

**LA NOSTRA CONTRIBUCIÓ  
A LA LLUITA CONTRA EL VIH/SIDA:  
LA GRAN EPIDÈMIA DELS SEGLES  
XX I XXI I EL MILLOR EXEMPLE  
D'UNA INFECCIÓ EMERGENT**



**REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA**

**LA NOSTRA CONTRIBUCIÓ  
A LA LLUITA CONTRA EL VIH/SIDA:  
LA GRAN EPIDÈMIA DELS SEGLES  
XX I XXI I EL MILLOR EXEMPLE  
D'UNA INFECCIÓ EMERGENT**

Discurs d'ingrés llegit per l'Acadèmic electe

**DR. JOSEP MARIA GATELL I ARTIGAS**

Discurs de resposta d'ingrés a la Reial Acadèmia de Medicina

**DR. FRANCESC CARDELLACH I LÓPEZ**

15 d'abril del 2018

Primera Edició, 2018

*Queda rigurosament prohibit, sense l'autorització escrita del titular del Copyright, sota les sancions establertes en les lleis, la reproducció parcial o total d'aquesta obra per qualsevol mitjà o procediment, compresos la repografia y el tractament informàtic i la distribució d'exemplars d'aquesta, mitjançant lloguer o préstecs públics.*

© Josep Maria Gatell i Artigas

© Francesc Cardellach i López

© Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

Edició: Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

c/. Carme 47, 08001 Barcelona - Tf. 93 317 16 86

e-mail: secretaria @ramc.cat

D.L.: B 6351-2018

Imprès: Trialba

c/ Diputació 216 · 08011 Barcelona · 93 451 65 70

## **Discurs d'ingrés llegit per l'acadèmic electe Josep Maria Gatell i Artigas**

Excel·lentíssim Senyor President,  
Il·lustríssims acadèmics,  
Senyores i senyors,  
Companys i amics,

### ***Agraïments***

Agraeixo als senyors acadèmics l'honor d'haver-me elegit per formar part d'una institució tan distingida com la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. Reconeixement que accepto no pas cap a la meva persona, sinó cap a tots aquells que al llarg de la vida m'han ajudat a créixer professionalment a l'Hospital Clínic de Barcelona (HCB) i a la Universitat de Barcelona (UB).

### ***Els meus orígens i amb qui els he compartit***

Soc el primer llicenciat universitari de la meva família. També el primer metge i, potser el darrer, a no ser que algun dels meus quatre nets decideixi continuar la nissaga.

Vaig néixer en un petit poblet de la província de Tarragona. Els meus pares, que malauradament ja no són entre nosaltres, eren pagesos amb molts pocs recursos i estudis bàsics. Però, molt treballadors i amb una idea molt clara per a mi: havia d'estudiar i aprendre.

Aquesta era l'única via per poder sortir d'allà i tenir un futur millor. La falta de recursos la vam poder suplir treballant, cosa que vaig fer des dels set anys, i més endavant amb beques, que en aquells moments estaven molt ben dotades però que exigien una nota mínima de set (notable) a totes les assignatures.

Jo volia ser enginyer químic, però després d'un accident, amb una fractura oberta de tibia i peroné i totes les complicacions possibles incloent-hi una osteomielitis, vaig canviar d'idea i vaig decidir entrar a la Facultat de Medicina de la UB el 1970 (per primera vegada amb una selectivitat d'entrada força dura). Tres anys més tard era alumne intern per oposició de la Clínica Mèdica B. A partir d'aquell moment vaig passar molt temps a l'hospital i només de tant en tant podia anar a classe.

Dos anys abans d'acabar la carrera em vaig casar amb una companya de carrera, la Rosa Maria Aused, que com jo va acabar sent doctora en medicina. Ella i els meus tres fills (Marià, Griselda i Violeta) han estat un suport continuat i sempre han entès molt bé les exigències i les limitacions que imposa una carrera acadèmica en la vida familiar, sobretot en l'àmbit de la medicina. Moltes gràcies, sense vosaltres no hauria estat possible. I, ara més que mai, segueixo necessitant el vostre caliu i el vostre suport.

### ***La meva formació acadèmica***

El mateix any d'acabar la carrera (el 1976) vaig obtenir una plaça de resident a l'HCB (encara no hi havia MIR i el Clínic feia la seva pròpia selecció) i simultàniament una plaça d'ajudant de classes pràctiques a la UB. A partir d'aquest moment, tota la meva carrera professional en els àmbits de l'assistència, la docència i la recerca s'ha desenvolupat al Clínic i a la UB amb un parèntesi de 6 mesos, l'any 1982, que vaig estar al Massachusetts General Hospital com a "research fellow" de la Harvard Medical School. Hi vaig anar per poder analitzar com estava organitzat un servei de Malalties Infeccioses. Allà vaig tenir l'oportunitat de veure els primers casos d'una nova malaltia infecciosa emergent que va ser anomenada sida

quan encara no se'n coneixia l'etiologia vírica i no havia arribat ni a Espanya ni a Europa (1).

Dels tres primer anys a la Facultat de Medicina en guardo un molt bon record i estic profundament agraït als professors Ruano, Mezquita, Ribas Mujal, Palacín i Pumarola entre d'altres. Quan vaig arribar a la Clínica Mèdica B, estava en un període de transitorietat i canvi. El Prof. Máximo Soriano estava ja jubilat i va morir poc temps després. Hi havia un servei de Medicina Interna (Drs. Eladio Soriano, Josep Camp i Ferran Segura) i un servei de Malalties Digestives (Drs. Vilar Bonet, Gassull, García-Puges, Poch o Navarro). Ja durant el meu període com a estudiant em van permetre fer els primers treballs de recerca sobre la fisiopatologia de la secreció gàstrica (2) i sobre la secreció tubular renal de les proteïnes de baix pes molecular (amilasa, lipasa, tripsina i beta-2-microglobulina) en pacients amb pancreatitis aguda (3, 4). Aquesta va ser la meva tesi doctoral l'any 1981. A partir d'aquell moment, la meva trajectòria ha estat en el camp de les malalties infeccioses en general i, en particular, en el camp de la infecció per VIH/sida.

Per la Clínica Mèdica B van anar passant per aquest ordre els professors Revert, Ribas Mundó i Garcia SanMiguel. L'any 1979 vam decidir que ens orientàriem cap a les malalties infeccioses (amb la creació del Servei de Medicina Interna-Malalties Infeccioses) . L'any 1983 es va crear formalment el Servei de Malalties Infeccioses amb el Dr. Eladio Soriano al capdavant. En aquells moments a Catalunya només hi havia un servei similar a Bellvitge i dues unitats als hospitals del Mar (Dr. Drobnic) i Sant Pau (Dr. Verger). Ara a tota Espanya ja hi ha 15 serveis i 75 unitats/seccions autònomes de Malalties Infeccioses, gairebé totes en hospitals de tercer nivell on crec que estan justificades i fan falta. L'administració sempre va per darrera de la realitat i les Malalties Infeccioses no han estat cap excepció. Els infectòlegs durant molts anys hem estat alegal (teòricament no existíem), l'anterior govern del PP ens va intentar il·legalitzar (ens havíem de dissoldre) cosa que el Tribunal Suprem va corregir (anul·lant el decret). De moment seguim sent alegal.

Veurem fins quan. Ser alegals té algunes limitacions, però també alguns avantatges i aquest status no ha impedit, o potser inclús ha afavorit, que ens haguem convertit en un dels països del “top five” en producció científica en el camp de la Infectologia i la Microbiologia Clínica.

### *Algunes figures*

Soc acadèmic electe per ocupar la cadira del Prof. Joan Rodés que fa uns mesos ens va deixar. Això és un honor i sobretot una gran responsabilitat. Del Prof. Rodés és molt difícil dir res que sigui una mica original. Va rebre molts premis, homenatges i reconeixements en vida, i en va poder gaudir, i també, després que ens deixés. Potser l’últim, i molt emotiu, va ser fa uns mesos al nostre hospital. Al Clínic el Prof. Rodés va ocupar tots els càrrecs possibles, per tant al llarg de la meva trajectòria professional va ser el meu col·lega, el meu director mèdic, el meu director general i el meu director de recerca quan presidia la Fundació Clínic/IDIBAPS/Institut de Recerca. Potser esmentar dues coses que jo i molts altres vam aprendre del seu magisteri. La primera, que l’hospital era una plataforma igual de bona que la universitat per fer recerca. El millor era que les dues institucions es complementessin. La segona era que per treballar al Clínic es donava per descomptat que havies de ser molt bo fent assistència i docència, i la pregunta era: ¿què més saps fer? La resposta havia de ser una recerca translacional amb una metodologia impecable i, per tant, que es pogués publicar amb impacte internacional.

El Prof. Rozman em va donar l’oportunitat de col·laborar en el Farreras-Rozman (5, 6) quan jo només era un resident recent acabat (eren la desena edició de l’any 1982 i l’onzena de l’any 1988). Em va encarregar els capítols de “Enfermedades por Agentes Físicos”. Suposo que perquè no els devia voler fer ningú, els devia llegir poca gent i devia pensar que així podria veure com treballava aquell noi. Des d’aleshores he seguit col·laborant en totes les edicions (amb els Profs. Rozman i Cardellach). En les dues últimes ja com encarregat de coordinar la secció de malalties infeccioses (7, 8).



Vaig interaccionar amb ell com jove secretari de la Subdivisió de Medicina quan la presidència va passar del Prof. Rozman al Prof. Revert. També em va donar l'oportunitat, l'any 1988, de col·laborar amb ell i el Dr. Bladé amb una altra monografia sobre infeccions en pacients immunodeprimits (9).

Finalment, el Prof. Rozman ha estat qui em va presentar en aquesta institució com acadèmic corresponent l'any 2013, i avui he tingut l'honor que hagi acceptat ser un dels meus padrins per entrar en aquesta sala. Encara que els seus interessos científics estiguin una mica allunyats dels meus, tenir una figura d'aquest nivell a la teva Institució (en aquest cas l'Hospital Clínic) és una lliçó constant de rigor i estil. Compartim una passió que és l'estadística i la metodologia. A principis dels anys 80 (només fa quatre dies) al Clínic tan sols hi havia un ordinador connectat amb la Universitat de Barcelona. El feien servir el Prof. Rozman i el Prof. Francisco Navarro (cardiòleg i ex degà de la Facultat de Medicina). Jo em vaig poder introduir en aquest reduït cercle. Els programes te'ls havies de fer tu i el que imprimies sortia als serveis d'informàtica de la UB (en aquell moment a Pedralbes) i uns dies més tard te'ls portava un bidell.

El Prof. Miguel Angel Asenjo va ser el que va instaurar la “professionalització” al Clínic, què després va ser imitada per molts altres hospitals. També va implementar tècniques quantitatives per mesurar la qualitat assistencial i poder fer comparacions amb altres institucions (el que avui dia anomenem “benchmarking”). Va ser el Director Tècnic del Clínic durant molts anys i també un dels que va proposar la meva candidatura primer com acadèmic corresponent i després com numerari. Finalment, avui també m'ha fet l'honor de ser un altre dels meus padrins per entrar en aquesta sala.

El Prof. Francesc Cardellach (el “Cesc”) ha estat designat per la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya per fer el discurs de resposta. Per a mi és un honor i un privilegi. El Cesc i jo tenim la mateixa edat però ell va acabar la carrera un any abans perquè jo vaig començar el batxillerat i després Medicina amb una mica de retard respecte a la edat habitual. Ell ha assolit de forma successiva tots els

esglaons de l'Hospital i de la Universitat de Barcelona fins a arribar a ser el meu degà. Va ser i segueix sent un bon referent i un excel·lent exemple. Quan et plantejaves quin havia de ser el teu proper pas, el més fàcil era veure què havia fet el Cesc uns anys abans. Només calia intentar fer-ho igual. N'obtenies un bon resultat, encara que ell ho havia fet de forma més natural, més de pressa i acostumava a arribar mes lluny. Encara que els nostres interessos científics estan aparentment bastant allunyats hem tingut ocasió de col·laborar en alguns projectes de recerca. El seu grup és pioner en la recerca de la funció mitocondrial. Alguns dels medicaments antiretrovirals que utilitzàvem pel tractament del VIH entre els anys 1986-2006 eren bastant tòxics i bona part de l'explicació era la seva capacitat per interferir en la cadena respiratòria mitocondrial. Vam col·laborar per identificar, definir i quantificar aquesta toxicitat mitocondrial (10-16). I les nostres aportacions han contribuït a què alguns d'aquests medicaments ja no s'utilitzin en el món desenvolupat, i cada vegada menys, en el món en vies de desenvolupament.

Els anys 2013, 2014 i 2015 les societats Espanyola de Malalties Infeccioses i Microbiologia Clínica (SEIMC), la de sida (GESIDA) i la "European AIDS Clinical Society" (EACS) van premiar la meua trajectòria professional. Al rebre aquests guardons ja vaig dir que l'època de les grans figures individuals s'havia acabat i que el premis havien d'anar a un equip assistencial o de recerca encara que en el seu nom els rebés i el recullís una persona individual. Ara, com a membre electe de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, que també és un premi molt preuat, ho torno a dir. He tingut l'honor i el privilegi d'estar durant molts anys al capdavant d'un equip de grans científics (metges, biòlegs, informàtics i tècnics de laboratori). Ha estat l'equip del Servei de Malalties Infeccioses i sida del Clínic/IDIBAPS i de la Universitat de Barcelona. A tots moltes gràcies. Sense ells no hauria estat possible. No puc parlar amb detall de cadascun, però voldria esmentar específicament a la Prof. Asunción Moreno, al Prof. Josep M. Miró i al Prof. Felipe Garcia. He tingut una trajectòria pràcticament paral·lela amb el Dr. Josep M. Miró. Josep M. tens encara un futur molt brillant per endavant i espero poder donar-te

la benvinguda a la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya en un futur proper. Felipe ets un dels científics mes innovadors i brillants que he conegut. Els Drs. Alejandro Soriano i Josep Mallolas són, des del 2016, els nous caps de servei de Malalties Infeccioses i de la Unitat de VIH/sida respectivament. Estic ben convençut que continuaran la meua tasca i que milloraran i actualitzaran molts aspectes. També ens ha beneficiat molt que durant tots aquests anys Barcelona hagi estat capdavantera en la recerca en el camp del VIH/sida amb grups mixtos (bàsics i clínics) d'excel·lència i molt potents com IRSICaixa, dirigit pel Prof. Bonaventura Clotet, i altres eminentment clínics com els de Bellvitge, Vall d'Hebron, Sant Pau i Hospital del Mar amb els Drs. Daniel Podzamczer, Esteban Ribera, Pere Domingo i Hernando Knobel al capdavant. Això ha suposat una important massa crítica i ha despertat un fort esperit de col·laboració i sana competència.

## ***Evolució de l'epidèmia de VIH/sida i la nostra contribució per mitigar-la***

### ***Introducció***

La infecció pel Virus de la Immunodeficiència Humana tipus 1 (VIH) 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 (17). Com gairebé totes les malalties infeccioses emergents es una zoonosi. El virus va "saltar" i es va adaptar a l'espècie humana entre els anys 1920-50 però es va mantenir com un problema local a Zaire (antic Congo Belga) (18, 19). Ha estat el problema mèdic i de salut pública més important del segle XX o almenys de la segona meitat del segle.

Les conseqüències de la pandèmia del VIH/sida 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. Sobretot a bona part del món en vies de desenvolupament (Àfrica subsahariana, Europa de l'est, sud-est d'Àsia i Amèrica central i del sud) però també en molts països occidentals desenvolupats (20). 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 50 anys. Costarà molt recuperar-la perquè han mort moltes persones joves i ben formades (moltes a centres prestigiosos de l'estranger) que estaven cridades a esdevenir referents i dirigents d'aquests països. Al món occidental, a principis de la dècada dels 90 es va convertir en la primera causa de mortalitat dels joves d'entre 20 i 40 anys. A nivell global (20) hi ha més de 36 milions de persones infectades amb una mortalitat propera als dos milions de persones per any (la causa més freqüent de mortalitat en els adults per qualsevol motiu incloent malalties, guerres o desastres naturals), (8) que són reemplaçats també anualment per uns dos milions de noves infeccions.

### *Els anys de la foscor*

El període que va entre els anys 1981-1986 és el de la foscor. L'agent causal va ser identificat l'any 1983 (21) per la Dra. Françoise Barré-Sinoussi al laboratori del Dr. Luc Montagnier (Institut Pasteur, Paris) i per aquesta descoberta els dos van rebre el Premi Nobel de Medicina l'any 2008 (25 anys després de la descoberta i compartit amb el Dr. Harald zur Hausen que va descobrir el potencial oncogènic del papil·loma virus humà). El VIH és un retrovirus (22, 23). 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, sinó impossible d'eradicar) (24). La lisi directa (amb la conseqüent reducció de la xifra de limfòcits CD4+ de més de 1200/mm<sup>3</sup> a menys de 200), però també la desregulació dels limfòcits CD4+ predisposaran a un ampli ventall d'infeccions oportunistes i

d'alguns tumors malignes (Sarcoma de Kaposi, algunes varietats de limfomes sobretot de cèl·lules B, 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) (22). Durant aquests 5 anys el nostre grup va contribuir a definir la història natural de la malaltia, els predictors de supervivència (25) i les pautes més eficients com a profilaxi primària o secundària de les infeccions oportunistes més freqüents i greus (pneumonia per *Pneumocystis jirovecii* (26, 27), encefalitis per *Toxoplasma gondii* (28), tuberculosi (29) i retinitis per Citomegalovirus (30, 31) entre d'altres). En aquest temps també vam demostrar que la profilaxi primària per *Pneumocystis jirovecii* i pel *Toxoplasma gondii* eren cabdals quan la xifra de limfòcits CD4+ queia per sota de 200/mm<sup>3</sup>. Si el pacient arribava a desenvolupar la malaltia i responia al tractament havíem de continuar amb profilaxi secundària, fins a la recuperació de la xifra de limfòcits CD4+, i que es podia administrar de forma intermitent tres dies per setmana (26-28). També vam poder constatar que la tuberculosi era unes 30 vegades més freqüent que en els pacients immunocompetents i que predominantment eren formes extra pulmonars o disseminades (29). Finalment, la malaltia per CMV tenia sovint una localització peculiar (la retina) que podia evolucionar ràpidament cap a la ceguesa unilateral o inclús bilateral. També vam poder demostrar que la profilaxi secundària (incloent la possibilitat d'administrar-la per via intravítrea) podia prevenir l'evolució cap a una amaurosi (30, 31).

### ***La claror de la lluna***

La claror de la lluna vam 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 (32, 33). A partir dels 6-12 mesos de monoteràpia se seleccionaven soques resistents preexistents i el medicament perdia l'activitat (34). Però, s'havia demostrat el concepte que controlar la replicació del VIH 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

anàlegs de nucleòsids inhibidors de la transcriptasa inversa) i sobretot va aportar dades sobre els avantatges de començar el tractament de forma precoç (35). 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 (36). Així es va aconseguir reduir la mortalitat de forma estadísticament significativa i millorar una mica l'esperança de vida.

### *La sortida del sol*

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 (els inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs dels nucleòsids com la nevirapina o l'efavirenz i els inhibidors de la proteasa del VIH com el ritonavir, saquinavir, indinavir o nelfinavir); 2) la combinació dels medicaments de tres en tres evitava la selecció de soques preexistents amb mutacions de resistència (37) (seguint un principi similar al de la tuberculosi, no hi ha soques de virus preexistents amb resistència primària alhora 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 (38). 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, que en aquells anys era 500 còpies d'ARN viral per ml de plasma). 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, almenys parcial, del sistema immunològic que era suficient per recuperar la capacitat de resposta als antígens de record. Per tant, es recuperava la capacitat de controlar les infeccions oportunistes i alguns tipus de càncers (39). La supervivència va anar augmentant de forma espectacular. Però, les pautes terapèutiques de finals dels anys 90 eren molt tòxiques (40) i bastant incòmodes per als pacients (41). Però, la situació va

anar millorant al llarg dels següents 10 anys. L'any 2008 ja va ser possible tractar la sida amb un comprimit únic (42) al dia que es tolerava molt bé (encara que era una associació a dosis fixes de tres fàrmacs). L'esperança de vida ja s'apropava molt a la de la població general ajustada per edat i sexe (43). Durant aquest període de temps el nostre grup va contribuir al desenvolupament de molts antiretrovirals i a definir les millors estratègies de tractament (44). Vam poder identificar els factors de risc per desenvolupar una de les complicacions terapèutiques més temibles i psicològicament més invalidants: la lipodistròfia (ens les seves vessants de lipoatròfia i lipohipertròfia) (45). Alguns d'aquests factors de risc eren medicaments antiretrovirals amb toxicitat mitocondrial (10-16) que a poc a poc vam poder deixar d'utilitzar. També vam poder demostrar que quan un pacient ja havia assolit una càrrega viral indetectable era possible "millorar" el tractament antiretroviral perquè fos menys tòxic. Per exemple, els inhibidors de la proteasa es podien canviar per inhibidors de la transcriptasa inversa sense perdre l'activitat antiviral però millorant el perfil metabòlic (44).

A més vam demostrar que si el tractament s'interrompia es produïa de forma molt ràpida i pràcticament constant un rebrot de la càrrega viral (46). 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 (infeccions oportunistes) però no el propi VIH (47). Tenint en compte que els antiretrovirals no eren capaços d'eradicar el virus i que es produïa un rebot molt ràpid al retirar-los, vam haver d'acceptar que el tractament hauria de durar tota la vida. La incapacitat del tractament antiretroviral d'eradicar el virus és deguda a que tots els pacients al cap de pocs dies d'haver-se infectat desenvolupen un reservori (24). Aquest reservori és perquè: 1) l'ADN proviral és capaç d'integrar-se en l'ADN de la cèl·lula 1 de l'hoste (sobretot en una població cel·lular molt específica: limfòcits CD4+ en repòs i fenotip memòria, la finalitat dels quals és proliferar si hi ha els estímuls antigènics adequats i sobreviure molt temps) i 2) els medicaments antiretrovirals disponibles actualment no arriben en concentracions suficients a determinats compartiments anatòmics el

que suposaria un cert baix grau de replicació viral residual malgrat que la carrega viral plasmàtica seguirà sent indetectable (48). A més, el tractament antiretroviral no és capaç d'evitar la persistència d'una situació inflamatòria crònica i una hiperactivació crònica del sistema immunològic (49). Això molt probablement explica una acceleració del procés fisiològic de l'envelliment i que l'esperança de vida acabi sent uns 10 anys inferior a la de la població general (50).

### *El sol ja brilla i s'està apropant al zenit*

L'any 2013 podríem acceptar que el sol ja brilla i hi ha pronòstics que una nova generació sense sida potser serà possible; potser entre els anys 2030-2050. S'ha demostrat que els pacients amb càrrega viral indetectable és molt difícil (sinó impossible) que transmetin el virus (51). Per tant l'estratègia del "test & treat" (identificar tots els casos i tractar-los) podria 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 meitat de les persones infectades reben tractament, sovint perquè no estan identificades (52). Fins i tot en el món occidental aproximadament el 10-30% de les persones infectades desconeixen la seva situació (53). També sabem, des de fa uns anys, que l'anomenada profilaxi preexposició (PrEP) pot ser molt efectiva. Consisteix en l'administració d'una combinació de dos antiretrovirals, de forma continua, o a demanda, a persones sanes però amb exposició al VIH de forma freqüent i amb risc anual d'infectar-se superior al 3-5% (54, 55). Té una eficàcia superior al 90% però no és fàcil d'implementar i, encara, és menys fàcil seleccionar els candidats idonis per a aquesta nova mesura preventiva.

Haver de fer tractament antiretroviral durant tota la vida, a més de molt car, no és fàcil d'organitzar pel que fa a estructures sanitàries i de recursos humans. Diverses modalitats d'immunoteràpia i sobretot les vacunes terapèutiques estan pensades per intentar que l'hoste sigui 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 8 anys el nostre grup (junt amb el grup de recerca d'IrsiCaixa que dirigeix el Prof. Bonaventura Clotet) va fundar l'HIVACAT com un programa de recerca amb vacunes terapèutiques i preventives per al VIH. Va ser una iniciativa molt original: fusionar part de dos grups de recerca i aconseguir que col·laboressin en comptes de competir. La iniciativa va ser molt ben acollida i sempre ha tingut un bon finançament privat, públic i mitjançant projectes públics competitius. L'any 2013 (56) vam demostrar el concepte que una vacuna terapèutica pot ser possible. El candidat era una vacuna terapèutica personalitzada consistent en cèl·lules dendrítiques antòlogues derivades de monòcits de sang perifèrica que s'estimulaven "ex-vivo" amb virus antòlegs inactivats amb calor. Però, el candidat ha de ser millorat perquè pugui ser aplicat a la clínica rutinària. Des de l'any 2013 hem anat desenvolupant nous candidats (immunògens), vectors per vehicular-los, i adjuvants. També, anticossos monoclonals. Algunes dades preliminars amb pacients amb infecció aguda recent tractats amb antiretrovirals de forma molt precoç han estat molt prometedores. Haurem d'esperar un mínim de 3 a 5 anys per veure com va avançant aquest tema.

Finalment, una vacuna preventiva seria la gran assignatura pendent. El concepte que és possible es va demostrar l'any 2013 (57). Però l'eficàcia només era del 30% (les vacunes preventives clàssiques tenen eficàcies  $\geq 80-90\%$ ) i recentment s'ha hagut d'interrompre un nou gran assaig en fase III per futilitat. A l'HIVACAT 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) (58-60). S'acaba de posar en marxa un gran assaig clínic que reclutarà milers de persones amb risc d'infectar-se pel VIH per provar un candidat que pretén millorar el que tenia una eficàcia protectora als voltants del 30%. De nou haurem d'esperar uns anys per saber els primers resultats.

## *Consideracions finals*

En resum, al llarg dels últims 30 anys hem vist el naixement d'una nova malaltia infecciosa de les anomenades emergents (1) i hem passat de la foscor (anys 1981-1985) a la claror de la lluna (anys 1986-1995) i a la sortida del sol (anys 1996-2012). El sol ja ha començat a brillar i s'apropa al zenit (any 2013) però no ho farà amb prou força fins a assolir una nova generació sense sida. Potser l'any 2050? (20). Per això faria falta tenir ben identificats els més de 36 milions de persones que l'OMS estima que estan infectades pel VIH i trobar una cura eradicativa, una cura funcional (una vacuna terapèutica) o almenys que la immensa majoria (90-95%) dels infectats estiguin identificats i puguin rebre tractament antiretroviral tota la vida. A més seria necessari reduir el nombre anual de noves infeccions al mínim (idealment a zero). Per a això, faria falta una vacuna preventiva d'alta eficàcia, que potser no estarà mai disponible. Faria falta treure el màxim partit de tot el ventall de la resta de mesures preventives incloent el "test & treat", la profilaxi preexposició, l'educació sexual i les mesures de barrera com la utilització de preservatius. Com a benefici col·lateral gran part d'aquestes mesures són també molt eficaces per un ampli ventall d'altres infeccions de transmissió sexual a més del VIH.

He intentat compartir amb tots vostès gairebé 40 anys d'història recent i també 40 anys de la meva vida professional com a metge assistencial, docent i investigador. Poques vegades un professional de la sanitat té l'oportunitat de: 1) assistir al naixement d'una nova malaltia (1) que es converteix ràpidament en una pandèmia (20) i amb una mortalitat a curt termini de gairebé el 100% (25); 2) veure com s'identifica (21) l'agent causal (en aquest cas un virus de la família dels retrovirus); 3) presenciar i contribuir en el desenvolupament de més de 30 medicaments molt actius i definir-ne les millors estratègies terapèutiques (44); 4) veure com la mortalitat es redueix de forma dràstica i com l'esperança de vida s'apropa, o inclús en alguns subgrups supera, a la de la població general (50); 5) demostrar el concepte que la replicació viral, eventualment, es

podria controlar sense medicació per a tota la vida mitjançant una vacuna terapèutica (56); 6) pensar en la possibilitat que la pandèmia pugui ser controlada als voltants dels anys 2030-50 i finalment 7) veure com les estratègies i els avenços desenvolupats per controlar la replicació del VIH han estat aplicats amb molt èxit en altres malalties infeccioses (hepatitis C) i en el camp de l'oncologia.

Distingits acadèmics, aquest viatge, que ara han compartit amb mi, ha estat apassionant. Era un repte totalment nou. Una nova malaltia massa immunològica per als infectòlegs clàssics (la majoria eren de fet bacteriòlegs) i massa infecciosa per als brillants immunòlegs del moment. Hem estat relativament pocs, bastant ben avinguts o sovint bastant autodidactes encara que imitant l'estil, l'exemple i la metodologia d'algunes de les figures del moment (hematòlegs, oncòlegs, dermatòlegs o neuròlegs entre d'altres) que ens envoltaven. Un viatge fet amb la complicitat de tots els companys i amics del Servei de Malalties Infeccioses i del Laboratori de Retrovirologia del Hospital Clínic/IDIBAPS. I, sobretot, amb la complicitat, el suport i la generositat de la meva dona i els meus tres fills que sovint han hagut de sacrificar facetes importants de la vida social i familiar. Us prometo que intentaré compensar-vos ara que ja estic parcialment jubilat.

Finalment, els avenços en el control del VIH/sida no haurien estat possibles, o si més no haurien estat molt més lents, sense la contribució, el coratge, la comprensió i el suport dels pacients i de les seves famílies i la tasca sovint fosca i sempre desinteressada de moltes organitzacions no-governamentals.

He dit



## ***BIBLIOGRAFIA***

1. **Centers for Disease Control and Prevention.** 1981. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men—New York City and California. *MMWR* **30**:305-308.
2. **Gatell Artigas JM, Aused Faure MR, Ballesta A.** 1980. Gastrin response and local eating habits: why not spaghetti? [letter]. *Lancet* **1**:489-490.
3. **Gatell JM, Galindo F, Camp J, Milla J.** 1979. Pancreatitis aguda en el area de Barcelona. Consideraciones epidemiologicas. *Gastro Hepat (Barcelona)* **2**:136-140.
4. **Gatell JM.** 1983. Diagnostic value of serum trypsin levels, p 73-77. *In* Goldberg DM, Werner M (ed), *Progress in clinical enzymology*, 1 ed. Mason Publishing Inc, New York.
5. **Gatell J.** 1982. Enfermedades por Agentes Físicos, p 1115-1139. *In* Rozman C (ed), *Farreras-Rozman Medicina Interna*, novena ed, vol 2. Editorial Marin, Barcelona.
6. **Gatell JM.** 1988. Enfermedades por Agentes Físicos, p 2383-2409. *In* Rozman C (ed), *Farreras-Rozman Medicina Interna*, 11 ed. Doyma SA, Barcelona.
7. **Gatell J.** 2012. Enfermedades Infecciosas, p 2056-2454. *In* Rozman (ed), *Farreras-Rozman Medicina Interna*, vol 2. Elsevier, Barcelona.
8. **Gatell J.** 2016. Enfermedades Infecciosas, p 2056-2454. *In* Rozman (ed), *Farreras-Rozman Medicina Interna*, vol 2. Elsevier, Barcelona.
9. **Rozman C, Blade J, Gatell JM.** 1988. Infecciones en el paciente inmunodeprimido. Barcelona. Doyma **161**.

10. **Miro O, Lopez S, Pedrol E, Rodriguez-Santiago B, Martinez E, Soler A, Milinkovic A, Casademont J, Nunes V, Gatell JM, Cardellach F.** 2003. Mitochondrial DNA depletion and respiratory chain enzyme deficiencies are present in peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients with HAART-related lipodystrophy. *Antivir Ther* **8**:333-338.
11. **Miro O, Lopez S, Martinez E, Rodriguez-Santiago B, Blanco JL, Milinkovic A, Miro JM, Nunes V, Casademont J, Gatell JM, Cardellach F.** 2003. Reversible mitochondrial respiratory chain impairment during symptomatic hyperlactatemia associated with antiretroviral therapy. *Aids Research and Human Retroviruses* **19**:1027-1032.
12. **Lopez S, Miro O, Martinez E, Pedrol E, Rodriguez-Santiago B, Milinkovic A, Soler A, Garcia-Viejo MA, Nunes V, Casademont J, Gatell JM, Cardellach F.** 2004. Mitochondrial effects of antiretroviral therapies in asymptomatic patients. *Antivir Ther* **9**:47-55.
13. **Miro O, Lopez S, Rodriguez de la CM, Martinez E, Pedrol E, Garrabou G, Giralt M, Cardellach F, Gatell JM, Vilarroya F, Casademont J.** 2004. Upregulatory mechanisms compensate for mitochondrial DNA depletion in asymptomatic individuals receiving stavudine plus didanosine. *J Acquir Immune Defic Syndr* **37**:1550-1555.
14. **Garrabou G, Sanjurjo E, Miro O, Martinez E, Infante AB, Lopez S, Cardellach F, Gatell JM, Casademont J.** 2006. Noninvasive diagnosis of mitochondrial dysfunction in HAART-related hyperlactatemia. *Clinical Infectious Diseases* **42**:584-585.
15. **Garrabou G, Moren C, Gallego-Escuredo JM, Milinkovic A, Vilarroya F, Negredo E, Giralt M, Vidal F, Pedrol E, Martinez E, Cardellach F, Gatell JM, Miro O.** 2009. Genetic and functional mitochondrial assessment of HIV-infected patients developing HAART-related hyperlactatemia. *J Acquir Immune Defic Syndr* **52**:443-451.
16. **Garrabou G, Lopez S, Moren C, Martinez E, Fontdevila J, Cardellach F, Gatell JM, Miro O.** 2011. Mitochondrial damage in adipose tissue of untreated HIV-infected patients. *AIDS* **25**:165-170.

17. **Zulaica D, Altuna E, Lavado F, Mendia J, Echaniz P, Muñogorri A, Gutierrez A, Damiano A.** 1983. Toxoplasmosis, hepatitis cronica activa y gonorrea en un heroinomano con alteraciones inmunitarias. *Med Clin (Barc)* **81**:720-722.
18. **Hogan CA, Iles J, Frost EH, Giroux G, Cassar O, Gessain A, Dion MJ, Ilunga V, Rambaut A, Yengo-Ki-Ngimbi AE, Behets F, Pybus OG, Pepin J.** 2016. Epidemic History and Iatrogenic Transmission of Blood-borne Viruses in Mid-20th Century Kinshasa. *J Infect Dis* **214**:353-360.
19. **Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, Baele G, Bedford T, Ward MJ, Tatem AJ, Sousa JD, Arinaminpathy N, Pepin J, Posada D, Peeters M, Pybus OG, Lemey P.** 2014. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science* **346**:56-61.
20. **Joint United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS).** 2017. Ending AIDS. Progress Towards 90-90-90 Targets, *on* UNAIDS. [http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/20170720\\_Global\\_AIDS\\_update\\_2017](http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/20170720_Global_AIDS_update_2017). Accessed 30/09/2017.
21. **Barre-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F, si.** 1983. Isolation of T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome. *Science* **220**:868-871.
22. **Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miro JM, Mallolas J.** 2017. *Guia Practica del SIDA*, 11 ed, p 1-702. Antares, Barcelona.
23. **Gatell JM, Miro JM, Pumarola T, Cahn P.** 2016. Infecciones causadas por los virus de la inmunodeficiencia humana tipos 1 y 2, p 2371-2383. *In* Rozman (ed), *Farreras-Rozman Medicina Interna*, vol 2. Elsevier, Barcelona.
24. **Chun TW, Carruth L, Finzi D, Shen X, DiGiuseppe JA, Taylor H, Hermankova M, Chadwick K, Margolick J, Quinn TC, Kuo YH, Brookmeyer R, Zeiger MA, Barditch-Crovo P, Siliciano RF.** 1997. Quantification of latent tissue reservoirs and total body fat viral load in HIV-1 infection. *Nature* **387(6629)**:183-188.

25. **Batalla J, Gatell JM, Cayla JA, Plasencia A, Jansa JM, Parellada N.** 1989. Predictors of the Survival of Aids Cases in Barcelona, Spain. *AIDS* **3**:355-359.
26. **Mallolas J, Zamora L, Gatell JM, Miro JM, Soriano E.** 1991. Low-Dose Cotrimoxazole, Aerosolized Pentamidine, Or Dapsone Plus Pyrimethamine for Prevention of Pneumocystis-Carinii Pneumonia. *Lancet* **337**:1162-1163.
27. **Mallolas J, Zamora L, Gatell JM, Miro JM, Vernet E, Valls ME, Soriano E, Garcia-SanMiguel J.** 1993. Primary prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia and cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients. *AIDS* **7**:59-64.
28. **Podzamczar D, Miro JM, Bolao F, Gatell JM, Cosin J, Sirera G, Domingo P, Laguna F, Santamaria J, Verdejo J, Gudiol F, Guelar A, Barrio JL, Clotet B, GonzalezLahoz J.** 1995. Twice-Weekly Maintenance Therapy with Sulfadiazine-Pyrimethamine to Prevent Recurrent Toxoplasmic Encephalitis in Patients with Aids. *Annals of Internal Medicine* **123**:175-180.
29. **Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, Podzamczar D, Lozano L, Aznar E, Miro JM, Mallolas J, Zamora L, Gonzalez J, Soriano E.** 1993. A Prospective-Study of the Risk of Tuberculosis Among Hiv-Infected Patients. *AIDS* **7**:1345-1349.
30. **Mallolas J, Gatell JM, Gomez-Sirvent JL, Buira E, Zamora L, ecrim-Andrade J, Adan A, Morales M, Miro JM, Lonca M, Guelar A, Soriano E.** 1997. [Prophylaxis secondary to retinitis by CMV in patients with AIDS: the efficacy of an intermittent schedule of 3 days/week]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* **15**:61-64.
31. **Mallolas J, Gatell JM, Gomez-Sirvent JL, Buira E, Zamora L, ecrim-Andrade J, Adan A, Morales M, Miro JM, Lonca M, Guelar A, Soriano E.** 1996. Thrice-weekly maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Clin Microbiol Infect* **1**:213-214.



32. **Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding BA, Laskin OL, Leedon JM, Groopman JE, Mildvan D, Schooley RT, Jackson GG.** 1987. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS related complex: A double-blind, placebo-controlled trial. *N Eng J Med* **317**:185-191.
33. **Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA.** 1987. Toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Engl J Med* **317**:192-197.
34. **Larder BA, Darby G, Richman DD.** 1989. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* **243**:1731-1734.
35. **Gatell JM.** 1998. Early antiretroviral therapy: rationale, protease inhibitor-sparing regimens and once daily dosing. *Antiviral Therapy* **3**:49-53.
36. **Delta study group.** 1996. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* **348**:283-291.
37. **Montaner JS, Reiss P, Cooper D, Vella S, Harris M, Conway B, Wainberg MA, Smith D, Robinson P, Hall D, Myers M, Lange JM.** 1998. 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* **279**:930-937.
38. **Kappes JC, Saag MS, Shaw GM, Hahn BH, Chopra P, Chen S, Emini EA, McFarland R, Yang LC, Piatak MJ, Lifson JD.** 1995. 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* **10**:139-149.
39. **Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD, Investigators HOS.**

1998. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine* **338**:853–860.
40. Carr A, SAMARAS K, BURTON S, Law M, FREUND J, CHISHOLM DJ, Cooper DA. 1998. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* **12**:F51-F58.
  41. Podzamczar D, Arrizabalaga J, Van Wanzele P, Harris M, Pedersen C, Cahn P, Casiro A, Chiodo F, Arnaiz JA, Gatell JM. 2000. Continued indinavir (800 mg tid) versus switching to indinavir plus ritonavir (800/100 mg bid) in HIV patients having achieved viral load suppression. A randomized study: the BID efficacy and safety trial (BEST). *AIDS* **14**:S8-S8.
  42. DeJesus E, Young B, Morales-Ramirez JO, Sloan L, Ward DJ, Flaherty JF, Ebrahimi R, Maa JF, Reilly K, Ecker J, McColl D, Seekins D, Farajallah A. 2009. 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* **51**:163-174.
  43. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, Vaeth M, Obel N. 2007. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med* **146**:87-95.
  44. Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, Knobel H, Riera M, Pedrol E, Force L, Llibre JM, Segura F, Richart C, Cortes C, Javaloyas M, Aranda M, Cruceta A, De Lazzari E, Gatell JM. 2003. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* **349**:1036-1046.
  45. Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA, Perez Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J, Bianchi L, Conget I, Blanch J, Phillips A, Gatell JM. 2001. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated

- with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* **357**:592-598.
46. **Garcia F, Plana M, Ortiz GM, Bonhoeffer S, Soriano A, Vidal C, Cruceta A, Arnedo M, Gil C, Pantaleo G, Pumarola T, Gallart T, Nixon DF, Miro JM, Gatell JM.** 2001. The virological and immunological consequences of structured treatment interruptions in chronic HIV-1 infection. *AIDS* **15**:F29-F40.
  47. **Plana M, Garcia F, Gallart T, Miro JM, Gatell JM.** 1998. 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* **352**:1194-1195.
  48. **Buzon MJ, Massanella M, Llibre JM, Esteve A, Dahl V, Puertas MC, Gatell JM, Domingo P, Paredes R, Sharkey M, Palmer S, Stevenson M, Clotet B, Blanco J, Martinez-Picado J.** 2010. HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects. *Nat Med* **16**:460-465.
  49. **Klatt NR, Chomont N, Douek DC, Deeks SG.** 2013. Immune activation and HIV persistence: implications for curative approaches to HIV infection. *Immunol Rev* **254**:326-342.
  50. **Gueler A, Moser A, Calmy A, Gunthard HF, Bernasconi E, Furrer H, Fux CA, Battegay M, Cavassini M, Vernazza P, Zwahlen M, Egger M, Swiss Hiv Cohort Study SNC.** 2017. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. *AIDS* **31**:427-436.
  51. **Cates W.** 2011. HPTN 052 and the future of HIV treatment and prevention. *Lancet* **378**:224-225.
  52. **Granich R, Williams B, Montaner J.** 2013. Fifteen million people on antiretroviral treatment by 2015: treatment as prevention. *Curr Opin HIV AIDS* **8**:41-49.
  53. **Sullivan AK, Raben D, Reekie J, Rayment M, Mocroft A, Esser S, Leon A, Begovac J, Brinkman K, Zangerle R, Grzeszczuk A, Vassilenko A, Hadziosmanovic V, Krasnov M, Sonnerborg A, Clu-**

- meck N, Gatell J, Gazzard B, Monforte A, Rockstroh J, Lundgren JD.** 2013. Feasibility and Effectiveness of Indicator Condition-Guided Testing for HIV: Results from HIDES I (HIV Indicator Diseases across Europe Study). *PLoSOne* **8**:e52845.
54. **Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, Tremblay C, Le Gall JM, Cua E, Pasquet A, Raffi F, Pintado C, Chidiac C, Chas J, Charbonneau P, Delaugerre C, Suzan-Monti M, Loze B, Fonsart J, Peytavin G, Cheret A, Timsit J, Girard G, Lorente N, Preau M, Rooney JF, Wainberg MA, Thompson D, Rozenbaum W, Dore V, Marchand L, Simon MC, Etien N, Aboulker JP, Meyer L, Delfraissy JF.** 2015. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* **373**:2237-2246.
55. **McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R, Sullivan AK, Clarke A, Reeves I, Schembri G, Mackie N, Bowman C, Lacey CJ, Apea V, Brady M, Fox J, Taylor S, Antonucci S, Khoo SH, Rooney J, Nardone A, Fisher M, McOwan A, Phillips AN, Johnson AM, Gazzard B, Gill ON.** 2016. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *The Lancet* **387**:53-60.
56. **Garcia F, Climent N, Guardo AC, Gil C, Leon A, Autran B, Lifson JD, Martinez-Picado J, Dalmau J, Clotet B, Gatell JM, Plana M, Gallart T.** 2013. A dendritic cell-based vaccine elicits T cell responses associated with control of HIV-1 replication. *Sci Transl Med* **5**:166ra162.
57. **McMichael AJ, Haynes BF.** 2012. Lessons learned from HIV-1 vaccine trials: new priorities and directions. *Nat Immunol* **13**:423-427.
58. **Sanchez-Merino V, Fabra-Garcia A, Gonzalez N, Nicolas D, Merino-Mansilla A, Manzardo C, Ambrosioni J, Schultz A, Meyerhans A, Mascola JR, Gatell JM, Alcamí J, Miro JM, Yuste E.** 2016. Detection of Broadly Neutralizing Activity within the First Months of HIV-1 Infection. *J Virol* **90**:5231-5245.

59. **Ferreira CB, Merino-Mansilla A, Llano A, Perez I, Crespo I, Llinas L, Garcia F, Gatell JM, Yuste E, Sanchez-Merino V.** 2013. Evolution of broadly cross-reactive HIV-1-neutralizing activity: therapy-associated decline, positive association with detectable viremia, and partial restoration of B-cell subpopulations. *J Virol* **87**:12227-12236.
60. **Medina-Ramirez M, Sanchez-Merino V, Sanchez-Palomino S, Merino-Mansilla A, Ferreira CB, Perez I, Gonzalez N, Alvarez A, Alcocer-Gonzalez JM, Garcia F, Gatell JM, Alcami J, Yuste E.** 2011. Broadly Cross-Neutralizing Antibodies in HIV-1 Patients with Undetectable Viremia. *J Virol* **85**:5804-5813.



## **Discurs de resposta llegit per l'acadèmic numerari Francesc Cardellach i Lopez**

Excel·lentíssim Senyor President,  
Molt Il·lustres Acadèmiques i Acadèmics,  
Senyores i Senyors,

Agraeixo molt profundament a la Junta Directiva de la nostra Corporació que m'hagi encarregat en nom de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, donar la benvinguda oficial a l'acadèmic electe professor Josep M<sup>a</sup> Gatell i Artigas. Aquesta oportunitat constitueix per a mi un gran honor i a la vegada una enorme satisfacció personal.

La meva relació amb el Dr. Josep M<sup>a</sup> Gatell ja ve de molts anys, doncs com han pogut sentir del seu CV, des que va acabar la llicenciatura de medicina, l'any 1976 (tan sols un any després que jo), la seva vida professional ha estat lligada permanentment a l'Hospital Clínic i a la Universitat de Barcelona, de la mateixa manera que la meva. Aquesta relació s'ha desenvolupat principalment a aquests nivells institucionals, i només en voldria destacar alguns moments per tal que vegin el tarannà i vàlua del Dr. Gatell i també com pot ser d'avantatjosa la seva incorporació a la RAMC com a membre numerari.

Abans, però, una referència al seu destacat CV, doncs crec que mereix una consideració especial en alguns aspectes del mateix. Un fet que molt probablement ningú gosaria posar en dubte és que el Dr. Gatell ha estat i és un dels referents nacionals i internacionals en

l'àmbit de la infecció pel VIH, tant en aspectes de recerca, com en els d'assistència i docència. El Dr. José M<sup>a</sup>. Gatell va néixer a Bràfim (Tarragona) l'any 1951. Es va llicenciar en Medicina en el 1976 a la Universitat de Barcelona i es va doctorar a la mateixa Universitat en el 1981 (Premi Extraordinari). Va fer la residència en Medicina Interna (1976-80) en l'Hospital Clínic de Barcelona i es va especialitzar en Malalties Infeccioses en el Massachusetts General Hospital (Harvard Medical School) de Boston i en el propi Hospital Clínic. Actualment es Consultor Sènior del Servei de Malalties Infeccioses i SIDA de l'Hospital Clínic i Catedràtic de Medicina de la Universitat de Barcelona.

Ha publicat més de 1.000 articles internacionals citats més de 29.000 vegades, la majoria sobre SIDA (FI acumulat de 6.516, 23.840 citacions i un índex H de 83). Es coautor de més de 50 llibres sobre Malalties Infeccioses i autor principal de diferents llibres entre els que destaquen: "Guía Práctica del SIDA" (16 edicions a Espanya) i "Guía Práctica de Terapéutica Antimicrobiana" (27 edicions a Espanya i dues edicions en els Estats Units).

Les seves principals línies de recerca en el camp de la SIDA se centren en l'eficàcia i tolerància de nous fàrmacs i combinacions antivirals i en la immunopatogènia de la infecció pel VIH i el desenvolupament de vacunes terapèutiques i preventives en el context del programa HIVACAT, tal com han pogut sentir del seu propi discurs. Ha coordinat diferents estudis internacionals i forma part del Comitè Director de EUROSIDA/EUROCORD, NEAT, THINPATH, HIVINNOV, HIVARNA, EMERGE i EHVA. També ha estat el coordinador de la Red Espanyola d'Investigació en SIDA (2003-2016).

Ha sigut President de la Societat Espanyola d'Infeccions i Microbiologia Clínica (SEIMC) entre 1997 i 1999 i president de la EACS entre el 2004 i 2008. És editor de diverses revistes espanyoles i internacionals de les quals destaquen: Medicina Clínica, Clinical Infectious Diseases, Antiviral Therapy, HIV Medicine, J AIDS i AIDS reviews. Va ser el Co-president de la XIV Conferència Internacional de la SIDA que es va celebrar a Barcelona l'any 2002 i de la X



i XV Conferències Europees de la SIDA (Dublín 2005 i Barcelona 2015). També va copresidir en el 2013 a Barcelona la Conferència Internacional sobre vacunes del VIH. Ha rebut el premi de la Fundació Lilly (2010) a la investigació biomèdica i la medalla Josep Trueta (2012) de la Generalitat de Catalunya, els premis Moreno López y GESIDA de la SEIMC i el “EACS lifetime achievement award” (2015) i és membre corresponent de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya.

Pel que fa al seu discurs, vostès han pogut assistir a l'extraordinari viatge a través del temps que el Dr. Gatell ens ha portat tot parlant de la infecció pel VIH. Efectivament, el seu títol ja és tota una premonició: “La nostra contribució a lluita contra el VIH/SIDA: la gran epidèmia dels segles XX i XXI i el millor exemple d'una infecció emergent”. Un viatge on ell és un protagonista privilegiat, com ho demostra el fet que 38 de les 60 referències bibliogràfiques (un 65%) hi surt com autor destacat. En la primera part (“Evolució de la epidèmia de VIH/sida i la nostra contribució per mitigar-la”), i més enllà dels aspectes purament microbiològics de l'agent causal, el Dr. Gatell posa l'accent en que aquesta infecció va constituir, ja en el seu inici a partir de l'any 1981, no només un problema de salut, sinó també familiar, social, laboral, demogràfic, econòmic i fins i tot de seguretat global. Especialment als països en desenvolupament, però també al món occidental: 36 milions de persones infectades, amb 2 milions de morts a l'any que, afegeix el Dr. Gatell gairebé d'una forma feridora, són reemplaçats també anualment per uns dos milions de noves infeccions. L'any 1983 es descobreix l'agent causal al laboratori del Prof. Luc Montagnier (Institut Pasteur, París) però fins l'any 1986 es considera un “període de foscor”. Durant aquests 5 anys el grup del Dr. Gatell (a qui ell mateix reconeix gran part de la tasca desenvolupada) va contribuir a definir la història natural de la malaltia, els predictors de supervivència i les pautes més eficients de profilaxi de les infeccions oportunistes. La “llum de la lluna” en la infecció pel VIH, com es refereix al segon període, va començar el 1986, amb el desenvolupament de la zidovudina i, més endavant, els anàlegs de nucleòsids inhibidors de la transcriptasa inversa. La

“sortida del sol” la situa als anys 1996-1997, pel descobriment de nous fàrmacs (els inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs dels nucleòsids i els inhibidors de la proteasa del VIH) i la seva combinació, i per la capacitat de mesurar la “càrrega viral” plasmàtica i el que això va representar. A l’any 2008 ja va ser possible tractar la sida amb un comprimit únic, malgrat que més endavant s’ha arribat a la conclusió que cal tractament durant tota la vida per l’efecte “reservori”. En tot aquest desenvolupament d’antiretrovirals, així com en la identificació de factors de risc de la lipodistròfia associada a la infecció per VIH, va tenir un paper molt rellevant el grup que encapçala el Dr. Gatell. Finalment, a partir de l’any 2013 es podria acceptar (el Dr. Gatell posa aquest ben mesurat condicional) que “el sol ja brilla” i una nova generació sense sida potser (de nou, assenyala amb molta prudència) serà possible. En aquest punt identifica les “vacunes terapèutiques” (adjectiu veritablement sotmès a una lectura i interpretació en ocasions força crítica) i les “vacunes preventives” com el futur més prometedor i en que de nou, el seu grup hi està enormement implicat.

Podria acabar aquí el meu discurs de resposta al nou acadèmic. No sóc amic d’explicar anècdotes que puguin resultar avorrides o poc entenedores per l’audiència que les ha d’escoltar, però el què els hi vull explicar en aquesta segona part reflecteix, crec que suficientment, l’impacte que el prestigi i la pròpia persona del Dr. Josep M<sup>a</sup> Gatell ha provocat sobre mi des de molts punts de vista. Ja fa bastants anys, potser al voltant d’uns 20 o 25, recordo que vam demanar un projecte de recerca FIS conjuntament sobre l’efecte del VIH i dels fàrmacs antivírics en la funció mitocondrial. Un cop enviat, vam rebre un requeriment del FIS on ens demanava que completéssim la part de comunicacions a congressos del CV del Dr. Gatell. Així l’hi vaig demanar, i la resposta escrita, en l’apartat corresponent, va ser més o menys: “He participat, com a organitzador i/o ponent de tots els congressos nacionals i internacionals sobre VIH que s’han celebrat des de l’any X”. Com poden suposar, poques persones gosarien posar una frase tan curta i contundent a un requeriment del FIS, la qual cosa posava en evidència la confiança i realitat d’aquest aspecte

del CV del Dr. Gatell. Puc dir-los que no hi va haver cap més observació per part del FIS i que el projecte esmentat va ser concedit, doncs si no hagués estat així, com poden suposar, no podria parlar d'aquesta anècdota avui davant de vostès en el sentit que li he volgut donar.

Des del punt de vista professional i personal, voldria destacar també l'excel·lent predisposició que el Dr. Gatell ha tingut sempre, i té, a ajudar qualsevol company que l'hi demani. Guardo un especial record, per exemple, de tots els aspectes que fan referència a les habilitats pel que fa al mètode estadístic del Dr. Gatell, i que molt probablement els hi han passat desapercebudes a un bon nombre de vostès, si no el coneixen de prop, ja que només n'ha fet esment d'una forma molt breu en el seu discurs quan s'ha referit a "la passió per l'estadística i la metodologia que compartien amb el Prof. Rozman", en uns anys (1980) on pràcticament només hi havia un ordinador a l'Hospital Clínic. Recordo amb gran admiració el desenvolupament de programes estadístics per part del Dr. Gatell per aplicar als resultats dels seus estudis. Eren els principis de la introducció dels ordinadors als hospitals i els puc assegurar que un dels primers paquets estadístics que van aparèixer, el BMDP, no tenia secrets ni dificultats per a ell. Ja es poden imaginar com era d'agradable i constructiu treballar al seu costat, doncs reunia (reuneix), entre d'altres, tres grans qualitats: coneixement, capacitat docent i esperit de col·laboració i ajuda.

Per altra banda, la seva bonhomia, una capacitat de treball inegotable (és també una característica seva la contestació o enviament de correus electrònics a hores que la majoria de mortals acostumem aprofitar per al descans nocturn) i una necessària visió de futur per als aspectes professionals justifiquen que hagi mantingut el càrrec de cap de secció de malalties infeccioses de l'HCB primer, i de servei després, durant 25 anys fins al límit de l'edat reglamentària. Com a resultat, ha estat la creació, dins del seu servei, de dispositius assistencials de primer ordre com són la secció de VIH, la secció d'infeccions nosocomials, l'hospital de dia i l'hospitalització a domicili.

A més a més, ha sabut rodejar-se d'excel·lents col·laboradors com són els Drs. Àlex Soriano (ara mateix el seu successor com a cap de servei), Josep Mensa (amb qui han desenvolupat un manual de tractament de malalties infeccioses de referència nacional), Felipe García (gran expert en VIH), Josep M<sup>a</sup> Miró i Ana del Río (uns referents internacionals en endocarditis) i Asunción Moreno (experta en infeccions en trasplantats), entre molts altres. És a dir, el Dr. Gatell ha creat Escola, tal com se sol dir, i no tothom és capaç de fer-ho amb la solidesa que ell ho ha fet. Clarament, les línies esmentades han donat uns fruits des del punt de vista de qualitat assistencial i productivitat científica que pocs serveis de Malalties Infeccioses nacionals i internacionals poden acreditar.

Finalment, voldria fer un esment especial al paper rellevant que el Dr. Gatell ha tingut, des de l'any 1982 en el llibre de Medicina Interna Farreras-Rozman, i que ell mateix destaca amb especial èmfasi en el seu discurs. Com molt probablement la majoria de vostès coneixen, aquest és un llibre de text de medicina interna referent en llengua espanyola tant al propi estat espanyol com a nombrosos països de parla hispana. El Dr. Gatell, com a bon internista, n'ha estat col·laborador inicialment en l'àmbit dels trastorns deguts a l'acció d'agents físics (a la desena edició de l'any 1982 i la onzena de l'any 1988), per després continuar la seva tasca de col·laboració com a Coordinador de la secció de malalties infeccioses (juntament amb el Dr. Agustín Urrutia) a les dues darreres edicions (la 17<sup>a</sup>, al 2011, i la 18<sup>a</sup>, al 2015) i, més tard, passant a formar part, a més a més, com a membre del Consell Editorial de l'obra. Conec de primera mà la seva immensa tasca aportant organització i coneixement en la secció de malalties infeccioses, on amb el Dr. Agustín Urrutia han constituït un equip inigualable en una secció tan extensa (de fet, la més extensa de l'obra), transversal i amb tants canvis, com és la de les Malalties Infeccioses. I, al mateix temps, també puc afirmar que sóc coneixedor de l'orgull i satisfacció del Prof. Ciril Rozman de poder gaudir d'aquesta figura en la seva estimada obra de la que hi va tenir un paper rellevant amb el Prof. Pere Farreras-Valentí des de la 5<sup>a</sup> edició (any 1955), encara sent estudiant de darrer curs de

Medicina, i de la que n'és director des de l'any 1972 (8<sup>a</sup> edició). Personalment, després de participar-hi en aspectes científics del meu àmbit i, també, de col·laborar-hi molt estretament en diverses tasques de l'equip editorial, tinc l'honor d'ostentar-ne el càrrec de subdirector a les darreres tres edicions (des del 2003) gràcies a la confiança que ell m'ha fet en aquest i molts altres aspectes de la nostra relació professional i personal.

Amb tota la trajectòria desenvolupada, el Dr. Josep M<sup>a</sup> Gatell demostra amb escreix la seva enorme capacitat de recerca, docència i de gestió. El seu concurs a la nostra Acadèmia serà d'una vàlua innegable i, per tot això, Excel·lentíssim senyor President, us prego que procediu a imposar al Prof. Josep M<sup>a</sup> Gatell i Artigas la medalla d'aquesta docta Corporació.

Moltes gràcies per la seva atenció.

