolución de resistencia en pacientes con infección reciente por VIH-1, (2) analizar mediante SGI el reservorio celular, (3) en un estudio piloto en pacientes que reciben tratamiento evaluar la utilidad clínica de SGI para detectar y anticipar variantes resistentes y (4) evaluar la utilidad de la tecnología de pirosecuenciación que podría facilitar en análisis de los clones moleculares obtenidos por SGI.

PALABRAS CLAVE: VIH, Resistencia, Poblaciones minoritarias, Secuenciación clonal.

TÍTULO: Evaluación de la adenosina desaminasa como molécula coestimuladora de la actividad linfocitaria en una vacuna terapéutica del VIH.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Rafael Franco

RESUMEN: Los antecedentes descritos en este Proyecto, así como los resultados previos que se presentan, ponen de manifiesto que la ADA es una molécula co-estimuladora de linfocitos T que promueve la proliferación linfocitaria tanto en individuos sanos como en pacientes de SIDA. Estos resultados fundamentan la hipótesis central de este Proyecto de que la ADA podría actuar incrementando la respuesta de las células T en vacunas terapéuticas basadas en la presentación de VIH inactivado por células dendríticas autólogas de individuos infectados. En base a ello el objetivo

central es investigar si la ADA puede actuar como coadyuvante en vacunas terapéuticas contra el VIH siendo los objetivos concretos: 1: Estudiar la influencia de la ADA sobre la viabilidad, la maduración, la funcionalidad y la capacidad de migración de las células dendríticas (DC) pulsadas con los distintos inmunógenos VIH. Analizar el efecto co-estimulador de la ADA en co-cultivos de DC pulsadas con VIH de distintas procedencias e inactivado de distintas maneras e investigar como el efecto co-estimulador se acompaña de un incremento en la aparición de marcadores linfocitarios de activación y/o memoria. 2: Analizar el co-estímulo mediado por ADA en la respuesta funcional específica de células T CD4+ o CD8+ frente a las CD pulsadas con los inmunógenos VIH. 3: Investigar el efecto de la ADA en la generación y función (en la respuesta inmune ante el VIH) de células T reguladoras específicas de antígeno. 4: Determinar el papel de la ADA en la protección contra la muerte celular en pacientes infectados por VIH y su efecto modulador en el equilibrio muerte/diferenciación celular (tomando también como variable la cubierta viral). El presente estudio será realizado con células dendríticas y linfocitos T de muestras frescas de individuos infectados por VIH o individuos sanos. Los pacientes VIH-positivos que se incluyan en el estudio serán: clínicamente asintomáticos, se hallarán en fases iniciales de la infección crónica, recibiendo HAART, con una carga vírica plasmática por debajo de 200 copias/ml de VIH-RNA, en buen estado inmunitario (linfocitos T CD4+ circulantes > 500/microL), y con un nadir de linfocitos T CD4+ circulantes antes de iniciar el HAART fuera no inferior a 400-450 células/μL.

PALABRAS CLAVE: Adenosina desaminasa, adyuvante, AIDS, APC, células dendríticas HIV, linfocitos T, vacuna terapéutica.

TÍTULO: Construcción y caracterización de un variante del virus VIH-1 con fidelidad de copia aumentada por combinación de mutaciones.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Cecilio López Galíndez

RESUMEN: El objetivo de este proyecto es crear un variante del VIH-1 que presente una fidelidad aumentada. Para ello se introducirán en un clon molecular del laboratorio diversas combinaciones de hasta tres mutaciones en la transcriptasa en reverso (RT) que se han asociado con el aumento de la fidelidad de copia del virus. Estas tres mutaciones se elegirán en tres regiones distintas del enzima que participan en el sitio catalítico. Una vez construidos estos virus mutantes con las distintas combinaciones de mutaciones sencillas dobles y triples por mutagénesis “in vitro” en un clon molecular se procederá a comprobar si son viables biológicamente en cultivos. Una vez comprobado que generan virus viables y estables se caracterizarán en tres tipos de ensayos para medir si son virus más fieles. Estudios “in vivo” en cultivos celulares. 1) Se estudiaran si estos variantes generan menos virus resistentes cuando son cultivados en presencia de antivirales. 2) Se someterán estos virus a pases seriados y se comprobara por comparación de las cuasispecies antes y después de los pases si son capaces de generar mas heterogeneidad en las cuasispecies. Así mismo se comprobara que estos virus son estables genéticamente. 3) Finalmente se estudiara la capacidad de adaptación de estos variantes por cultivo seriado y consecutivo de los virus en tres líneas celulares de distintos tipo (por ejemplo MT-2, H9, U937 o Sup T1). Por otro lado en colaboración con el Dr L Menéndez se caracterizan bioquímicamente las RT de los distintos variantes construidos para estimar las

constantes bioquímicas y ensayos de extensión. Todos estos estudios y caracterizaciones se harán en comparación con el virus de tipo salvaje.

PALABRAS CLAVE: VIH-1, Variantes de fidelidad, Transcriptasa en reverso, mutaciones.

TÍTULO: Caracterización de las vías de procesamiento antigénico tap-independientes de proteínas de VIH.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Daniel López Rodríguez

RESUMEN: El desarrollo eficiente de vacunas frente a patógenos o procesos tumorales conlleva la inducción eficiente de la respuesta inmune. En procesos de inmunidad celular, los linfocitos T citolíticos (CTLs) CD8+ reconocen específicamente a los antígenos de los patógenos en forma de fragmentos peptídicos cortos, resultado de un procesamiento intracelular de las diversas proteínas virales, junto con moléculas de MHC de clase I. Este reconocimiento conlleva la destrucción selectiva de las células infectadas. Previamente se ha descrito la implicación de CTLs en el control del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en individuos infectados. Por tanto es fundamental comprender cómo son procesados los distintos epítopos virales para su posterior presentación a CTLs. Además de la implicación del proteasoma en presentación antigénica se han identificado diversas rutas de procesamiento independiente de este complejo multicatalítico y de los transportadores de péptidos (TAP). Estos mecanismos TAP independientes parecen ser frecuentes durante la generación de epítopos de CTLs de la gp160 pero no así de la proteína Nef de HIV. Hasta la actualidad no se han realizado estudios que evaluen la contribución de las vías TAP-independientes a la generación de epítopos de CTLs del resto del proteoma de VIH. Por todo ello nos planteamos la caracterización precisa de los epítopos virales de VIH (excepto para las proteínas gp160 y Nef) generados de forma TAP independiente y presentados en el contexto de tres frecuentes MHC humanos así como la identificación de las proteasas relevantes en estas vías. Esta tarea, que implica identificar múltiples especies moleculares en bajas concentraciones provenientes de complejos aislados celulares, es ahora factible gracias a los avances en tecnología aplicada a la Inmunoproteómica en forma de cromatografía bidimensional acoplada a espectrometría de masas de alta sensibilidad. Este estudio podría permitir obtener una presentación más eficiente de los epítopos virales al sistema inmune, proveyendo de nuevos tratamientos frente a la infección vírica por VIH.

PALABRAS CLAVE: proteasas, epítopo, presentación antigénica, cromatografía bidimensional, espectrometría de masas, linfocitos t citotóxicos, ratones transgénicos, vacunas.

TÍTULO: Mutaciones secundarias y polimorfismos en la retrotranscriptasa del VIH-1: Modulación de la resistencia a análogos a nucleósido y mecanismos moleculares implicados.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Luis Menéndez Arias

RESUMEN: Los análogos a nucleósido son inhibidores de la retrotranscriptasa (RT) del VIH que constituyen la base de muchos tratamientos antirretrovirales. Las mutaciones que confieren

resistencia a inhibidores análogos a nucleósido pueden actuar a través de dos mecanismos: (1) interfiriendo con la capacidad de la RT para incorporar derivados trifosforilados de los correspondientes fármacos, o (2) aumentando la actividad fosforolítica dependiente de ATP o pirofosfato, lo que le permite a la RT eliminar del extremo 3?-terminal del ADN a los inhibidores que una vez incorporados bloquean la actividad polimerasa de la enzima. Inserciones y deleciones en la horquilla β3-β4 de la RT afectan a la actividad fosforolítica de la RT, si bien esta actividad puede estar modulada por distintas mutaciones secundarias de resistencia a análogos a timidina (D67N, K219E/Q, etc…). Por otro lado, la actividad fosforolítica puede estar regulada por mutaciones relativamente alejadas del sitio de unión del dNTP (en el subdominio conector o en el dominio RNasa H de la RT). En este proyecto nos planteamos como objetivos determinar la contribución de mutaciones tales como K65R, D67N o K219E/Q a la resistencia a zidovudina y estavudina en presencia de deleciones en la horquilla β3-β4 de la RT y determinar la contribución de polimorfismos en el subdominio "thumb" de la RT sobre la actividad fosforolítica de la RT en presencia de iniciadores bloqueados con estavudina-monofosfato (d4T-MP), dideoxiadenosina-MP (ddA-MP) o carbovir-MP. Los nucleótidos ddA-MP y carbovir-MP son los compuestos fisiológicamente relevantes derivados de tratamientos con didanosina (ddI) y abacavir, respectivamente. Aunque poco estudiados, estudios estadísticos llevados a cabo con secuencias de pacientes que fracasan al tratamiento con distintas combinaciones de nucleótidos sugieren que T286A y/0 V292I aparecen asociados al fracaso virológico de ddI + d4T, o de abacavir + d4T, pero no de ddI + abacavir. Las bases moleculares de estas diferencias serán objeto de nuestro estudio.

PALABRAS CLAVE: VIH, resistencia, retrotranscriptasa, zidovudina, fosforolisis.

TÍTULO: Estudio de la función de la familia de proteínas HIVEP sobre la regulación del VIH-1.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Eduardo Muñoz Blanco

RESUMEN: El presente proyecto pretende abordar algunos de los interrogantes planteados actualmente en la infección por el VIH, como son la comprensión de los mecanismos moleculares implicados en la latencia y reactivación del virus, así como el conocimiento de los factores virales y celulares involucrados en el desarrollo de la enfermedad. En base a resultados obtenidos mediante técnicas de microarray, hemos conseguido identificar cambios de expresión producidos en diferentes factores celulares que regulan la expresión del VIH en este momento del ciclo viral, destacando los observados para el gen que codifica la proteína HIVEP-3 (human immunodeficiency virus type I enhancer binding protein 3). La familia HIVEP codifica para una serie de proteínas con dos dominios ZAS y una región rica en serina/treonina, que se caracterizan por unirse al motivo κB, no perteneciendo al grupo de proteínas de la familia Rel. Con el proyecto presentado pretendemos esclarecer cuales son los mecanismos de acción represores de la familia de proteínas HIVEP. Este posible papel se podría llevar a cabo mediante la interacción directa o indirecta con el promotor del HIV-1. Durante el desarrollo de los objetivos propuestos en el proyecto, pretendemos identificar la zona del LTR responsable de la actividad de HIVEP-3, así como el dominio responsable en proteína HIVEP-3, mediante el uso de sus sistema de ChIP e inmunoprecipitación. Igualmente, estudiaremos la posible interacción con proteínas como Tat y factores de transcripción como NF-kB. Dentro de la

hipótesis de trabajo queremos aclarar los posibles mecanismos de regulación y de expresión de HIVEP-3, caracterizando el promotor de HIVEP-3, así como su respuesta a diferentes estímulos. Demostrar la función y el posible papel de HIVEP-3 como nuevo represor transcripcional del VIH-1, se presenta como una gran oportunidad de esclarecer aspectos relevantes dentro de este proceso.

PALABRAS CLAVE: HIVEP, reactivación viral, HIV, transcripción, NF-kB, Tat.

TÍTULO: Regulación de la transcripción y el procesamiento de los RNAs del VIH-1 por el factor CA150/TCERG1.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Carlos Suñé Segre

RESUMEN: El objetivo a largo plazo del proyecto de investigación es entender los mecanismos de regulacion de la expresión génica del VIH-1. La activación transcripcional de los genes del VIH-1 requiere de la acción de la proteína viral Tat y factores celulares. El factor de transcripción CA150/TCERG1 colabora con Tat en la activación de los genes virales regulando la actividad del promotor del VIH-1. Resultados previos de nuestro grupo han caracterizado los complejos procesivos funcionales de la RNAPII que regulan la actividad transcripcional del VIH-1 y la presencia del factor CA150/TCERG1 en los mismos (proyecto FIPSE 36473/05). El presente proyecto tiene el objetivo de descifrar el papel de CA150/TCERG1 en la generación de los RNA mensajeros virales y su influencia en la replicación del virus. Para ello se plantean tres objetivos específicos: i) CA150/TCERG1 en los complejos de transcripción que regulan la expresión génica del VIH-1: Asociación de CA150 a sitios activos de transcripción y de procesamiento del mRNA.; ii) papel de las modificaciones post-transcripcionales de CA150/TCERG1 en la regulación génica del VIH-1 y, iii) papel de CA150/TCERG1 en la replicación del VIH-1. La información que se genere de este proyecto servirá no sólo para entender conceptos básicos de la biología del VIH-1 y de la regulación de la expresión génica en eucariotas, sino que además puede servir para el diseño de nuevas rutas de intervención terapeútica para frenar el SIDA.

PALABRAS CLAVE: VIH-1, Tat, CA150/TCERG1, transcripción, splicing, RNA.

TÍTULO: Optimización como inmunógeno de la proteína de la envuelta del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: María Eloísa Yuste Herranz

RESUMEN: Los obstáculos científicos a los que nos enfrentamos en el desarrollo de una vacuna frente al virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) son extraordinarios. El campo de las vacunas frente al VIH-1 ha sufrido recientemente un serio revés, al tener que detener el ensayo clínico de una prometedora vacuna por observar que no ofrecía protección. La eficacia de la mayoría de las vacunas antivirales se ha atribuído a su capacidad de inducir la producción de anticuerpos neutralizantes. Desafortunadamente, todos los intentos desarrollados hasta ahora para diseñar inmunógenos que induzcan una amplia y potente respuesta neutralizante frente al virus de la

inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) han fracasado. Teniendo en cuenta que la capacidad de un epítopo para inducir anticuerpos depende de su exposición en el virión, proponemos un nuevo método para la optimización como inmunógeno de la proteína de la envuelta (Env) del VIH-1. Este método se basa en la selección de variantes con mayor afinidad por anticuerpos neutralizantes de amplio espectro, Para lograr este objetivo proponemos la creación, por mutación aleatoria, de una biblioteca de proteínas Env mutantes. Los genes env mutantes serán reinsertados en el DNA proviral y se utilizarán para generar virus por transfección transitoria. La afinidad de estos virus por anticuerpos neutralizantes de amplio espectro se determinará en un ensayo de captura de viriones. Gracias a este método se seleccionarán mutantes de la envuelta según su conformación nativa. Tras sucesivas rondas de selección, se caracterizarán fenotípicamente ciertos mutantes. En ellos se estudiará la estructura, capacidad replicativa y sensibilidad de neutralización. Finalmente, se comprobará su capacidad de inducir respuesta neutralizante mediante inmunización de ratones con los correspondientes genes env sintéticos y proteínas triméricas. El análisis de la respuesta inmune en ratones permitirá determinar la capacidad antigénica de las glicoproteínas de la envuelta tras selección para una mayor afinidad por anticuerpos neutralizantes de amplio espectro.

PALABRAS CLAVE: VIH, vacunas, anticuerpos neutralizantes.

Área Clínica

TÍTULO: Análisis de los Factores de Riesgo para la Progresión Rápida de la Fibrosis entre Biopsias Hepáticas Secuenciales en Pacientes Infectados por VIH y VHC.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Juan Macías Sánchez

RESUMEN: Objetivo: Evaluar la progresión observada de la fibrosis de pacientes coinfectados por VIH/VHC y los factores de riesgo asociados con una evolución acelerada. Estudio de cohortes ambispectivo. Se incluirán todos los pacientes evaluados en los hospitales participantes que reúnan los siguientes criterios de inclusión: 1) Coinfección por VIH y VHC; 2) Al menos dos biopsias hepáticas secuenciales pedidas por el médico al cuidado del paciente siguiendo criterios asistenciales; 3) Sin tratamiento frente al VHC antes de la segunda biopsia, es decir sin tratamiento anti-VHC entre las biopsias y con anterioridad a la primera biopsia; 4) Sin cirrosis en la primera biopsia. Se excluirán los pacientes que muestren HBsAg positivo o que reúnan otras causas posibles de enfermedad hepática.

PALABRAS CLAVE: VIH, hepatitis C, virus de la hepatitis C, biopsia hepática, fibrosis, progresión, estudio de cohortes.

TÍTULO: Estudio de cohorte de seguimiento de mujeres con infección por VIH. Evaluación de la seguridad del tratamiento antirretroviral en la madre y en el niño y de la transmisión vertical del VIH-1 y virus C de la hepatitis.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José Tomás Ramos Amador

RESUMEN: Continuar evaluando la seguridad del tratamiento antirretroviral combinado en la embarazada y en el niño, así como analizar la tasa de transmisión vertical del VIH-1 a los hijos de madres que han recibido terapia antirretroviral durante la gestación, y los diferentes factores involucrados, .dando continuidad a proyectos FIPSE de años 1999, 2002 y 2005. Con ello se pretende continuar un seguimiento prospectivo de la cohorte ya iniciada en 2000 en 7 hospitales de la Comunidad Autónoma de Madrid. Como nuevos objetivos actuales, se pretende analizar posibles subtipos de VIH-1 y recombinantes, en gestantes con nuevos diagnósticos de infección por VIH-1, factores asociados a la transmisión vertical del virus C y análisis de posibles efectos adversos con nuevos fármacos antirretrovirales. Estudio prospectivo de cohortes en 7 hospitales públicos de la CAM. Estudio basado en los datos obtenidos en los tres proyectos de investigación hasta ahora realizados o en curso, se prevé estudiar una cohorte de unas 100 embarazadas seropositivas por año, de las cuales un 12-15% son diagnosticadas durante la gestación y 40-50% están coinfectadas por el VHC, con sus hijos con un seguimiento mínimo de éstos de 18 meses desde el nacimiento, continuando con el estudio a partir de octubre de 2008, fecha de finalización del último proyecto en curso, en el cual ya hay incluidos unas 800 pares de madres/niños.

PALABRAS CLAVE: Cohorte, tratamiento antirretroviral, embarazo, niños, transmisión vertical,VIH-1,VHC, subtipos de VIH-1.

Área Epidemiológica

TÍTULO: Monitorización de la prevalencia e incidencia del VIH en poblaciones vulnerables (Grupo Epi-VIH).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Mercedes Díez Ruiz Navarro

RESUMEN: Objetivo: Monitorizar la prevalencia e incidencia de VIH en poblaciones vulnerables. Estudio prospectivo. Ámbito: 18 centros de diagnóstico y tratamiento de infecciones de transmisión sexual (ITS) y/o de diagnóstico del VIH, situados en 17 ciudades pertencientes a 10 comunidades autónomas. Sujetos del estudio: Todos los pacientes que se realizan voluntariamente la prueba del VIH, a petición propia o por recomendación del médico, en alguno de estos centros. Para el análisis de incidencia, se seleccionarán todos aquellos pacientes con un test negativo previo para el VIH y que acuden a realizarse la prueba en el mismo centro. Se considerará seroconvertor a toda persona en la que se detecten anticuerpos frente al VIH confirmados por Western blot, habiendo tenido una prueba de ELISA previa negativa en el mismo centro.

PALABRAS CLAVE: Infección por VIH, prevalencia, incidencia, poblaciones vulnerables.

TÍTULO: Riesgo sexual y prevención de ITS/VIH en HSH jóvenes: hacia un entendimiento de lo que los HSH jóvenes necesitan.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Percy Fernández Dávila

RESUMEN: Este estudio nos permitirá describir los significados, motivos, razones y circunstancias que llevan a HSH jóvenes (18-25 años), residentes en la ciudad de Barcelona, a tener prácticas sexuales de alto riesgo. Asimismo, evaluará las necesidades de prevención que este grupo de HSH pueda tener. Los resultados del estudio permitirán proponer una serie de consideraciones para el desarrollo de programas de prevención en VIH/ITS que se dirijan concretamente a las necesidades de los HSH jóvenes, teniendo en cuenta sus características específicas. Se conducirá un estudio cualitativo, realizándose 40 entrevistas semiestructuradas y 4 grupos de discusión (entre 7-10 participantes) con HSH entre 18 y 25 años. Para las entrevistas individuales se incluirán a HSH jóvenes que hayan tenido, al menos, una práctica de penetración anal sin preservativo en los últimos seis meses. Se buscará diversidad en las características de los participantes: HSH inmigrantes (10 entrevistas y 1 grupo) y HSH VIH-positivos (10 entrevistas y 1 grupo) y HSH con características heterogéneas (20 entrevistas y 2 grupos generales). Se utilizarán diversas formas para captar participantes: a través de terceras personas, lugares de ocio de ambiente homosexual (bares, discotecas), organizaciones que trabajen con este colectivo y a través de Internet, en web-sites de contactos.

PALABRAS CLAVE: Hombres que tienen sexo con hombres (HSH), homosexuales, jóvenes, conductas sexuales de riesgo, prevención del VIH, investigación cualitativa, Barcelona.

TÍTULO: Estudio clínico-epidemiológico de las parejas madre-hijo expuestas al VIH y/o a los fármacos antirretrovirales.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Joan Masip

RESUMEN: Objetivo: Determinar y monitorizar la tasa de transmisión vertical del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en Cataluña, monitorizar sus factores determinantes y la aplicación de las medidas preventivas. Evaluar la seguridad del uso de antirretrovirales en la gestación, parto y periodo neonatal sobre la gestante el feto y el neonato a corto, medio y largo plazo. Diseño y Sujetos de Estudio: Estudio longitudinal prospectivo con inclusión de los niños nacidos de mujeres embarazadas infectadas por el VIH que se visiten regularmente en alguno de los hospitales participantes. Ámbito de Estudio: El ámbito geográfico es la Comunidad Autónoma de Cataluña, a través de los diez hospitales participantes, distribuidos entre las provincias de Barcelona, Tarragona y Lleida. Una búsqueda activa de las gestantes infectadas por el VIH y sus hijos, controlados en otros centros de Cataluña completará la información: Se recogerán datos demográficos de las madres y niños expuestos, datos de la infección de la madre y del tratamiento antirretroviral recibido durante la gestación, parto y periodo neonatal características de la gestación y del parto, tipo de lactancia y seguimiento clínico, analítico y virológico del niño. Análisis de datos: Se estimarán tasas globales, riesgo proporcional atribuible y potenciales tasas extremas, de transmisión vertical, aborto y malformaciones fetales, mortalidad y presentación de efectos secundarios por diferentes factores de riesgo. Se realizará análisis uni y multivariado de los factores considerados de riesgo frente a la transmisión vertical, mortalidad y aparición de efectos secundarios tras tratamiento o profilaxis.

PALABRAS CLAVE: Cohorte, transmisión vertical, pediatría, obstetricia, efectos secundarios.

TÍTULO: Grupo de estudio multicéntrico español de seroconvertores (gemes): estudio del período de incubación del sida y la supervivencia de la infección por vih en cohortes de seroconvertores.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Santiago Pérez Hoyos

RESUMEN: Monitorizar la progresión de la infección por VIH a SIDA y a muerte en personas con seroconversión bien datada, así como las variables que influyen en la evolución de la infección Evaluar las consecuencias a largo plazo de la introducción de terapia y evaluar sus efectos en las causas de muerte· Estimar la sobremortalidad en pacientes con SIDA y efecto de variables sociodemográficas en el tiempo al inicio de HAART y la respuesta al tratamiento· Identificar los cambios en las familias de fármacos, los instantes de inicio de tratamiento y la proporción de pacientes que logra respuesta virológica·Ev.aluar el impacto de coinfecciones (VHC y VHB) en la progresión por VIH ·Evaluar los efectos de la introducción de tratamientos y su implicación en la aparición de enfermedades oportunistas, neoplasias y eventos cardiovasculares. Estudio multicéntrico de cohortes de seroconvertores a poblaciones de sujetos VIH+ atendidas en los centros participantes. Los sujetos del estudio son todos los individuos que cumplan el criterio de seroconvertor.

PALABRAS CLAVE: Historia natural, seroconversión, supervivencia, TARGA, modelos marginales estructurales, efectividad poblacional.

TÍTULO: Infección por VIH-2 y HTLV-1/2 en España: estudio de cohortes y de vigilancia epidemiológica.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Vicente Soriano Vázquez

RESUMEN: El proyecto consta de tres objetivos principales: i) continuar con el estudio de cohortes en pacientes infectados por VIH-2; ii) realizar un estudio centinela de base hospitalaria para la infección por HTLV-1/2 y iii) continuar con el Registro de casos de infección por VIH-2 y HTLV-1/2 en España. De ámbito nacional, está dirigido a sujetos incluidos en el Registro de Casos con infección por VIH-2, HTLV-1 y HTLV-2. Pacientes externos que acuden al hospital (estudio centinela).

PALABRAS CLAVE: VIH-2, HTLV, Terapia antirretroviral, Estudio centinela.

TÍTULO: Impacto del diagnóstico de VIH en las conductas sexuales. Indicadores, determinantes y evolución temporal en la cohorte PISCIS.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Jordi Casabona Barbara

RESUMEN: Objetivo: El proyecto PISCIS se inició en el año 2000 con el propósito de crear una cohorte multicéntrica para el seguimiento clínico-epidemiológico informatizado de pacientes. Actualmente, la cohorte está consolidadda con un total de 8,833 pacientes incluidos hasta diciembre de 2006, con 29,074 pacientes-año (FIPSE 3084/99, FIPSE 36354/02 y FIPSE 36488/05). La continuidad del proyecto es crucial para poder completar los análisis con modelos estadísticos apropiados que

permitan responder a preguntas de investigación en relación a los nuevos diagnósticos y las infecciones recientes (técnica STARHS), al retraso diagnóstico, a la incidencia de enfermedades oportunistas, a la efectividad de los ARV, a la tasa de mortalidad y a las causas de muerte de los pacientes de la cohorte en la era actual de TARGA. Por otra parte, en este proyecto se plantean nuevos objetivos como son estimar la prevalencia y describir la distribución y los determinantes de las conductas sexuales de riesgo y otras ITS (gonococo, clamídia y sífilis) en una muestra de pacientes VIH+ de la cohorte, así como evaluar el impacto del diagnóstico de infección por el VIH en las conductas sexuales de riesgo de los pacientes con nuevos diagnósticos a los 12 y a los 24 meses de conocerse seropositivos. Diseño: Cohorte multicéntrica abierta de seguimiento prospectivo en pacientes infectados por VIH/SIDA. Para la consecución de los nuevos objetivos se realizarán cortes transversales (que serán secuenciales en los pacientes con nuevos diagnósticos). Ámbito de estudio: La población de estudio es de ámbito hospitalario. Los hospitales actualmente incluidos en la red son: H.Clínic (Barcelona), H. de Bellvitge (Barcelona), H.de Son Dureta (Palma de Mallorca), H.de Mataró (Barcelona), H.Parc Taulí de Sabadell (Barcelona), H.General de Vic (Barcelona), H.Universitari Germans Trias i Pujol (Barcelona), H.de la Creu Roja de Hospitalet (Barcelona), H.de Palamós (Girona) y H.Alt Penedés de Vilafranca (Barcelona). Sujetos de Estudio: Todos los pacientes VIH positivos, cuya primera visita a los hospitales participantes se produce con posterioridad al 1 de enero de 1998.

PALABRAS CLAVE: VIH, STARHS, retraso diagnóstico, enfermedades oportunistas, mortalidad, efectividad, TARGA, conductas sexuales, infecciones de transmisión sexual.

Área Social

TÍTULO: Factores protectores de la salud en el estrés y la estigmatización: el papel de la autorrealización y afecto positivo en personas que viven con el VIH/SIDA.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Eneko Sansinenea Méndez

RESUMEN: El proyecto de investigación explora el papel que juegan el afecto positivo y la autorrealización en la protección de la salud de las personas que viven con el VIH/SIDA (PVVS). Partiendo de un modelo (Miquelon y Vallerand, 2006) probado inicialmente con población universitaria, se propone que 1) la autonomía percibida en los objetivos personales de las PVVS se asocia al afecto positivo y a la autorrealización; 2) que estas dos variables se asocian a un afrontamiento vigilante de los problemas y a menores niveles de estrés y de sintomatología física; y 3) se propone que la autorrealización protegerá a las personas PVVS ante las emociones negativas y sus consecuencias fisiológicas procedentes de los procesos de estigmatización social. Para comprobar estas hipótesis se proponen dos estudios. El primero de los estudios está diseñado para validar el modelo teórico propuesto con una muestra de PVVS. El segundo estudio investigará la relación entre el grado de autorrealización y afecto positivo experimentados ante sucesos estigmatizantes y los niveles de salud física y psicológica de los participantes. Se propone que las conclusiones de los estudios descritos podrían facilitar el diseño de grupos de autoapoyo orientados al desarrollo de capacidades (autorrealización) que beneficiarían no sólo la salud psicológica sino también la salud física general de las PVVS.

PALABRAS CLAVE: autorrealización, afecto positivo, estigmatización, estrés, afrontamiento, salud, personas que viven con el VIH/SIDA.

11. X CONVOCATORIA 2009

El ámbito de la X Convocatoria abarcó desde la investigación básica con un claro componente traslacional hasta la investigación social o de índole económica, sin olvidar la investigación clínica, epidemiológica y preventiva. Como gran novedad respecto a la del año anterior, FIPSE identificó como necesidad la selección de un tema singular al que dar la máxima prioridad en la convocatoria, y fue "Investigación sobre determinantes sociales y su impacto sobre la calidad de vida de las personas que viven con VIH". Con este tema se pretendía impulsar la investigación sobre determinantes, marcadores o factores, de índole psicológica y social, que influyen sobre la calidad de vida de las personas que viven con VIH, y así promover estudios piloto desde la perspectiva de la investigación-acción, tanto en el entorno sanitario como en el no-sanitario.

Área Básica

TÍTULO: Caracterización de los factores inmunológicos, genéticos y virales que determinan la pérdida del control de la infección por el VIH en la población de progresores lentos (LTNP).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Christian Brander

RESUMEN: La identificación de individuos capaces de mantener nivels de replicación bajos con recuentos de células T CD4 normales durante largos periodos de tiempo en ausencia de tratamiento antiretroviral (no-progresores o LTNP, del inglés long-term non-progressors) mantiene la esperanza de que una vacuna contra el VIH es viable. Se han sugerido varios factores virales, características inmunológicas y genéticas del huespéd como mediadores del control relativo del VIH en estos individuos, aunque no se han definido todavía buenos marcadores virológicos e inmunológicos que causalmente se correlacionen con la progresión de la enfermedad. De forma importante, una proporción de individuos LTNP presentan de forma abrupta una progresión de la enfermedad, reflejada por un incremento de la replicación viral y un descenso brusco de los recuentos de CD4 que desencadena en algunos casos el desarrollo de enfermedad relacionada con el VIH. La identificación de factores virales e inmunológicos responsables de la progresión tardía de la enfermedad puede tener implicaciones importantes tanto en términos de prevención y de estrategias de inicio de tratamiento antiretroviral en individuos LTNP. A su vez, se pueden identificar mejores marcadores asociados con el control del VIH, imprescindibles en el diseño de vacunas para el VIH. Para caracterizar los eventos que determinan esta transición a un estado de progresión o pérdida del control en los individuos controladores, nos proponemos analizar a 15 individuos LTNP antes y después de la pérdida del control para: 1. Caracterizar las respuestas celulares VIH específicas en términos de amplitud, mangitud, avidez y polifuncionalidad antes y después de la progresión. 2. Caracterizar la evolución viral mediada por presión inmune positiva, correlacionada con la pérdida de presentación, reconocimiento o procesamiento eficaz de epítopos. 3. Identificar el desarrollo de virus con tropismo dual R5/X4 o CXCR4 previamente a la transición a progresión de enfermedad. 4. Identificar la superinfección con un nuevo virus de VIH como desencadenante de la pérdida de control. 5. Caracterizar la presencia y reactivación de otros agentes infecciosos como co-patógenos

en la progresión tardía, incluyendo un análisis detallado de las respuestas celulares específicas a VEB y CMV antes y despúes de la pérdida del control en los individuos LTNP.

TÍTULO: Eficiencia de mutagénesis letal en infecciones agudas y persistentes del VIH-1. Nuevas perspectivas en terapia.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Esteban Domingo

RESUMEN: La mutagénesis letal es una nueva estrategia antivírica que se está explorando actualmente. Esta estrategia está basada en la extinción de virus por el aumento de tasa de error durante la replicación vírica propiciada por agentes mutagénicos. En los últimos años hemos investigado mutagénesis letal de varios ribovirus y del VIH-1, empleando como agentes mutagénicos la 5-hidroxidesoxicitidina (5-OHdC) y 5-fluorouracilo (FU) aisladamente o en combinación con inhibidores de la replicación vírica. Mientras que el 5-OHdC, sólo o en combinación con el AZT, contribuyó a la extinción de VIH-1 en infecciones citolíticas seriadas, el 5-OHdC produjo la estimulación de la replicación vírica en células persistentemente infectadas con VIH-1. En el presente proyecto se abordarán las bases moleculares de la diferencia de actividad del 5-OHdC sobre VIH-1 en infecciones agudas y persistentes. Estudios recientes, tanto experimentales como teóricos, han sugerido que, contrariamente a lo observado en la terapia antivírica por inhibidores no mutagénicos, la administración secuencial del inhibidor primero y a continuación el agente mutagénico, puede tener una ventaja sobre la correspondiente terapia de combinación. Esta posibilidad se investigará en nuestro modelo de VIH-1 en infecciones seriadas citolíticas y, caso de poder evitar la activación vírica por análogos de nucleósido mutagénicos, también en infecciones persistentes.

PALABRAS CLAVE: Cuasiespecies, extinción de virus, agente mutagénico, activación vírica, terapia secuencial.

TÍTULO: Identificación de factores que confieren protección a la infección por VIH con importancia socio sanitaria.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José Esté

RESUMEN: La identificación y caracterización de los factores que confieren protección a la infección por VIH tiene una gran importancia socio sanitaria: Desde el punto de vista epidemiológico permite identificar en aquellos grupos sociales con mayor riesgo de infección, a individuos con características genéticas relevantes y establecer sesgos genéticos en una población determinada que afecten la incidencia, prevalencia, virulencia y transmisión del VIH. Desde el punto de vista traslacional, permite identificar y validar factores de protección llamados a convertirse en marcadores de protección/progresión de la enfermedad y futuras dianas de desarrollo de nuevos fármacos. Desde el punto de vista de investigación básica, permite además obtener un mejor conocimiento de los mecanismos celulares que conllevan a la infección y progresión de la infección por VIH. Aunque existe un componente genético importante en la diferente respuesta a la infección por VIH, solo una pequeña parte de los genes implicados han sido identificados, se ha caracterizado su mecanismo de

acción o han sido implicados como posibles nuevas dianas terapéuticas. Nuestro laboratorio ha adquirido recientemente, para uso exclusivo de investigación en VIH/SIDA, un novedoso equipo de piro-secuenciación (Genome Sequencer LFX, Roche Applied Sciences, o pirosecuenciador 454 LFX) que permite generar datos genéticos de series y cohortes de relativo gran tamaño y con una rapidez y capacidad de análisis sin precedentes. Nuestro objetivo es aplicar esta tecnología a la identificación y estudio funcional de nuevos factores determinantes de las diferencias en la susceptibilidad a la infección por VIH y el distinto curso de la progresión de la misma a SIDA. Para ello se seleccionarán un grupo de genes y regiones genómicas candidatas, las cuales se genotiparán en varios grupos de pacientes VIH positivos fenotípicamente caracterizados. A partir de los datos obtenidos del estudio de asociación genética realizado, se escogerán algunos de ellos para su estudio funcional detallado. La aproximación multidisciplinar planteada permitirá definir factores genéticos de riesgo a la infección por VIH en nuestra población, y aportará datos funcionales relevantes que además de confirmar los resultados genéticos, determinarán el mecanismo de acción de cada uno de los genes estudiados en el ciclo biológico de VIH.

PALABRAS CLAVE: Cofactor, protection, target validation.

TÍTULO: Optimización de la vacuna española (MVA-B) contra el VIH/SIDA.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Mariano Esteban

RESUMEN: Esta propuesta es una continuación del proyecto FIPSE 36551/06 cuyo objetivo es modificar genéticamente y aumentar la inmunogenicidad del vector de poxvirus, el virus vaccinia modificado de Ankara (MVA) que expresa en un mismo locus los antígenos env/gag-pol-nef del VIH-1, el subtipo B (BX08) más prevalente en Europa. Este vector, denominado MVA-B, ha sido generado por el grupo del IP, patentado por el CSIC (PCT/ES200670114) y en marzo de 2009 ha entrado en fase clínica I con 30 voluntarios sanos, con participación de los hospitales Gregorio Marañón de Madrid y Clinic de Barcelona. Es la primera vacuna frente a VIH/SIDA desarrollada en España que ha entrado en fase clínica. Durante el proyecto anterior hemos generado mutantes de MVA que carecen de los genes A41L, B16R, F1L, C12L, dobles deleciones en B16R/A41L y en un nuevo gen aún por definir su función, C6L. Los resultados obtenidos nos indican que la combinación de deleciones A41L/B15R incrementa la respuesta inmune frente a los antígenos del VIH, y que el gen C6L juega un papel importante en la regulación de la respuesta inmune. Con la finalidad de incrementar la respuesta inmune de MVA-B, en este proyecto proponemos producir múltiples deleciones en genes con propiedades importantes como inmunomoduladores (genes virales cuyos productos interfieren con señalización, apoptosis, interferones, citoquinas, quimiocinas), y obtener un nuevo vector que tenga la propiedad de potenciar la respuesta inmune frente a distintos antígenos del VIH, de diez o más veces superior (medida por ELISPOT, ELISA y citometria) a la que se consigue con el vector actual MVA-B. Utilizaremos células en cultivo para los estudios de la biología de los vectores y ratones para los ensayos de inmunogenicidad. Como ya hemos iniciado un ensayo clínico en fase I con MVA-B, el candidato óptimo que proponemos podrá incorporarse a futuros ensayos clínicos contra VIH/SIDA una vez demostrada en preclínica su alta capacidad inmunogénica.

PALABRAS CLAVE: HIV vaccine, subtype B, poxvirus vector MVA, Env/Gag-Pol-Nef genes, MVA-B vaccine, deletion mutants, immune responses.

TÍTULO: Diseño, síntesis y estudio anti-HIV-1 de dominios peptídicos del GB virus C.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Isabel Haro

RESUMEN: Ha sido descrito el efecto beneficioso de la coinfección por el GB virus C (GBV-C) en el curso de la enfermedad de los pacientes infectados por HIV, no habiéndose determinado, hasta el momento, su mecanismo de acción. Por otra parte, el interés por los inhibidores de fusión y entrada viral está creciendo exponencialmente, dado que por un lado, tienen aplicabilidad en terapias combinadas o cuando aparecen resistencias a otros fármacos antirretrovirales y por otro, al actuar antes de que se produzca la entrada del virus a la célula, podrían tener el mismo potencial como profilaxis preexposición que la inducción de inmunidad que aporta una vacuna. La hipótesis de partida del proyecto es el interés del empleo de péptidos sintéticos derivados de las proteínas de envoltura del GBV-C en el diseño de inhibidores de la entrada del HIV-1. Asimismo, se pretende comprender mejor la interacción entre los virus GBV-C y HIV y tratar de desarrollar nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento del SIDA.

PALABRAS CLAVE: GB virus C, HIV-1, péptidos sintéticos, inhibidores HIV-1-1.

TÍTULO: Papel modulador de receptores linfocitarios tipo scavenger (CD5 Y CD6) en la patofisiología de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Francisco Lozano

RESUMEN: CD5 y CD6 son receptores linfocitarios altamente homólogos dotados de dominios tipo SRCR (scavenger receptor cysteine-rich), módulos de reconocimiento utilizados por el sistema inmunitario innato. Dicho sistema está especializado en el reconocimiento de estructuras microbianas (PAMPs), muy conservadas y compartidas por diferentes tipos de patógenos, importantes para la supervivencia de los mismos y ausentes en sus huéspedes. Nuestro grupo ha demostrado que formas de membrana CD5 y CD6 permiten a los linfocitos detectar la presencia de componentes bacterianos y fúngicos conservados y que formas solubles de dichos receptores pueden neutralizar síndromes inflamatorios severos (shock séptico) por tales patógenos. Recientemente, hemos evidenciado que CD6 también interaccionarían con componentes virales. Por tanto es probable que CD5/CD6 reconozcan estructuras virales conservadas y relevantes para su patogenicidad. El presente proyecto propone el análisis estructural de la interacción de formas solubles y de membrana de los receptores linfocitarios CD5 y CD6 con componentes del VIH-1, así como el análisis de las propiedades inmunomoduladoras dichos receptores durante la infección viral por VIH-1 o por otros patógenos oportunistas (bacterianos, virales o fúngicos).

PALABRAS CLAVE: HIV-1, scavenger receptors, CD5, CD6, lymphocytes.

TÍTULO: Medición de la viremia residual del VIH-1: comparación de tres técnicas de laboratorio.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Santiago Moreno

RESUMEN: El objetivo es comparar los resultados de tres métodos diferentes (determinación de carga viral mediante ensayo de copia única, cuantificación de ADN proviral con 2 LTR y monitorización de niveles de activación inmune) en la evaluación de la viremia residual del VIH en pacientes en tratamiento antirretroviral y con carga viral <50 copias/mL. Estudio comparativo de tres técnicas de medición de viremia residual y replicación activa del VIH. Consulta Monográfica de Infección por VIH-1 y laboratorios de Biología Molecular e Inmunovirología. Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal. Laboratorio de Inmunobiología Molecular del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. El estudio se llevará a cabo en muestras de plasma y células de pacientes seguidos habitualmente en la consulta con infección crónica por VIH, tratamiento antirretroviral con al menos 3 fármacos durante 2 años o más, sin antecedentes de fracaso virológico, con carga viral indetectable (<50 copias ARN VIH/mL) durante al menos 2 años y recuento de linfocitos T CD4 superior a 350 células/mm3.

PALABRAS CLAVE: Viremia residual, cuantificación ultrasensible, 2-LTRs, activación inmune.

TÍTULO: Nueva aproximación inmunoterapéutica en la infección por el VIH basada en la Nanotecnología.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: M.A. Muñoz Fernández

TÍTULO: Protección de la función anti-VIH-1 de APOBEC3G por inhibición natural de Vif.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Agustín Valenzuela

RESUMEN: La regulación funcional positiva del complejo HDAC6/A3G representa una buena diana molecular para el desarrollo de nuevos fármacos anti-VIH, con potencial aplicación en el tratamiento del SIDA. El descubrimiento y la caracterización funcional de la proteína APOBEC3G (A3G), como barrera natural frente a la infección por VIH-1, y la actividad proviral de Vif, formando un complejo ligasa E3 Vif-Cul5-BC, para promover la ubiquitinación y degradación de A3G vía proteasoma, han galvanizado el campo de la biología del VIH en estos últimos años. Nuestro trabajo previo de investigación, indica que el virus VIH-1 inhibe la acción desacetilasa de HDAC6 sobre ⍰-tubulina (resultados proyecto FIPSE 36289/02), estabilizando microtúbulos hiperacetilados, durante los primeros contactos virus-célula, para favorecer la formación del poro de fusión y la infección por VIH-1. Sin embargo, el mecanismo de acción por el cual HDAC6 dificulta la replicación viral, una vez el virus entra en la célula, se desconoce aún. HDAC6 emerge como una molécula clave en la regulación de la ubiquitinación y degradación de proteínas por el proteasoma, a través de su acción sobre Hsp90, y su capacidad de interaccionar con proteínas ubiquitinidas. Por tanto, en el presente proyecto de investigación, proponemos que HDAC6 ejerce su actividad anti-VIH-1 protegiendo a A3G de su degradación proteasómica por unión competitiva a A3G-ubiquitinado, secuestrándolo del

complejo degradativo Vif-Cul5-BC. Este comportamiento podría ser clave en la actividad anti-VIH de A3G y HDAC6. Por otra parte, la reciente relación de Nef con el proteasoma, y nuestros resultados previos de interacción Nef-HDAC6 (no publicados), sugieren que la actividad proviral de Nef podría estar relacionada con la desorganización celular de HDAC6 y la inhibición de sus funciones, que potenciaría la degradación de A3G y la actividad proviral de Vif. Proponemos que la regulación del complejo HDAC6/A3G es clave para el control de la replicación y propagación del VIH-1.

PALABRAS CLAVE: Complejo natural anti-VIH-1, A3G, HDAC6, Vif, Nef, inhibición replicación-propagación viral.

Área Clínica

TÍTULO: Toxicidad mitocondrial en gestantes VIH-POSITIVAS que reciben tratamiento antirretroviral y sus recién nacidos.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Gloria Garrabou

RESUMEN: La transmisión vertical del VIH ha descendido gradualmente desde un 15-45% en la era pre-tratamiento hasta un 1-2% en la actualidad con el uso del TARGA. Pero cada vez son más los efectos secundarios asociados a su administración, algunos en forma de complicaciones obstétricas y perinatales adversas, con posible base mitocondrial. Existen, en la actualidad, pocos datos sobre antirretrovirales y gestación, sobre todo cuando se usan de manera combinada, desconociéndose su seguridad, eficacia y las complicaciones a largo plazo sobre la gestante y su recién nacido. Objetivo: Estudiar la asociación entre la toxidad mitocondrial y la incidencia de resultados perinatales adversos en gestantes con infección por VIH. Estudio de cohortes prospectiva, longitudinal y controlado en el Hospital Clínic de Barcelona a gestantes con diagnóstico de infección por VIH que den a luz en nuestro centro. Grupo control: gestantes no infectadas por el VIH que den a luz en nuestro centro apareadas según edad (1/1) con el grupo de estudio.

PALABRAS CLAVE: Infección por VIH, embarazo, TARGA, toxicidad mitocondrial.

TÍTULO: Realidad virtual aplicada al tratamiento de la lipodistrofia facial secundaria a T.A.R. en pacientes con VIH.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: T. Gómez-Cía

TÍTULO: Evaluación de la progresión clínica de la hepatopatía crónica por VHC en pacientes infectados por el VIH (Cohorte del Grupo Andaluz para el Estudio de las Hepatitis Víricas de la SAEI, 2008-2012).

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José Antonio Mira

RESUMEN: El objetivos es analizar la historia natural de la hepatopatía crónica C en una cohorte prospectiva de pacientes coinfectados por VIH y VHC. Específicos: 1) Evaluar la incidencia de descompensaciones y muertes de causa hepática en individuos coinfectados por VIH y VHC. 2) Determinar los factores asociados con el desarrollo de descompensaciones hepáticas y de muerte hepática en esta población. 3) Analizar si la rigidez hepática medida por fibroscan es un predictor independiente para el desarrollo de descompensación hepática y de muerte de causa hepática en pacientes coinfectados por VIH y VHC. Estudio prospectivo de cohortes. Se incluirán aquellos pacientes con hepatitis crónica por el VHC y ARN del VHC sérico detectable que acudan a las consultas de 6 hospitales del Servicio Andaluz de Salud durante el periodo 2008-2012.

PALABRAS CLAVE: VIH, VHC, descompensaciones hepáticas, rigidez hepática.

TÍTULO: Supervivencia de los pacientes con infección por el VIH en terapia renal sustitutiva o trasplante renal en España.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José María Miró

RESUMEN: El objetivo es conocer la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH que están bajo alguna modalidad de terapia renal sustitutiva (TRS) -diálisis o trasplante renal- en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) y compararla con la población VIH negativa. Objetivos secundarios: 1. Conocer la morbilidad de los pacientes con infección por el VIH en TRS (Infecciones oportunistas y/o tumores relacionados con el VIH, Eficacia y toxicidad del TARGA, Complicaciones cardiovasculares (infarto de miocardio, infarto cerebral, vasculopatía periférica), Infecciones bacterianas (peritonitis, sepsis por catéter) en los pacientes que realizan diálisis, Rechazo del injerto y pautas de immunosupresión en los pacientes receptores de trasplante renal) 2. Comparar los criterios de inclusión, el tiempo en lista de espera y el tipo de injerto renal trasplantado en los pacientes VIH positivos en comparación con los VIH negativos. Estudio observacional de cohortes con emparejamiento con recogida de datos retrospectiva y prospectiva. Ámbito Nacional y multicéntrico. Estudio cooperativo entre los equipos multidisciplinares de Terapia Renal Sustitutiva y Trasplante renal de las Sociedades Española de Nefrología y Urología, la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), el Plan Nacional sobre el SIDA (PNS), los Grupos de Estudio del SIDA (GESIDA) e Infecciones en pacientes trasplantados (GESITRA) de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), y la Fundación SEIMC/GESIDA. La cohorte expuesta es la población de pacientes infectados por el VIH incluidos en TRS entre los años 1997-2008. La cohorte no expuesta o control son los pacientes VIH negativos en TRS en el mismo periodo de tiempo. Los criterios de emparejamiento son los siguientes: por cada paciente VIH + en TRS se incluirán 2 controles VIH negativos emparejados por las siguientes variables: 1) Mismo centro; 2) Año de entrada de TRS (diálisis o trasplante renal) ± 3 años; 3) Edad ± 10 años; 4) Mismo sexo; 5) Mismas coinfecciones (VHC y VHB); y 6) Si es posible, mismas comorbilidades (diabetes) y raza. Los criterios de trasplante renal en pacientes infectados por el VIH serán los criterios del documento de consenso español publicado en el 2005 (Miro JM, et al. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005; 23:353-62).

PALABRAS CLAVE: Infección por VIH, diálisis, trasplante renal, supervivencia.

TÍTULO: Síndrome de lipodistrofia en el niño infectado por el VIH; papel de las adipoquinas y del retraso del crecimiento intrauterino.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Antoni Noguera

RESUMEN: Objetivo: estudiar la relación entre el síndrome de lipodistrofia en el niño con infección VIH (redistribución de la grasa, dislipemias y resistencia a la insulina), la función endocrina del tejido graso y el retraso del crecimiento intrauterino. Pacientes y métodos: estudio transversal en una cohorte (n=100) de pacientes pediátricos infectados por VIH, de edades entre 2 y 18 años, en seguimiento en un hospital pediátrico de tercer nivel. Se determinarán: glucemia en ayunas, insulina, adiponectina de alto peso molecular, leptina y lípidos en los pacientes y en controles sanos (n=100) pareados en edad y sexo. La composición corporal se realizará por DXA, mientras que la distribución de la grasa abdominal se estudiará por resonancia magnética, sólo en los pacientes infectados. Se compararán los resultados bioquímicos entre pacientes y controles, y los estudios de imagen con valores de referencia de nuestra población. Se tendrán en cuenta, asimismo, los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de síndrome de lipodistrofia en el niño infectado por VIH (edad, desarrollo puberal, SIDA, exposición a antirretrovirales…). El análisis de los datos derivará en medidas descriptivas (media, mediana, proporciones…) y en estimaciones inferenciales (asociaciones, medidas de impacto, OR y RR…), con intervalos de confianza del 95%.

PALABRAS CLAVE: Adipoquinas; antirretrovirales; síndrome de lipodistrofia; virus de la inmunodeficiencia humana; pediatría; redistribución de la grasa corporal; retraso del crecimiento intrauterino.

TÍTULO: Cohorte de Madrid de niños infectados por VIH.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: J.T. Ramos

RESUMEN: Los objetivos son: 1. Describir las características epidemiológicas en los nuevos diagnósticos: cambios producidos por la inmigración y en la vía de trasmisión del VIH en las madres. 2. Análisis de subtipos de VIH de los nuevos diagnósticos de VIH: subtipos B, no-B y recombinantes entre subtipos. 3. Evaluación de los niños lentos progresores. 4. Análisis de las características clínicas de los niños infectados antes y después del TARGA: ingresos, infecciones bacterianas, infecciones oportunistas, complicaciones órgano-específicas y mortalidad. 5. Descripción de las coinfecciones por VHC y VHB: Evolución y tratamiento. 6. Estudiar la evolución inmunológica y virológica, en relación al tratamiento y la evolución a medio-largo plazo. 7. Analizar los distintos regímenes terapéuticos que reciben estos niños: nuevos tratamientos, simplificaciones e interrupción programada o no del TARGA. Estudio de la eficacia y seguridad de los nuevos antirretrovirales. 8. Evaluar la adherencia al tratamiento. 9. Describir las resistencias a los antirretrovirales y la evolución de las mismas, así como su repercusión en la respuesta al TARGA. 10. Estudiar los efectos secundarios producidos por los antirretrovirales, su evolución y tratamiento, incluyendo un análisis de factores de riesgo cardiovascular. 11. Describir las características clínica, inmunológica y virológica de los niños que cambian a Unidades de Adultos. 12. Evaluación de la calidad de vida de estos pacientes mediante

cuestionarios validados en castellano. 13. Enlazar con otras cohortes europeas de niños y adultos infectados por VIH.

PALABRAS CLAVE: Niños, VIH, cohorte.

Área Epidemiológica

TÍTULO: Conductas de riesgo y detección de necesidades para la prevención del VIH/ITS en trabajadoras sexuales transgénero.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Percy Fernández Dávila

RESUMEN: Objetivo: Determinar la prevalencia de las conductas de riesgo y del VIH/ITS, identificar las variables asociadas a las conductas de riesgo y la infección del VIH; y, obtener un entendimiento a profundidad sobre la vivencia de ser una transgénero, el ejercicio del trabajo sexual, las prácticas sexuales de riesgo y el cuidado sexual de las trabajadoras sexuales transgénero (TStrans). El propósito del estudio es proponer una serie de consideraciones para el desarrollo de programas de prevención del VIH/ITS que se dirijan a las necesidades de las TStrans. Se conducirá un estudio cuantitativo y cualitativo (de tipo etnográfico). Se aplicarán 75 encuestas, y se realizarán 35 entrevistas (20 individuales y 15 informales) y 3 grupos de discusión (entre 7-10 participantes). Un trabajo de campo etnográfico permitirá determinar los lugares donde se realiza el trabajo sexual y facilitará el contacto con potenciales participantes.

PALABRAS CLAVE: Transgénero, trabajo sexual, conductas sexuales de riesgo, prevención del VIH/SIDA.

TÍTULO: Historia reproductiva y deseo de procreación en un cohorte de mujeres con infección por VIH.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Alicia Llácer

RESUMEN: El objetivo es caracterizar la historia reproductiva y el deseo de procreación en una cohorte de mujeres con infección por VIH. Para ello se diseñará un cuestionario ad hoc con variables sociodemográficas, ginecológicas, conductas sexuales, contraceptivos, deseo de procreación y fertilidad. Dicho cuestionario se pasará, mediante entrevista telefónica, a todas las mujeres participantes en la cohorte CoRIS, al inicio del estudio y en seguimientos cada 6 meses. Se realizarán análisis descriptivos de las distintas variables recogidas, así como comparaciones de distintos eventos antes y después del diagnóstico de VIH. Se calculará la incidencia de los eventos de interés como el número de eventos por 100 personas-año con su IC al 95%. Se realizarán análisis multivariantes mediante regresión logística para estudiar posibles factores asociados con los eventos de interés. También se construirán curvas de Kaplan-Meier y regresión de Cox para medir la fecundabilidad.

PALABRAS CLAVE: Salud reproductiva, mujer, VIH, contraceptivos, embarazo.

Área Social

TÍTULO: Estudio multicéntrico sobre la calidad de vida de las personas con VIH y la eficacia de una intervención psicológica para mejorarla.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: R. Ballester

12. XI CONVOCATORIA 2010

En la XI Convocatoria se consolidó la selección de temas singulares como ejercicio de máxima priorización, seleccionando una o varias propuestas consideradas como "proyectos singulares XI Convocatoria". En esta ocasión, el tema singular fue "Investigación sobre diagnóstico precoz de infección por VIH". Con la elección de este tema singular, se pretendía impulsar la investigación sobre factores determinantes del retraso diagnóstico, identificando los mismos y su importancia relativa, sean de las personas expuestas a la infección (por ejemplo, desconocimiento, ausencia de percepción de riesgo, etc.), de la presencia de vulnerabilidad social (por ejemplo, miedo a la posible discriminación o al riesgo de falta de confidencialidad, etc.), del propio sistema sanitario (escasez de oferta de la prueba diagnóstica, falta de normalización de la misma, etc.) o de otros factores condicionantes que pudiesen estar presentes.

Área Básica

TÍTULO: Papel de PKC THETA en la infección por VIH-1 y búsqueda de nuevas dianas terapéuticas.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: María Teresa Coiras

RESUMEN: La infección por VIH-1 es actualmente incurable, aunque la existencia de un tratamiento antirretroviral activo (TARGA) permite mejorar la calidad de vida de los pacientes. No obstante, es necesaria la búsqueda continua de nuevos tratamientos para evitar la aparición de resistencias a los antivirales existentes y para encontrar una manera de erradicar completamente el virus del organismo. En este proyecto, se propone la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas en la interacción de las proteínas del VIH-1 con la proteína kinasa C theta (PKCθ), que es importante para la actividad inmunológica de los linfocitos T CD4+. Nuestro grupo ha observado que la inhibición específica de PKCθ bloquea la replicación del VIH-1 en estas células. Dada la importancia del regulador viral Tat en los procesos de replicación del virus, proponemos determinar si Tat interacciona físicamente con PKCθ o si puede modificar su funcionalidad. De esta manera podríamos determinar, por un lado, si la interacción Tat/PKCθ podría constituir una diana terapéutica para el control de la replicación viral y, por otro lado, si los inhibidores selectivos de PKCθ podrían ser considerados como adyuvantes potenciales del TARGA con objeto de bloquear la activación de células T y, por tanto, la replicación del VIH-1, evitando la diseminación del virus y la creación de nuevos reservorios. Para ello, proponemos 1) determinar el papel de PKCθ en la infección por VIH-1 y caracterizar el mecanismo de acción del inhibidor de PKCθ Rottlerina sobre la replicación del VIH-1; 2) estudiar el papel de PKCθ en los mecanismos de apoptosis en células T mediados por la expresión de Tat; 3) analizar las alteraciones de la estructura del citoesqueleto mediadas por Tat y PKCθ.

PALABRAS CLAVE: PKCθ; Tat; replicación del VIH-1; apoptosis; citoesqueleto; dianas terapéuticas.

TÍTULO: Patrones de expresión y polimorfismos en genes relacionados con inflamación. Correlación con la velocidad de progresión del grosor de la initma-media carotídea en individuos VIH.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: David Dalmau Juanola

RESUMEN: A pesar de la gran eficacia de la terapia antirretroviral, existen alteraciones metabólicas inducidas por los fármacos antiretrovirales, así como por factores relacionados con el propio virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que pueden condicionar un aumento del riesgo cardiovascular y la aparición de aterosclerosis. Sin embargo, solo existen 2 estudios longitudinales, con sesgos inherentes a la selección de los pacientes VIH+ y contemplan pocas variables, con resultados contradictorios. Este proyecto se desarrollará en el Hospital Universitario Mutua de Terrassa (HUMT) en donde se realiza el seguimiento de los aproximadamente 350 pacientes VIH+ de nuestra área de referencia. Se trata de un estudio prospectivo a 3 años, de todos los pacientes VIH+ apareados grupalmente por edad y sexo con un grupo control constituido por pacientes VIH-. Nuestro objetivo es determinar la velocidad progresión de la aterosclerosis a partir de la medición del grosor íntima-media (GIM) de la bifurcación de la arteria carótida, y analizar el papel que tiene la variabilidad genética. Los pacientes responderán un cuestionario estandarizado sobre factores de riesgo cardiovascular, examen físico completo y se les realizará medición del GIM mediante ultrasonografía. Se recogerán de la historia clínica variables clínicas, epidemiológicas y pautas de tratamiento antirretroviral. Se realizarán determinaciones basales y anuales. Para el análisis estadístico se utilizará un modelo de regresión múltiple lineal y logístico. Se determinarán los coeficientes de regresión de las diferentes variables respecto al GIM, así como los ORs e ICs al 95% de los diferentes polimorfismos genéticos.

PALABRAS CLAVE: Inflamación, VIH, Arterioesclerosis, Genómica, GIM.

TÍTULO: Caracterización de la lesión mitocondrial y apoptótica en pacientes VIH-positivos en relación con la progresión de la infección.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Glòria Garrabou Tornos

RESUMEN: El VIH ejerce una lesión mitocondrial y apoptótica en los sujetos infectados independiente del tratamiento antiretroviral (TARV) que se propone como base fisiopatológica de muchas manifestaciones adversas. Esta lesión presenta distintos patrones según el tipo de progresión de la infección (lenta versus estándar). Algunas proteínas virales plasmáticas presentan in vitro la capacidad de inducir apoptosis, aunque se desconocen sus efectos in vivo y qué agentes son los responsables de inducir la lesión mitocondrial. Objetivo: Evaluar la lesión mitocondrial y apoptótica en células monucleares de sangre periférica (CMSP) y la capacidad plasmática para inducir esta lesión en distintos grupos de pacientes VIH-positivos según el tipo de progresión de la infección, así como identificar los agentes responsables. Profundizar en el conocimiento de los agentes inductores de esta lesion permitiria: (i) diseñar nuevas medidas terapéuticas destinadas a minimizar dicha lesión y sus manifestaciones clínicas; (ii) idear estrategias que permitan un avance mas lento de la infeccion; (iii) y reforzar las actuales pautas terapéuticas que promueven el inicio precoz del TARV para minimizar los efectos tóxicos del virus con un TARV cada vez menos dañino.

Diseño: Estudio transversal para la inclusión del grupo de long term non progressors (LTNP) y 2 de los 3 grupos control (voluntarios sanos no-infectados y pacientes naive con progresión estándar de la infección sin TARV) y estudio longitudinal para el seguimiento de los individuos naive con progresión estándar de la infección 12 meses después de iniciar el TARV (tercer grupo control). Ámbito de desarrollo del estudio: Hospital Clínic de Barcelona. Sujetos de estudio: LTNP que reciban seguimiento en nuestro centro. 3 grupos control: voluntarios sanos no infectados e individuos naive con evolución estándar de la infección, antes y después de 12 meses con TARV (efavirenz+tenofovir+ emtricitabina), apareados según edad y sexo (1/1) con el grupo de estudio (n: 20/grupo). **PALABRAS CLAVE:** VIH, toxicidad mitocondrial y apoptótica, LTNP.

TÍTULO: Determinantes genómicos del estado latente del VIH-1 y estrategias terapéuticas.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Albert Jordan Vallès

RESUMEN: La existencia de reservorios de linfocitos en estado de reposo latentemente infectados por VIH en pacientes sero-positivos, incluso tratados exitosamente con terapia antiretroviral, impide la total erradicación del virus y convierte a la infección en una enfermedad crónica en el mejor de los casos. Para conseguir la erradicación a medio plazo, hará falta combinar la terapia antiretroviral con agentes que reactiven a los virus latentes. El objetivo del presente proyecto es comprender como se establece el estado de latencia tras la infección e integración del provirus en el genoma humano, para identificar factores implicados que puedan ser diana de nuevos tratamientos. Anteriormente, hemos descrito un modelo celular de latencia de VIH-1 tras la infección de células Jurkat con un minigenoma de VIH que expresa el gen reportador GFP, y descubierto que la capacidad del promotor viral de expresarse depende del lugar de integración y de su estructura de la cromatina. Los objetivos principales del proyecto son: 1.-Búsqueda de factores del huésped implicados en la latencia vírica, tanto mediante screenings genéticos en levadura como mediante screenings de librerías de shRNAs en el modelo celular humano, y mediante el análisis de candidatos. 2.-Profundizar en los mecanismos propuestos hasta la fecha por el grupo: interferencia transcripcional por la participación de factores de reensamblaje de la cromatina cuando el virus latente se encuentra en intrones génicos, y represión por heterocromatina cuando el provirus se encuentra en regiones centroméricas, subteloméricas o desiertos génicos. 3.-Búsqueda y mejora de nuevos compuestos químicos con capacidad reactivadora del VIH latente, y combinación con otros tratamientos para mejorar una posible terapia encaminada a destruir la población de células latentemente infectadas. 4.-Validación de resultados de reactivación de virus latentes por compuestos químicos o shRNAs contra factores celulares en linfocitos extraídos de pacientes sero-positivos tratados o controladores.

PALABRAS CLAVE: Latencia postintegracional, reservorios, transcripción, cromatina, promotor VIH-1, reensamblaje.

Área Clínica

TÍTULO: Erradicación del virus de la hepatitis C en pacientes infectados por el VIH: efectos a largo plazo sobre la morbilidad y mortalidad no relacionada con la hepatopatía, sobre la activación inmune y sobre marcadores metabólicos, de inflamación y de daño endotelial.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Juan Berenguer

RESUMEN: La cohorte de GESIDA de coinfectados, que actualmente cuenta con más de 1400 pacientes, ha mostrado que la erradicación del VHC modifica de manera drástica la historia natural de la hepatitis C en este grupo de pacientes y que se asocia también con una menor progresión de la infección por VIH. También ha aportado pruebas de que la erradicación del VHC podría además reducir la morbilidad y mortalidad no relacionada ni con la hepatopatía ni con el VIH como por ejemplo, los eventos cardiovasculares y las neoplasias en general. La investigación adecuada de estos últimos aspectos constituye el objetivo principal de este proyecto multicéntrico y coordinado (19 unidades clínicas, una agencia de ensayos clínicos, un biobanco y tres laboratorios básicos). El proyecto contempla la creación de un repositorio de muestras biológicas, entre ellas ADN y plasma y la profundización en aspectos fisiopatológicos incluyendo el estudio de inmunoactivación y biomarcadores implicados en el metabolismo, la inflamación y el daño endotelial. La recogida de datos se hará mediante un CRD electrónico en línea que satisface todos los requerimientos de confidencialidad de datos. El análisis de datos incluirá métodos de estadística descriptiva y analítica incluyendo estimaciones de la función de supervivencia (Kaplan-Meier y regresión de Cox) y modelos de regresión logística. La cohorte de GESIDA de coinfectados, es una estructura única para investigar los efectos a largo plazo de la erradicación del VHC en pacientes infectados por el VIH. Los estudios clínicos se verán reforzados con la investigación básica que se propone que podrá revelar datos fisiopatológicos que refuercen estos hallazgos al dotarlos de una plausibilidad biológica.

PALABRAS CLAVE: Hepatitis C, Eventos No SIDA, BioBanco, Estudios de Cohortes.

TÍTULO: Cohorte nacional de infección pediátrica por VIH.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: María Isabel de José Gómez

RESUMEN: El objetivo principal de la Cohorte Nacional de Infección Pediátrica por VIH es el estudio de las características epidemiológicas y la progresión de la infección por VIH en los pacientes pediátricos, especialmente en los infectados por vía vertical. Se trata de un estudio multicéntrico de cohorte abierta retrospectiva-prospectiva, en la que se incluyen pacientes infectados con VIH en edad pediátrica con algún seguimiento entre enero de 1995 y diciembre de 2013 en los hospitales y centros asistenciales participantes en el estudio. En la Cohorte se incluirá un conjunto mínimo de datos comunes de estos pacientes, que se insertarán a través de aplicaciones online o se recogerán mediante cuestionarios estructurados. Entre estos datos a recoger se incluyen variables sociodemográficas, epidemiológicas, de diagnóstico de la infección, clínicas, de tratamientos y analíticas. El coordinador de la Cohorte controlará la calidad de los datos de los distintos centros que participan, comprobando la validez de cada uno de los registros y detectando incoherencias en los mismos mediante programas preparados para tal fin. Por otra parte, el objetivo del BioBanco pediátrico VIH será el de contribuir al avance del conocimiento científico en la infección causada por

el virus de la inmunodeficiencia humana asociada a la Cohorte Nacional de Infección Pediátrica por VIH, mediante el establecimiento regulado del almacenamiento de muestras para mantener su viabilidad para presentes y futuras investigaciones que se puedan diseñar a medida que avance el conocimiento de esta patología y de la biotecnología.

PALABRAS CLAVE: Cohorte, Biobanco, VIH, Pediátrico.

TÍTULO: Hipertensión Portal Idiopática en el paciente infectado por el VIH. Prevalencia, curso clínico, identificación de métodos diagnósticos no invasivos y factores pronóstico.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Montserrat Laguno Centeno

RESUMEN: La hipertensión portal idiopática (HPI) es una entidad clínica que se define como hipertensión portal intrahepática (HP) en ausencia de cirrosis histológica ni otras causas conocidas de disfunción hepática. La HPI ha sido recientemente reconocida como una causa emergente de HP en el paciente VIH. Sin embargo, se desconoce qué subgrupo de pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, cuál es su curso clínico y cómo detectarla en una fase precoz. Esto conlleva a que exista un retraso en el diagnóstico y que sea infravalorado el número de pacientes afectos. El objetivo principal del presente proyecto es el de conocer la prevalencia real de la HPI en el paciente VIH, describir su curso clínico y determinar los factores pronósticos. Para ello se pretende realizar un estudio de despistaje en 500 pacientes VIH no coinfectados por virus hepatotropos y bien controlados de su infección por el VIH, seguidos en el servicio de infecciones del Hospital Clínico de Barcelona, mediante la realización de un FIbroScan y una analítica general. Se ha creado un algoritmo de trabajo en el que, en función de los resultados que se obtengan de las pruebas de screening, se orienta al paciente ha proseguir el estudio hasta obtener una muestra histológica en aquellos paciente con signos de HP. En los pacientes finalmente diagnosticados de HPI por criterios histológicos y en un grupo control previamente definido se realizará un estudio de metabolómica, transcriptómica, daño endotelial y hemostasia. Los resultados obtenidos se analizarán conjuntamente con el bioestadista que colabora en el servicio de Infecciones.

PALABRAS CLAVE: Hipertensión portal idiopática. VIH. Prevalencia. Diagnóstico. Pronóstico.

TÍTULO: Evaluación secuencial de los cambios en la rigidez hepática en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C (VHC) y el VIH.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Juan Macías Sánchez

RESUMEN: Objetivo: Analizar los cambios en la rigidez hepática (RH) en pacientes coinfectados por VIH y VHC, sin tratamiento frente al VHC, y los factores asociados con estos cambios. Estudio prospectivo de cohortes. Se incluirán en el estudio la totalidad de los pacientes infectados por VIH y VHC incluidos en la cohorte iniciada en 2006 y seguida prospectivamente en los hospitales participantes. Se determinará la RH en el momento de inclusión en la cohorte, cada 6 meses durante

el primer año y, posteriormente, anualmente. Se recogerán datos basales y a lo largo del seguimiento que podrían predecir el incremento de la RH en pacientes coinfectados por VIH/VHC. Se comparará la RH en el momento inicial y a lo largo del seguimiento mediante un modelo linear general para medidas repetidas. Se determinará la frecuencia de incrementos ≥30% en la RH basal a lo largo del seguimiento. Se evaluarán los factores asociados con la presencia de incrementos ≥30% en la RH mediante modelos de regresión logística.

PALABRAS CLAVE: Coinfección por VHC, rigidez hepática, historia natural.

TÍTULO: Marcadores biológicos de fertilidad (Sustancia Inhibidora Mülleriana e Inhibina-B) y disfunción sexual en pacientes con infección por VIH.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Óscar Moreno Pérez

RESUMEN: Objetivos. Principal. Analizar la influencia del tratamiento antirretroviral (TAR) en la reserva ovárica y la función de las células de Sertoli mediante marcadores biológicos de fertilidad. Secundarios: 1. Cuantificar la prevalencia de disfunción sexual (determinada por cuartiles de los distintos dominios que analizan la función sexual) en población femenina y masculina con infección por VIH. 2. Medir el efecto de la exposición a TAR en la disfunción sexual (DS), e identificar otros factores de riesgo para su desarrollo. Diseño. Estudio observacional de tipo transversal. Ámbito. Pacientes atendidos en las consultas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas. Sujetos, criterios de inclusión: Pacientes con infección VIH confirmado, varones o mujeres premenopausicas, 18-55 años; naive al TAR o con la misma pauta de TAR en los últimos seis meses; firma de consentimiento informado. Muestreo secuencial. Tamaño muestral estimado: 200 pacientes (35% mujeres). Variables a estudio: Variables de resultado. Principales. Sustancia inhibidora Mülleriana (SIM)(reserva ovárica). Inhibina-B (I-B)(función células de Sertoli). Secundarias. Disfunción sexual en mujeres mediante Female Sexual Function Index (FSFI); Disfunción sexual en hombres mediante el empleo del International Index of Erectile Function (IIEF-15).La recopilación de variables clínicas se realizará según historia clínica dirigida y se cumplimentarán los Test de disfunción sexual específicos. Se realizarán 2 extracciones analíticas en condiciones basales. Procesado: SIM, por ELISA (BEKMAN COULTER); I-B por enzimo-inmunonalisis (DSL-10-84100i ACTIVER, DSL). Análisis de datos. Se estudiará la asociación (correlación de Spearman, prueba de la U de Mann-Whitney) entre las características clínicas y la concentración de SIM, I-B y cada uno de los dominios de la función sexual, respectivamente; análisis multivariante del tipo Regresión Lineal Múltiple. SPSS 10.1 (SPSS, Chicago, IL, USA).

PALABRAS CLAVE: VIH, Inhibina-B, Sustancia Inhibidora Mulleriana, Fertilidad, Disfunción sexual.

TÍTULO: Asociación del genotipo de interleuquina 28B con el genotipo del virus de la hepatitis C (VHC) y el sistema colesterol LDL/LDLR en el paciente coinfectado por VIH y VHC.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Juan Antonio Pineda Vergara

RESUMEN: Objetivos: 1) Aclarar si el genotipo CC del SNP rs12979860 impacta con más fuerza sobre la probabilidad de cronificación o la de infección por genotipo 1 y 4 del VHC que por genotipo 3. 2) Analizar la relación entre el genotipo rs12979860 y el eje LDL-colesterol/LDLR. Métodos: 1) Diseño. Estudio retrospectivo de cohortes. 2) Ámbito: Unidad de Enfermedades Infecciosas de dos Hospitales Universitarios andaluces y Departamento de Imunogenética de una Facultad de Ciencias 2) Sujetos: Cohortes de pacientes coinfectados por VIH y VHC, unos con hepatitis crónica y otros con hepatitis aguda C. 3) Medidas: Se determinará la distribución de genotipos víricos según el genotipo de IL28B en pacientes con hepatitis C aguda y crónica, coinfectados por VIH. Se analizará la relación entre el genotipo rs12979860 y polimorfismos de los genes LDLR, PCSK-9, apolipoproteína B y LDLRAP1 y la expresión de ARNm de LDLR, IL28B y PCSK9, en función del genotipo de IL28B, en pacientes coinfectados por VIH y VHC con hepatitis crónica.

PALABRAS CLAVE: VIH, hepatitis C, interleuquina 28B, interferón, colesterol.

TÍTULO: Prevalencia del retrovirus XMRV en pacientes con infección por el VIH-1.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Esteban Ribera Pascuet

RESUMEN: Objetivo: Determinar la prevalencia del retrovirus XMRV en pacientes con infección por VIH-1, en donantes de sangre y en pacientes con Síndrome de fatiga Crónica (SFC). Diseño: Estudio de corte transversal en tres cohortes (un grupo de pacientes y dos grupos de controles), observacional, prospectivo. Ámbito del estudio: Servicio de Enfermedades Infecciosas y Unidad de Fatiga Crónica del Hospital Universitario Vall d'Hebron y Banc de Sang i Teixits. Sujetos de estudio: Pacientes mayores de edad (≥18 años) infectados por el VIH naives o en primera pauta de tratamiento antirretroviral (n=400), donantes de sangre (n=386), pacientes con SFC (n=100).
PALABRAS CLAVE: XMRV, VIH, fatiga, antirretrovirales, prevalencia.

Área Epidemiológica

TÍTULO: Las pruebas rápidas del VIH en España: descripción de programas, evaluación de impacto y análisis de su potencial como estrategia para promover el diagnóstico precoz.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Luis de la Fuente de Hoz

RESUMEN: Objetivo: Describir las características organizativas y funcionales de un conjunto amplio y variado de los programas de pruebas rápidas desarrollados durante 2006-2010 en varias CCAA, cuantificar el impacto obtenido y estimar su impacto potencial y las limitaciones para promover el diagnóstico precoz en las principales poblaciones vulnerables. Son 8 programas o conjunto de programas llevados a cabo en 8 CCAA y en un número mucho más amplio de localizaciones. Incluyen la mayoría de los programas de mayor rendimiento hasta el momento y recogen casi toda la heterogeneidad existente. Proveerán información cualitativa de las características organizativas y

funcionales del programa con un número amplio de variables de acuerdo con un cuestionario estructurado semicerrado y entrevista aclaratoria posterior con responsables, si fuera preciso. Proporcionarán registros individualizados con un número muy reducido de variables o bien indicadores ya elaborados para poder realizar un análisis comparativos del impacto real y potencial: sociodemográficas y conductuales de población atendida, antecedentes y resultados de prueba, confirmación, CD4 y entrada en seguimiento sanitario. Será información ya recogida por los programas. No se plantea recogida de información adicional de las demandas.
b) Programas NO participantes como investigadores: poseen en general una demanda limitada. Los más relevantes serán invitados a proporcionar los datos de que disponen de forma similar a los investigadores. Para quienes no lo hagan, el análisis se basará en la revisión de sus publicaciones sobre características y resultados.

PALABRAS CLAVE: Diagnóstico precoz, prueba rápida, evaluación.

TÍTULO: Evaluación de un programa para la prevención del VIH/SIDA basado en el desarrollo de habilidades. Análisis de su eficacia frente a un programa bien establecido.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José Pedro Espada Sánchez

RESUMEN: Objetivos: 1) Aportar evidencias sobre la eficacia de un programa conductual de prevención del VIH/SIDA con población adolescente, de forma que se pueda disponer de nuevos indicadores del cumplimiento de criterios de calidad del programa, 2) Evaluar la eficacia del programa según el grado de fidelidad en la implementación, 3) Analizar la influencia del programa en función de la actividad sexual del adolescente, 4) Analizar la influencia del programa según el sexo de los participantes, 5) Analizar la influencia de variables del contexto relevantes según los modelos ecológicos de las conductas de riesgo frente al VIH. 6) Comprobar empíricamente el ajuste de los modelos teóricos predictivos de las conductas sexuales de riesgo en la adolescencia, 7) Analizar los efectos del programa en función de otras características de los participantes: ideología religiosa, nivel socioeconómico, y otras variables moderadoras. Diseño: Cuasi-experimental multicéntrico, con asignación aleatoria de los centros escolares a las distintas condiciones experimentales. La condición experimental 1 recibirá el programa "Enseñanza de Competencias para una Adolescencia con una Sexialidad Saludable (COMPASS)" (Espada, 2007) basado en el entrenamiento en habilidades sociales y en resolución de problemas. La condición experimental 2 recibirá el programa "Cuídate", considerado según los CDC estadounidenses entre los mejores programas basados en la evidencia. La condición experimental 3 será un grupo control que permanecerá en espera. El tamaño de la muestra será aproximadamente de 1250 sujetos, distribuidos en las tres condiciones experimentales y comunidades autónomas. Como variables dependientes se evaluarán las conductas de riesgo, el nivel de conocimientos sobre el VIH/SIDA, la actitud hacia el uso de preservativo, la intención de uso de preservativo, la intención conductual respecto a las relaciones sexuales seguras, las puntuaciones en habilidades sociales y en habilidad de resolución de problemas. Ámbito del estudio: Comunidades Autónomas de Andalucía, Asturias, Murcia y Valencia. Los sujetos participantes serán alumnos de Bachillerato.

PALABRAS CLAVE: Adolescencia. VIH/SIDA. Prevención escolar. Evaluación de programas. Programas basados en la evidencia.

TÍTULO: Vulnerabilidad y riesgo de infección del VIH/ITS en hombres latinoamericanos que tienen sexo con hombres: identificando necesidades de prevención.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Percy Fernández Dávila

RESUMEN: Objetivos: Determinar la prevalencia de las conductas de riesgo y del VIH/ITS, identificar las variables asociadas a las conductas de riesgo y la infección del VIH; y, obtener un entendimiento en profundidad sobre la vivencia de ser un inmigrante, las prácticas sexuales de riesgo y el cuidado sexual de los Hombres Latinoamericanos que tienen Sexo con Hombres (HLSH). El propósito del estudio es proponer una serie de consideraciones para el desarrollo de programas de prevención del VIH/ITS que se dirijan a las necesidades de los HLSH. Estudio cuantitativo y cualitativo. Se aplicarán 400 encuestas, y se realizarán 40 entrevistas individuales y 4 grupos de discusión. Se prestará particular atención en incluir HLSH jóvenes menores de 25 años y trabajadores sexuales. Ámbitos de estudio: Las ciudades de Barcelona y Madrid.

PALABRAS CLAVE: HSH, inmigrantes latinos, conductas de riesgo, VIH/SIDA.

TÍTULO: Mortalidad en personas con diagnóstico de sida en España a partir de las distintas fuentes de información.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Jesús Ángel Oliva Domínguez

RESUMEN: Objetivos: Comparar las muertes proporcionadas por el Registro Nacional de Casos de Sida (RNCS) y el Instituto Nacional de Estadística (INE), estableciendo concordancias y divergencias entre ambas fuentes de información. A partir de ello, evaluar la mortalidad por VIH sida en España, general y por variables de interés. Estudio de base poblacional longitudinal sobre la mortalidad por VIH/sida. Ámbito Nacional, a partir del RNCS. Sujetos de estudio: Todos los individuos de cualquier edad y sexo residentes o transeúntes en España, independientemente de la nacionalidad y diagnosticados de sida en España, notificados al RNCS entre el año 1981 y el 31 de diciembre 2010. Variables: El estudio incluye todas las variables contempladas en el RNCS: datos personales (nombre y apellidos del enfermo) Variables sociodemográficas (edad, sexo, provincia de residencia) y epidemiológicas (conductas y parejas sexuales, consumo de drogas por vía parenteral, tratamiento con sangre o derivados, transplante, estancia en prisión); datos clínicos (enfermedades indicativas de sida, métodos diagnósticos, fecha de diagnóstico, datos de laboratorio, otras enfermedades asociadas, fallecimiento); datos para seguimiento y control (persona que notifica el caso, cargo, unidad e institución). A partir del Índice Nacional de Defunciones (INDEF) se obtendrá el estatus vital y fecha de muerte de aquéllos pacientes que, no estando recogida su muerte en el Registro de sida, consten como fallecidos en dicho sistema. A partir del INE se obtendrá la causa básica de muerte codificada de acuerdo a CIE-9 o CIE-10 según el año de muerte.

PALABRAS CLAVE: Calidad de las estadísticas de mortalidad por VIH/sida; mortalidad relacionada con infección por VIH/sida; mortalidad no relacionada con infección por VIH/sida.

TÍTULO: Seroprevalencia de VPH-16 y VPH-18 en hombres que practican sexo con hombres (HSH) infectados y no infectados por VIH-1.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Marta Ortiz Rivera

RESUMEN: Objetivos: Estimar la seroprevalencia de VPH-16 y VPH-18 en hombres que practican sexo con hombres (HSH) y evaluar si existen diferencias en la respuesta humoral en base a la presencia o no de infección por VIH, edad y país de origen, así como evaluar la correlación entre la presencia de anticuerpos específicos, la presencia de ADN viral y de lesiones intraepiteliales anales (LIA). Diseño: Estudio transversal. Ámbito y sujetos de estudio: Pacientes HSH que acuden a la consulta de ETS del Centro Sanitario Sandoval (CSS), infectados y no infectados por VIH. Variables: Dependientes: Presencia o no de anticuerpos específicos frente a VPH-16 y VPH-18, detección de ADN específico de VPH-16 y VPH-18 y presencia o no de LIA. Independientes: Sexo, edad, país de origen y antecedentes de infección por VPH documentada por técnicas de diagnóstico molecular. Metodología: Se realizará una determinación de anticuerpos específicos frente a VPH-16 y VPH-18 a todos los pacientes HSH que acuden a la consulta del CSS infectados y no infectados por VIH a lo largo de los dos primeros años de proyecto. Simultáneamente a un número representativo de ellos (400), se les realizará una toma anal para la detección de ADN específico y para el diagnóstico citológico. Recogida de datos: Las muestras biológicas, así como las variables independientes del estudio serán recogidas por los responsables clínicos del CSS. Análisis de datos: Se calcularán la seroprevalencia de anticuerpos y de infección de VPH-16 y VPH-18 y de LIAs y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se estudiará la asociación entre la seroprevalencia de VPH, VIH y el resto de variables mediante la odds ratio (OR) con los IC 95%.

PALABRAS CLAVE: VPH, VIH, anticuerpos VPH.

TÍTULO: Investigación cualitativa sobre la prueba del VIH y el consejo en diferentes contextos**.**

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Fernando Villaamil Pérez

RESUMEN: Objetivo: Obtener un conocimiento en profundidad de las diferentes lógicas en torno a la prueba que se encuentran en el marco del counseling y las dinámicas interaccionales que se despliegan, así como los contextos socioculturales en los que se enmarcan. Puesta en común y redacción y difusión de conclusiones sobre la práctica del counseling con técnicos. Estudio cualitativo con triangulación de fuentes y técnicas: Observación participante en tres centros de la Comunidad de Madrid que ofertan la realización voluntaria del test diagnóstico del VIH y ofrecen counseling pre y post test a adolescentes y poblaciones vulnerables. Entrevistas (54) a usuarios/as de los centros y a técnicos (16) que ofrecen la prueba y/o realizan counseling. Tres grupos de discusión, con participantes gays, mujeres jóvenes y hombres jóvenes. Análisis documental de materiales producidos o utilizados en los centros.

PALABRAS CLAVE: Counseling, estudio cualitativo, Test del VIH, factores socioculturales, subjetividad.

Área Social

TÍTULO: País de probable adquisición de la infección por VIH y barreras de acceso a la prevención y a la prueba de VIH de la población inmigrante en España.

INVESTIGADORA PRINCIPAL: Julia del Amo

RESUMEN: Objetivo: Determinar el país de probable adquisición del VIH de las personas inmigrantes con diagnósticos de VIH recientes e identificar las barreras para acceder a estrategias de prevención y prueba de VIH. Encuesta Multicéntrica a personas mayores de 17 años nacidas en África Sub-Sahariana (ASS), América Latina (AL), Norte de África (NA) y Europa del Este (EE) y que tengan diagnósticos de VIH de menos de 3 años de duración. Ámbito del estudio: Centros socio-sanitarios de las ciudades de Alicante, Barcelona, Elche, Madrid y Pamplona. Periodo: 2011-2013.

PALABRAS CLAVE: Inmigrantes, Barreras, Prevención, prueba VIH.

fipse.es

yih