

Ingrés d'Acadèmics corresponents

VIH/Sida: La gran epidèmia de la segona meitat del segle XX

Josep M. Gatell

La infecció pel Virus de la Immunodeficiència Humana tipus 1 (VIH-1) i la forma clínica més greu i terminal que és la Síndrome d'Immunodeficiència Adquirida (sida) va ser una nova malaltia infecciosa emergent. Els primers pacients es van descriure l'any 1981 (Nova York i San Francisco)(1) i a Espanya l'any 1985(2). Ha estat el problema mèdic i de salut pública més important del segle XX o almenys de la segona meitat del segle.

Però, les seves conseqüències han anat molt més enllà d'un problema estrictament mèdic. Ben aviat es va convertir en un problema familiar, social, laboral, demogràfic, econòmic i fins i tot de seguretat global. Sobre tot a bona part del món en vies de desenvolupament (Àfrica subsahariana, Europa de l'est i sud-est d'Àsia, Amèrica central i del sud) però també en molts països occidentals desenvolupats(3). Com a conseqüència de la sida l'esperança de vida d'alguns països ha caigut per sota dels 40 anys (la mateixa que fa més de 2000 anys tenien a l'imperi Romà).

A més, molts d'aquests països han perdut la taxa de creixement que havien guanyat els darrers 30 anys. Al món occidental a principis de la dècada dels anys 90 es va convertir en la primera causa de mortalitat dels joves entre 20 i 40 anys. A nivell global hi ha més de 30 milions de persones infectades amb una mortalitat propera als tres milions de persones per any (la causa més freqüent de mortalitat en els adults per qualsevol motiu incloent malalties, guerres o desastres naturals) (4) que són reemplaçats també anualment per uns tres milions de noves infeccions.

El període que va entre els anys 1981-1986 són els anys de la foscor. L'agent causal en ser identificat l'any 1983(5) per la Dra. Françoise Barré-Sinoussi al laboratori del Dr. Luc Montagnier (Institut Pasteur, Paris) i per aquesta descoberta varen rebre el Premi Nobel de Medicina l'any 2008 (25 anys després i compartit amb el Dr. Harald zur Hausen que va descobrir el potencial oncogènic del papil·loma virus humà). El VIH-1 és un retrovirus(4,6). La cèl·lula humana diana més freqüent (però no exclusiva) és el limfòcit CD4+ amb co-receptors CCR5

o CXCR4. Després de l'entrada esdevé la retrotranscripció de l'ARN viral i la integració de l'ADN proviral a l'ADN humà (a partir d'aquest moment la infecció serà molt difícil, si no impossible d'eradicar)(7)

La lisi directa, però també la disregulació dels limfòcits CD4+ predisposaran a un ampli ventall d'infeccions oportunistes i d'alguns tumors malignes (Sarcoma de Kaposi, algunes varietats de limfomes, malaltia de Castelman, hepatocarcinoma o carcinoma cervical o anal) desencadenats per virus (Herpes virus 8, EBV, VHC o VHB o papil·loma virus humà respectivament).(4,6) Durant aquests 5 anys el nostre grup va contribuir a definir la història natural de la malaltia, els predictors de supervivència(8) i les pautes més eficients com a profilaxi primària o secundària de les infeccions oportunistes més freqüents i greus (pulmonia per P jiroveci(9), tuberculosi(10) i retinitis per CMV(11) entre d'altres).

La llum de la lluna vàrem començar a veure-la el 1986. El primer antiretroviral (la zidovudina o AZT) va demostrar que a curt termini era capaç de reduir significativament la mortalitat.(12) A partir dels 6-12 mesos de monoteràpia se seleccionaven soques resistents preexistents i el medicament perdia l'activitat.(13) Però, s'havia demostrat el concepte que controlar la replicació del VIH-1 podria ser possible. El nostre equip va participar en el desenvolupament de la zidovudina i durant els anys següents del ddC, ddI, d4T i 3TC (tots ells anàlegs de nucleòsids inhibidors de la transcriptasa reversa. Combinant-los de dos en dos es retardava, però no s'impedia a mitjà termini la selecció de les soques preexistents amb mutacions de resistència(14) Així es va aconseguir millorar una mica l'esperança de vida.

La sortida del sol va ser els anys 1996-1997. Tres conceptes van revolucionar el tractament de la malaltia: 1) el descobriment de dues noves famílies de medicaments (inhibidors de la TR no anàlegs de com la nevirapina i inhibidors de la proteasa del VIH-1 com el ritonavir, el saquinavir o el indinavir); 2) combinar els medicaments de tres en tres evitava la selecció de soques amb mutacions de resistència(15) (seguint un principi similar al de la tuberculosi no hi ha soques de

virus preexistents resistents a la vegada a tres medicaments) i 3) la capacitat de mesurar la “càrrega viral” plasmàtica (nombre de còpies de virus circulants per ml de plasma siguin o no viables) i per tant de poder monitoritzar la resposta al tractament.(16)

Ben aviat es va fer evident que al cap de poques setmanes/mesos de tractament la càrrega viral plasmàtica era indetectable, (no volia dir l'eradicació o desaparició del virus sinó, nivells per sota de la sensibilitat de la tecnologia utilitzada als laboratoris clínics). Si el compliment del tractament rebut era bo (adherència $\geq 90-95\%$) la càrrega viral es podia mantenir indetectable a llarg termini i això anava associat a una auto reconstitució del sistema immunològic que recuperava la capacitat de resposta als antígens de record. Per tant, es recuperava la capacitat de controlar les infeccions oportunistes i alguns tipus de càncers.(17) La supervivència va anar augmentant de forma espectacular. Les pautes terapèutiques de finals dels anys 90 eren molt tòxiques(18) i bastant incòmodes pels pacients. Però la situació va anar millorant al llarg dels següents 10 anys. A l'any 2008 ja va ser possible tractar la sida amb un comprimit únic(19) al dia que es tolerava molt bé (era una associació a dosis fixes de tres fàrmacs). L'esperança de vida s'apropava ja molt a la de la població general ajustada per edat i sexe.(20) Durant aquest període de temps el nostre grup va contribuir en el desenvolupament de molts antiretrovirals i a definir les millors estratègies de tractament(21)

A més vàrem demostrar que si el tractament s'interrompia es produïa de forma molt ràpida i pràcticament constant un rebrot de la càrrega viral.(22) El motiu era que el sistema immunològic recuperat, com a resposta a la supressió de la replicació viral era capaç de controlar els antígens de record però no el propi VIH.(23) Donat que els antiretrovirals no eren capaços d'eradicar el virus i que es produïa un rebot molt ràpid al retirar-los, vàrem haver d'acceptar el concepte que el tractament hauria de durar tota la vida. A més, el tractament antiretroviral no és capaç d'evitar la persistència d'una situació inflamatòria crònica i una hiperactivació crònica del sistema immunològic.(24) Això molt probablement explica una acceleració del procés fisiològic de l'envelliment i que l'esperança de vida acabi sent uns 10-15 anys inferior a la de la població general.

L'any 2013 podríem acceptar que el sol ja brilla i hi ha pronòstics que una nova generació sense sida potser

serà possible. Potser els anys 2030-2050. S'ha demostrat que els pacients amb càrrega viral indetectable és molt difícil (sinó impossible) que transmeti el virus.(25) Per tant l'estratègia del “test & treat” (identificar tots els casos i tractar-los) podia funcionar (de fet funciona amb altres malalties transmissibles com la tuberculosi) i reduir substancialment el nombre de noves infeccions. Malauradament, en els països en vies de desenvolupament menys de la tercera part de les persones infectades reben tractament(3)

i en el món occidental fins al 30% de les persones infectades desconeixen la seva situació.(27)

Haver de fer tractament antiretroviral durant tota la vida, a més de molt car, no és fàcil d'organitzar a nivell d'estructures sanitàries i de recursos humans. Diverses modalitats d'immunoteràpia i sobretot les vacunes terapèutiques estan pensades per intentar que l'hoste fos capaç de controlar una població residual de virus sense necessitat de tractament antiretroviral continuat (de fet això és el que passa en diverses malalties infeccioses o neoplàsiques). Fa uns 5 anys el nostre grup (junt amb el grup de recerca d'IrsiCaixa) va fundar l'HIVACT com un programa de recerca amb vacunes terapèutiques i preventives pel VIH-1.

Aquest any(28) vàrem demostrar el concepte que una vacuna terapèutica pot ser possible. Però, el candidat ha de ser millorat perquè pugui ser aplicat a la clínica rutinària. Finalment una vacuna preventiva és la gran assignatura pendent. El concepte de que és possible es va demostrar l'any -----(29). Però l'eficàcia només era del 30% (les vacunes preventives clàssiques tenen eficàcies $\geq 90\%$) i recentment s'ha hagut d'interrompre un nou gran assaig en fase III per futilitat. A l'HIVACT també estem desenvolupant diversos candidats a vacunes preventives basades en l'estimulació de la immunitat cel·lular o humoral (sembla essencial però és molt més difícil d'assolir).

En resum, al llarg dels últims 30 anys hem vist el naixement d'una nova malaltia infecciosa emergent(4,6) i hem passat de la foscor (anys 1981-1985) a la llum de la lluna (anys 1986-1995) i a la sortida del sol (anys 1996-2012). El sol ja ha començat a brillar (any 2013) però no ho farà amb prou força fins a assolir una nova generació sense sida. Potser l'any 2050?

Bibliografia

1. Centers for Disease Control and Prevention. Kaposi's sar-

- coma and *Pneumocystis pneumonia* among homosexual men—New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981; 30(25):305-308.
2. Zulaica D, Altuna E, Lavado F et al. Toxoplasmosis, hepatitis crónica activa y gonorrea en un heroinomano con alteraciones inmunitarias. *Med Clin (Barc)* 1983;81:720-722.
3. UNAIDS. Together we will end AIDS. UNAIDS / JC 2296E. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/jc2296_unaids_togetherreport_2012_en.pdf. 10-8-2013.
4. Gatell JM. Introducción a las Enfermedades Infecciosas. In: Rozman C, editor. Farreras-Rozman. Medicina Interna. 16 ed. Barcelona: Elsevier; 2012:2560-2572.
5. Barre-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F, si. Isolation of T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome. *Science* 1983;220:868-871.
6. Gatell JM, Clotet B, Podzamcer D, Miro JM, Mallolas J. Guía práctica del SIDA. Clínica diagnóstico y tratamiento. Edición 2013, 1-709. 2013. Barcelona, Editorial Antares.
7. Chun TW, Carruth L, Finzi D et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature* 1997;387(6629):183-8.
8. Batalla J, Gatell JM, Cayla JA, Plasencia A, Jansa JM, Parellada N. Predictors of the Survival of Aids Cases in Barcelona, Spain. *AIDS* 1989;3(6):355-359.
9. Mallolas J, Zamora L, Gatell JM, Miro JM, Soriano E. Low-Dose Cotrimoxazole, Aerosolized Pentamidine, Or Dapsone Plus Pyrimethamine for Prevention of *Pneumocystis-Carini* Pneumonia. *Lancet* 1991;337(8750):1162-1163.
10. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J et al. A Prospective-Study of the Risk of Tuberculosis Among Hiv-Infected Patients. *AIDS* 1993;7(10):1345-1349.
11. Mallolas J, Gatell JM, Gomez-Sirvent JL et al. [Prophylaxis secondary to retinitis by CMV in patients with AIDS: the efficacy of an intermittent schedule of 3 days/week]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997;15(2):61-64.
12. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317(4):185-91.
13. Larder BA, Darby G, Richman DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 1989;243:1731-1734.
14. Delta. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996;348(9023):283-91.
15. Montaner JS, Reiss P, Cooper D et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, The Netherlands, Canada and Australia Study [see comments]. *JAMA* 1998;279(12):930-937.
16. Kappes JC, Saag MS, Shaw GM et al. Assessment of antiretroviral therapy by plasma viral load testing: standard and ICD HIV-1 p24 antigen and viral RNA (QC-PCR) assays compared. *Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 1995; 10:139-149.
17. Palella FJ, Jr, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338(13):853-60.
18. Carr A, SAMARAS K, BURTON S et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12(7):F51-F58.
19. DeJesus E, Young B, Morales-Ramirez JO et al. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51(2):163-174.
20. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* 2007; 146(2):87-95.
21. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamcer D et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;349(11):1036-1046.
22. Garcia F, Plana M, Ortiz GM et al. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2001;15(9):29-40.
23. Plana M, Garcia F, Gallart T, Miro JM, Gatell JM. Lack of T-cell proliferative response to HIV-1 antigens after 1 year of highly active antiretroviral treatment in early HIV-1 disease. Immunology Study Group of Spanish EARTH-1 Study. *Lancet* 1998;352(9135):1194-5.
24. Klatt NR, Chomont N, Douek DC, Deeks SG. Immune activation and HIV persistence: implications for curative approaches to HIV infection. *Immunol Rev* 2013;254(1):326-342.
25. Cates W. HPTN 052 and the future of HIV treatment and prevention. *Lancet* 2011;378(9787):224-225.
26. Granich R, Williams B, Montaner J. Fifteen million people on antiretroviral treatment by 2015: treatment as prevention. *Curr Opin HIV AIDS* 2013;8(1):41-49.
27. Sullivan AK, Raben D, Reekie J et al. Feasibility and Effectiveness of Indicator Condition-Guided Testing for HIV: Results from HIDES I (HIV Indicator Diseases across Europe Study). *PLoS One* 2013;8(1):e52845.
28. Garcia F, Climent N, Guardo AC et al. A Dendritic Cell-Based Vaccine Elicits T Cell Responses Associated with Control of HIV-1 Replication. *Sci Transl Med* 2013;5(166):166ra2.
29. McMichael AJ, Haynes BF. Lessons learned from HIV-1 vaccine trials: new priorities and directions. *Nat Immunol* 2013;14(4):413.
30. Medina-Ramirez M, Sanchez-Merino V, Sanchez-Palomino S et al. Broadly Cross-Neutralizing Antibodies in HIV-1 Patients with Undetectable Viremia. *J Virol* 2011;85(13):5804-5813.