

**DE LA RECERCA SOBRE LA SIDA
A LA RECERCA EN MOLTES
ALTRES MALALTIES QUE AFECTEN
A TOTA LA SOCIETAT**

REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

**DE LA RECERCA SOBRE LA SIDA
A LA RECERCA EN MOLTES
ALTRES MALALTIES QUE AFECTEN
A TOTA LA SOCIETAT**

Discurs d'ingrés llegit per l'Acadèmic electe

DR. BONAVENTURA CLOTET I SALA

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

PROFESSOR MÀRIUS FOZ I SALA

28 d'abril del 2019

Primera Edició, 2019

Queda rigorosament 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 i el tractament informàtic i la distribució d'exemplars d'aquesta, mitjançant lloguer o préstecs públics.

© *Bonaventura Clotet i Sala*

© *Màrius Foz i Sala*

© *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 10983-2019

Impressor: Trialba

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

A la meua esposa Anna

*Als meus fills Marc i Aina, a les seves parelles Natalia
i Marcel*

Als meus nets Juna, Lia i Maël

Ser feliç significa poder percebre's a un mateix sense temor

Walter Benjamin (1892 – 1940)

**Discurs d'ingrés llegit per l'Acadèmic electe
Dr. Dr Bonaventura Clotet i Sala**

**De la recerca sobre la sida a la recerca en moltes
altres malalties que afecten a tota la societat**

Excel·lentíssim Senyor President

Il·lustríssims acadèmics

Amigues I amics

Senyores I Senyors

Agraïments

Aquest acte constitueix un gran honor per a mi ja que l'Acadèmia té una molt gran consideració científica, entre les institucions consagrades al cultiu del coneixement, en el nostre País.

Moltes gràcies senyores i senyors acadèmics per haver-me elegit per formar part de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya.

Sincerament quan el 1976 vaig acabar la carrera de medicina a la UAB, Unitat Docent de Sant Pau, no em podia imaginar que un dia rebria l'honor d'ingressar com Acadèmic numerari a la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. Arribar fins aquí ha representat un llarg camí i ha estat possible gràcies a un munt de persones que m'han ajudat a desenvolupar la meva feina en el camp de l'assistència i de la recerca. Permeteu-me que comenci per la família i que tingui un breu record pels meus pares, en Bonaventura i la Teresa, que em

varen inculcar els valors de l'esforç, la tenacitat, el compromís, la humilitat i la solidaritat.

Sens dubte res hagués estat possible sense el suport al llarg de la meua vida de l'Anna, esposa i companya, farmacèutica i metgessa, amb una visió molt clara del maneig de les relacions humanes. El seu esperit analític i molt meticulós ha estat el contrapunt perfecte a certa tendència meua cap al caos. Naturalment, també els nostres fills, en Marc i l'Aina, que sempre han estat el centre de la nostra vida i que m'han animat molt en els moments difícils, m'han ajudat a treure importància a les dificultats i s'han sumat a l'esforç que calia fer per anar endavant en la recerca sobre aquesta malaltia. El Marc i l'Aina han estat també peces claus en les activitats de fundraising que desenvolupem a la fundació de la lluita contra la sida (FLS). Sentir el seu amor i admiració ha estat el gran motor de la meua vida.

El meu avi va ser un neuròleg reconegut, nascut a Tremp i que va ser uns dels organitzadors del primer congrés de metges de llengua catalana a l'any 1913. D'acord amb aquest llegat jo apuntava cap a la neurologia.

Gràcies a rotar durant el 4rt any de la carrera pel Servei de Cardiologia, a l'hospital de Sant Pau de Barcelona, vaig tenir la sort de conèixer al Professor Antoni Bayés de Luna. Ell em va endinsar en la recerca, em va ensenyar a treballar amb rigor i em va permetre fer la meua primera presentació en un congrés mèdic, el de SociDrogaAlcohol, a Almería, l'Octubre del 1976, quan feia pocs mesos que havia acabat la carrera de medicina. Recordo perfectament els nervis que vaig passar en aquella presentació sobre les alteracions en el ECG a la cirrosi alcohòlica i criptogènica. Déu meu quant de temps ha passat des deleshores!!!.

Malgrat que la cardiologia em va seduir molt, finalment vaig escollir fer Medicina Interna. Era l'època que els internistes ho tractaven tot i assolien un extens coneixement. Representava un reptu continuat d'estudi i de recerca. Aprofito aquí per destacar la figura del Professor Jaume Guardia amb qui vaig fer la meua residència a la Vall d'Hebron i també la del Professor Miquel Vilardell, a qui

dec el meu interès per les malalties del col·lagen. Amb en Miquel, a més, he tingut la sort de mantenir el contacte all llarg del temps per diferents raons i darrerament des de fa ja alguns anys formant part del CASost.

Permeteu-me ara agrair també a l'amic Antoni Esteve, que junt amb l'Antoni Bayés de Luna han acceptat ser els meus padrins en aquest acte. L'Antoni Esteve a part d'haver dirigit durant molts anys un dels laboratoris farmacèutics més importants del País, va ser clau, en el 2008, al signar un conveni de col·laboració amb l'IrsiCaixa, de 6 milions d'euros, pel programa HIVACAT. Això va permetre dinamitzar moltíssim la recerca de la vacuna terapèutica contra el VIH. Sense el seu ajut no haguéssim arribat mai a on som ara.

Finalment en aquest primer capítol d'agraïments vull mencionar al professor Màrius Foz i Sala. En Màrius és la persona que més m'ha ajudat per poder acabar formant part d'aquesta prestigiosa institució, la RAMC. Ell em va presentar com Acadèmic corresponent l'any 2013 i ara tinc el privilegi d'ocupar la seva plaça doncs ell va passar fa un any a ser Acadèmic Emèrit. El seu entusiasme per aconseguir la fita que avui celebrem ho ha fet possible. Permeteu-me que en unes poques paraules intenti glossar l'extraordinària figura com a persona i com metge de Màrius Foz.

En Màrius es Catedràtic de Medicina. Professor Emèrit de la Universitat Autònoma de Barcelona (2000). Va ser cap del servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona des de 1983 fins al 1999.

La seva activitat docent i investigadora s'ha desenvolupat en el camp de la Medicina Interna, i especialment en el de l'Endocrinologia. És autor de més de 350 articles en revistes nacionals i internacionals i és editor, autor, o coautor de diversos llibres, en especial sobre temes d'Endocrinologia.

Les seves principals àrees en el camp de la investigació han estat la de l'etiopatogènia de les endocrinopaties autoimmunitàries, la de la patologia tiroïdal i la de l'obesitat. Ha estat l'investigador

principal de diversos projectes finançats en relació a l'autoimmunitat i a l'obesitat, i ha dirigit 21 tesis doctorals.

Ha ocupat diversos càrrecs de responsabilitat editorial en el camp de les publicacions biomèdiques, entre els que han destacat la direcció d' "Endocrinología" òrgan de la "Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición" (1977 – 1988), la direcció executiva de "Medicina Clínica" (1983 – 2000) i la codirecció de "Formación continuada en Nutrición y Obesidad", òrgan d'expressió de la "Sociedad Española de Nutrición básica y aplicada" i de la "Sociedad Española para el estudio de la Obesidad" (1998 – 2001).

Entre els càrrecs directius de societats científiques i de gestió acadèmica exercits destaquen la presidència de la Societat Catalana d'Endocrinologia i Nutrició (1971 – 1973), el vicerectorat de Centres de la Universitat Autònoma de Barcelona (1980 – 1986), la presidència de l' Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears (1983 – 1991), la presidència de la "Sociedad Española para el estudio de la Obesidad" (1991 – 2001), la presidència de la Comissió de Medicina i Especialitats relacionades del Consell Català d'Especialitats en Ciències de la Salut (1992 – 1997), la direcció del Centre Català de la Nutrició de l'Institut d'Estudis Catalans (1999 – 2009) i la presidència de la Secció de Ciències Biològiques de l'Institut d'Estudis Catalans (2000 – 2008).

Entre els premis i distincions rebuts destaquen la concessió per la Generalitat de Catalunya de la Medalla Narcís Monturiol al Mèrit Científic i Tecnològic (1989), el Premi "Josep Trueta" 1998 d'Investigació Científica i el Premi Jordi Gol i Gurina 2006 a la trajectòria professional i humana atorgats per l' Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears i els nomenaments de Membre d'Honor per la "Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición" (1988), la "Sociedad Española de Nutrición básica y aplicada" (1998), la "Sociedad Española para el estudio de la Obesidad" (2001) i l' Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears (2006).

És membre de diverses societats científiques nacionals i internacionals, membre numerari de l'Institut d'Estudis Catalans (1985), Acadèmic numerari de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya (1995) i Acadèmic Emèrit de la mateixa des del 2017.

Tanmateix ha acceptat molt amablement respondre al meu discurs. En Màrius val a dir també que ha estat una persona clau per a mi i la meua carrera. Sense la seva visió del que ha d'esser un Cap de Servei en un gran hospital de 3er nivell, no hagués tingut mai la possibilitat de desenvolupar la meua tasca assistencial i de recerca amb plenitud. Ell em va permetre disposar de tota la llibertat per a poder créixer com a responsable de l'àrea de la sida a Can Ruti. Sense el seu talant tolerant i obert no haguéssim pogut fer res. Moltes gràcies, Màrius.

Com a darreríssim agraïment, que pot ser hauria d'haver encapçalat aquest apartat, vull fer un recordatori especial per a tot el meu equip. A tothom de la Fundació de la Lluita contra la sida, del Servei de Malalties Infeccioses i de la Fundació IrsiCaixa que han contribuït moltíssim a poder assolir l'èxit actual. Som el primer centre de recerca en el camp de la sida de tot l'estat espanyol i un dels 10 laboratoris més importants del món en recerca global sobre la sida i malalties relacionades. Segur que en mencionaré a molts d'ells més endavant, al llarg d'aquesta presentació, però ara els vull esmentar de manera conjunta, com un gran equip a nivell humà i científic. Cap persona rep un premi pel seu treball aïllat, al menys en el món de la recerca en biomedicina. Ningú pot fer res sol. Si avui soc aquí es gràcies a un equip que any rere any ha anat creixent i que ara el formen més de 150 persones que treballen amb il·lusió per acabar amb la pitjor pandèmia del segle XX, la sida.

Els orígens de la meva especialització sobre la sida

Tot va començar quan en el 1981, tot just havia llegit la meva Tesi Doctoral sobre els marcadors pronòstics de les malalties del col·lagen i encara estava a la vall d'Hebron, a on vaig fer la residència de Medicina Interna (1). Acompanyant a la Dra Caterina Mieras, en una visita dels dermatòlegs a un pacient amb unes lesions de sarcoma de Kaposi, malalt que era portat per l'equip del Dr Jaume Vilaseca, em vaig topar sense voler amb el que marcaria el rumb de la meua vida, el primer malalt amb la sida a l'Estat Espanyol (2).

Després d'haver vist al primer pacient, l'any 1981, va haver-hi un període en el que molts pocs casos nous varen aparèixer, fins que en el 1983 va començar el degoteig progressiu que anava "in crescendo" i que ja anticipava la magnitud de la tragèdia que representaria la pandèmia de la sida. Aquest moment va coincidir amb la meua incorporació al servei de Medicina Interna de l'hospital Germans Trias i Pujol.

En el 1987 vàrem constituir el primer hospital de dia multidisciplinari pels malalts infectats pel VIH amb la finalitat d'aportat qualitat de vida ja que quantitat era impossible. El diagnòstic representava una sentència de mort en quasi el 100% en un període de 2 anys. A finals dels 80 comencen els primers estudis amb fàrmacs amb cert potencial antiretroviral. Es va provar la ribavirina sense èxit, l'aciclovir i després l'AZT. Immediatament varen arribar el ddI, el ddC i el 3TC i la combinació dels mateixos. Varen ser els nostres primers assajos clínics. A partir d'aleshores estaríem presents en tots els estudis que es farien al llarg de molts anys per tal de buscar la millor combinació que permetés controlar eficientment al VIH (3-22).

Recordant els primers anys de lluita contra aquesta malaltia no puc oblidar el gran ajut que va representar poder comptar amb el Dr Guillem Sirera, el Dr Joan Romeu i el Dr Antoni Jou. Tots tres em varen ajudar moltíssim a poder tenir cert temps lliure per assistir a reunions internacionals que ens permetrien participar en l'accés a nous fàrmacs pels nostres malalts. També vull destacar a tot el servei

de Medicina Interna de Can Ruti. No era fàcil, al principi, fer front a aquesta malaltia i gracies a la professionalitat de tots els adjunts, es va poder tractar correctament a l'allau de malalts que ingressaven amb múltiples patologies relacionades amb la sida. La labor feta pel Dr Jordi Tor i el Dr Robert Muga va ser també molt important, sobretot pel que fa referència a la desintoxicació i deshabitació de tots els addictes a drogues per via parenteral. En aquest recordatori no seria correcte oblidar el paper transcendental que va tenir infermeria. La Marta Pont, la Carmen Alcalde, la Carme de Amo i la Carme Rivas son 4 infermeres que als inicis va ser puntals per crear el primer hospital de dia multidisciplinar per a malalts amb la sida de tot l'Estat Espanyol. La Susan Johnston com a dietista, la Maria José Ferrer com a psicòloga i el Dr David Andreu com a oftalmòleg varen completar el primer equip multidisciplinar a la ja llegendària planta 13 de l'hospital de Can Ruti.

Immediatament va sorgir la necessitat d'iniciar una recerca bàsica que permetés contribuir més significativament a la lluita contra aquesta malaltia. Ens calien diners i l'administració no els dona gairebé mai i quan ho fa sempre triga molt. Per això en el 1991, l'Anna (la meva dona) i jo vàrem organitzar la Primera Exposició de Pintures Benèfiques per a recollir diners per a la recerca contra la sida. Per tal de canalitzar adequadament els recursos que venien del *fundraising*, el 1992 es va crear la Fundació de la Lluita contra la sida (FLS). Poc després el 1993 vàrem rebre un primer ajut de la Obra Social de la Caixa per ubicar un petit laboratori dintre del Servei de Microbiologia a l'Hospital de Can Ruti. Posteriorment, el 1995, la FLS va representar el nucli central sobre el que es desenvoluparia una nova Fundació. La Fundació IrsiCaixa (Institut de recerca de la sida-Caixa). La seva creació va ser gràcies a la voluntat de la obra social de la caixa i al seu president aleshores el Sr Vilarasau i a la de la Conselleria de Salut i al seu conseller en aquell moment, l'honorable Xavier Trias. Tots dos van entendre ràpidament que a Catalunya no hi havia cap tipus d'investigació bàsica sobre la sida, que érem un país amb molt de talent i que si es facilitaven les estructures podríem contribuir significativament a lluitar contra

aquesta terrible pandèmia. Disposar d'un laboratori de retrovirologia molt gran i independent ens va permetre dinamitzar molt la recerca que tot just començàvem. Ens va ajudar, per exemple, a introduir la determinació de la càrrega viral plasmàtica anys abans de que apareguessin els tests comercials per quantificar-la. Això va fer que poguéssim seguir molt millor la resposta al tractament anti VIH en els nostres malalts (23).

Als inicis de l'IrsiCaixa em vaig plantejar que si volia crear un gran laboratori de recerca havia de sacrificar el meu desig de estar directament involucrat en el dia dia de la recerca bàsica. Molts grups d'arreu el món que es dediquen a investigar, en molts diferents camps, estan constituïts en el millor dels casos per 10-15 persones. Hi ha sempre un investigador sènior que és qui dirigeix l'equip, 2-3 post-docs, 3-4 pre-docs i varis tècnics de laboratori. Sempre es regeixen per estrictes regles en les publicacions científiques. El sènior es el darrer signant i supervisa sempre la feina que fa tot l'equip. Aquest és un sistema que funciona prou bé però que sol quedar restringit a una petita àrea de recerca i dona poca llibertat i creixement personal als investigadors a mida que es van fer grans. Permet molta realització al líder però son equips amb molta renovació en períodes de 5 anys i sempre cal, per tant, tornar a començar la formació de post-docs vàlids.

Vaig pensar que s'havia de crear un gran laboratori amb molts equips, treballant en àrees complementàries i assolint gran col·laboració entre ells. Era també responsable de la Unitat Clínica de VIH, del Servei de Medicina Interna de l'hospital "Germans Trias i Pujol (Can Ruti) a Badalona. Això em va permetre veure clar que teníem un escenari únic per unir la recerca clínica i la recerca bàsica sobre el VIH i aconseguir una gran sinergia investigadora. Vaig fer molt curtes estades a laboratoris americans i europeus per tal d'aprendre com s'havia d'estructurar un laboratori de retrovirologia. A Catalunya no n'hi havia cap.

En els inicis vaig escollir els primers post-docs cercant sempre intel·ligència i il·lusió pel projecte que estàvem endegant. Els vaig

anar formant en el camp de la sida i enviant als millors centres de recerca dels Estats Units (Boston-Harvard, La Jolla-UCSD, Washington-Frederick, Miami, etc) i d'Europa (Oxford, París, Hamburg, Heidelberg, etc) perquè aprenguessin totes les tècniques que ens calien per desenvolupar la recerca capdavantera que volíem portar a terme. Sempre he volgut recuperar a tots els post-docs que s'havien anat a formar a l'estranger o be contractar a investigadors molt ben formats arreu. Aquí vull mencionar especialment als primers que varen ser en Xavier Martinez-Picado i poc temps després en Roger Paredes. Ambdós, formats a Harvard (Boston) amb els millors investigadors americans d'aquells moments. Després varen arribar també en Julià Blanco, format al Institut Pasteur (París), la Júlia Garcia, formada a Oxford, la Núria Izquierdo a Heidelberg, el Jorge Carrillo al Mount Sinai de New York, en Christian Brander a Harvard (Boston), la Bea Mothe a Boston i a Frederick (Washington), etc, etc. Eren talent segur i em permetrien fer una recerca cada cop millor. El decurs dels anys m'ho ha confirmat.

Per tal de retenir els millors investigadors sabia que els hi havia de donar molta independència als seus grups. No m'havien de veure com el clàssic "jefe" que tot controla i exigeix posicions de privilegi en els treballs científics. Tot i donar moltes idees, endegar molts projectes i aconseguir molt finançament, sempre he renunciat a una posició protagonista. El meu paper havia de centrar-se en aconseguir un gran laboratori de recerca que assolís un nivell molt alt de producció i avenç científic. Per a tal fi havia de donar molta llibertat, s'havien de convertir en grups independents dintre del marc global de l'IrsiCaixa. Tots els investigadors sèniors havien de sentir-se no supervisats ni dintre d'un marc rígid. Sempre he seguit proposant noves línies de recerca i mantinc un contacte directe amb la recerca que fan tots els grups però des d'una posició no castradora si no suggeridora i estimuladora. Actualment a l'IrsiCaixa, som més de 100 persones treballant-hi i sumats als del Servei d'Infeccioses que fan recerca clínica, dirigeixo un equip de més de 150 persones. L'excel·lència de la nostra investigació ens ha permès endinsar-nos

en moltes àrees relacionades directa o indirectament amb el VIH i que afecten a un ampli ventall de la societat.

Abans d'entrar en l'evolució de la nostra recerca cap a moltes malalties, totes elles més o menys directament relacionades amb el trastorn del sistema immunitari, que causa el VIH, permeteu-me que faci un ràpid repàs de la immunopatologia causada per aquest virus. Us parlaré molt breument també de la història natural de la infecció i de l'evolució dels tractaments antiretrovirals que han aconseguit un èxit inimaginable fa 20 anys. La conversió de la sida en una malaltia crònica que permet tenir una esperança de vida normal.

Història natural de la infecció pel VIH

El virus de la immunodeficiència humana (VIH) és un retrovirus complex dins de la família Retroviridae pertanyent al gènere lentivirus. Se'n coneixen dos tipus, el VIH-1 i el VIH-2, els quals, al seu torn, es divideixen en diversos grups, tipus i subtipus (3). El VIH-1 presenta una elevada patogenicitat i una àmplia distribució geogràfica, essent el principal causant de la pandèmia de sida a nivell mundial. El VIH-2, en canvi, és menys patogènic i la seva distribució geogràfica es concentra, principalment, en països de l'Àfrica Occidental com Guinea Bissau o Senegal. Ambdós tipus de VIH difereixen a més, en l'organització del seu genoma i la seva relació filogenètica amb altres lentivirus de primats (24).

Tot i que tant el VIH-1 com el VIH-2 es van descobrir fa menys de 40 anys, els anys 1983 i 1986 (25,26) respectivament, s'ha estimat que ambdós es van originar per zoonosis a principis del segle XX. Concretament, l'ancestre comú més recent pel VIH-1 s'ha situat a l'Àfrica central, a l'antic Congo Belga, als anys 1908 (rang 1884-1924); i pel VIH-2, s'estima que data de l'any 1932

(1906-55), originant-se a Guinea Bissau. Pel que fa a l'origen dels virus, sembla que el VIH-1 es va originar per transmissió del virus de la immunodeficiència de simis (VIScpz) des d'una subespècie particular de ximpanzés (*P. t. troglodytes*) als humans i el VIH-2 per transmissió del SIVsm des d'una altra espècie de primats no humans, els mangabeis de collar, a l'Àfrica central i occidental, on eren molt freqüents la convivència, la caça i la ingesta d'aquestes espècies de primats no-humans (28,30).

En la edició del 19 d'octubre de 2011 el prestigiós diari Herald Tribune publicava un article de Donal G Macneil Jr sobre el metge canadenc Dr. Pépin (Figura 1). Gairebé treballant com un detectiu, el Dr. Pépin havia també definit els orígens i el recorregut del VIH. Sobretot va afegir el concepte d'amplificadors. Possiblement campanyes de vacunació emprant xeringues i agulles que es compartien entre moltes persones va permetre difondre eficientment el VIH.

Un altre amplificador va ser un centre d'Haití que preparava hemoderivats a través de donants retribuïts de plasma i que tenia una molt baixa higiene. Emprava les mateixes agulles i sèrums per mantenir la via entre molts donants.

Aquest amplificador varen fer que el VIH s'escampés molt més de pressa del que havia estat si només hi haguessin intervingut les relacions sexuals. Posteriorment l'intercanvi de xeringues entre els drogaddictes va constituir un altre factor molt important disseminador del virus de la sida.

Figura 1: Herald Tribune. 19 d'Octubre de 2011 (Dr Pépin)

Detective reveals the path of AIDS's earliest days

Canadian doctor tracks virus's journey from its origins in central Africa

BY DONALD G. McNEILL, JR.

Our story begins somewhere close to 1910, somewhere between the Sangha River in Cameroon and the Congo River in the former Belgian Congo. It involves chimps and monkeys, hunters and bushmen, syringes and plasma-splitters, evil colonial lawmakers and decent colonial doctors with the best of intentions. It starts a virus that, against all odds, appears to have made it from one speck in the central African jungle to one Haitian businessman's chair for income and then to a few dozen men in California gay bars before it was even noticed — about 59 years after its journey began.

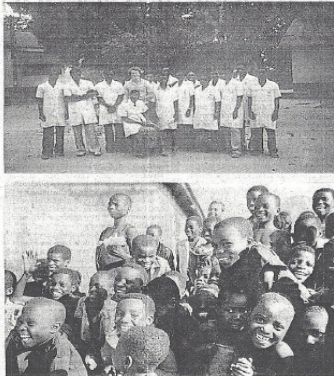
Most books about AIDS begin in 1981, when gay American men began dying of a rare pneumonia. In "The Origins of AIDS," published last week, Jacques Pépin, an infectious disease specialist at the Université de Sherbrooke in Canada, performs a remarkable feat.

Dr. Pépin sifts the bilions of scientific papers written about AIDS, adds his own training in epidemiology, his observations from treating patients in a Paris hospital, his studies of the blood of elderly Africans and years of digging in the archives of the European colonial powers and works out the most likely path the virus took during the years it left almost no tracks.

Working slowly forward from 1960, he explains how Belgian and French colonial policies led to an incredibly unlikely chain of chimpanzee slugged into the blood of a handful of hunters, their victims must have seen it down a chain of "unplanned, one-night dinners, a Haitian plasma center and gay-sex tourism.

Without those accidents, the virus would not be what it now is: a grim pigging step a mountain of 50 million victims, living and dead.

In the early 1960s, Dr. Pépin was a young doctor fighting a sleeping sickness epidemic at a hospital in Nioki, in what was once the Belgian Congo, then Zaire and now the Democratic Republic of Congo. AIDS was unknown in Africa, but he soon gave his boss a clue that would later help him on his trail. In retrospect, he says in his book, he may have



Syphilis from Nioki, Zaire, from around 1962 to 1965 when Dr. Pépin was a medical officer in the Mai-Ndombe region. He was the only doctor in the district.

inadvertently infected some of his patients.

Clearly, the glass syringes used in Nioki were sterilized in the hospital's autoclave but with the electricity often out, nurses boiled them instead. "And I did not pay too much attention to how long they were boiled," he said.

Later, he worked in Guinea-Bissau on HIV-2, which is related to HIV-1, but causes a milder and harder-to-treat variant of AIDS that some victims live with for decades. Noting that cases were more common among older people, he concluded that it was dying

out. If sexual transmission among young people was not keeping it alive, he reasoned, some other route must have first made it so widespread among the elderly. He suspected the aggressive campaigns that colonial doctors waged against syphilis, yaws, leprosy, tuberculosis and other ailments independent of AIDS in the 1940s. They all used injections, since pill versions of many antibiotics did not exist or were costly. In 2005, Dr. Pépin began field studies. By sampling the blood of Africans 55 and over, he showed that those who had many injections in their youth or had un-

diagnosed ritual circumcisions, in which many boys were cut with the same blade, often had antibodies to hepatitis C or HIV-1, a virus that, like HIV-2, comes from chimps and infects the CD4 cells of the immune system, but is harmless.

That was an extraordinary find and syringes had spread other viruses. Blood and tissue samples stored in freezers in Africa and in European hospitals that treat Africans — a few going back to the 1950s — form a map of AIDS viral subtypes, which is surprisingly complex. The ancestor to AIDS is in one chimpanzee subspecies, Pan troglodytes, which in nature lives only between the Sangha and Congo Rivers. It is a blood

Working slowly forward from 1960, he explains how Belgian and French colonial policies led to an incredibly unlikely event.

of simian viruses from mangabeys and guinea pigs, small monkeys that chimps hunt and eat. From colonial archives in Paris, Marseilles, Brussels, Lisbon and London, Dr. Pépin dug out old records of clinics where, as early as 1959, African prostitutes were required to have venereal disease inspections. He went through stacks of newspapers, which were extensively about polygamy and prostitution, and posed over clinics.

His recounting of the epic journey is flat. In nature, only about 1 percent of (troglodytes) chimps are ever infected, which is a trap, since they mate with many males, but mating with outsiders is rare, so most groups are untouched while a few are heavily infected.

HIV-1 by four groups, he, N. G. and P. show that it made the chimp-human jump at least four times. But group M accounts for more than 90 percent of all cases. Why did only one spread? Mored, recent clinic dating shows that M reached Iquitos somewhere near 1923. Chimpazones are too big and agile to be hunted with anything but guns, which until the 20th century were almost entirely in white hands.

Using colonial census data, surveys of how modern bushmen hunters butcher kills, and infection rates among nurses struck by dirty needles, Dr. Pépin calculates that, in the early 1920s, a maximum of 1,500 hunters might have had blood-to-blood contact with troglodytes chimps. Only six percent of the chimps — about 90 — would have been infected.

and fewer than 4 percent of the scratched hunters could have caught it. That would suggest only three infected hunters at most.

Given how inefficient most sexual spread is, sex alone would not have led three hunters, or even a dozen, plus on their virus to today's millions. Dr. Pépin argues. There must have been an amplifier. Scapes among heroin addicts — from Italy, New York, Edinburgh and Glasgow — show that blood transmission is 10 times as efficient.

In the 1920s, machine-made glass syringes replaced expensive hand-blown ones, and the Belgians and French attacked many diseases in their colonies, both out of paternalism and to create herd immunity to protect whites. Patients might get up to 100 shots in a lifetime. Other diseases have spread this way: an Egyptian campaign against schistosomiasis ended in 1950 after giving more than half 60 "bactericides" (hepatitis C). Thus, one hunter's group M infection could have become dozens.

The next link, eventually, was Haiti. The United Nations hired bureaucrats and teachers from abroad to work in Congo. About 4,200 Haitians answered the call; they were black, well-educated, French-speaking and eager to earn more than they could at home.

Dr. Pépin's work suggests that AIDS reached the Atlantic in just one Haitian. Molecular clock dating indicates it reached Haiti in 1951.

Again, he argues that rapid expansion through sex alone is mathematically impossible and points to an amplifier: He believes the Atlantic in just one Haitian plasma center named Hemo Caribbean that opened from 1971 to 1972 and now knows to have low-tolerance standards. Plasma centers that blood, split, and return the red cells. If any tubing isn't used for each patient, infections spread. Shipy plasma operations caused later HIV outbreaks in Mexico, Spain, India and most harbors in China, where 200,000 sellers were infected.

Hemo Caribbean exported 1,000 gallons of plasma to the United States a month, an article in the New York Times said. And Haiti was a prime destination for gay sex tourists. By the early 1980s, subgroup B was killing American homosexuals and hemophiliacs who, according to it, arrived via both routes. The modern history of AIDS had begun.

See our science stories and check about a deadly cancer, global.wired.com/science

Recull de premsa en què s'expliquen els inicis de la epidèmia de la sida a principis del segle XX

L'any 1981 debutava la sida (29). El 1983 Françoise Barre-Sinoussi i col·laboradors (25), varen descobrir l'agent causal de la síndrome d'immunodeficiència adquirida (sida), el VIH. Anàlisi sofisticats per medi de la PCR varen permetre demostrar ja als inicis de la epidèmia que la replicació del VIH continuava a llarg de la infecció, inclòs en aquells casos que mantenen força estable el sistema immunitari. Aquesta replicació causava a destrucció dels limfòcits CD4 fet que conduïa a la sida en diferents intervals de temps (23).

El nostre coneixement molecular del VIH ens ha ajudat a entendre la història natural de la infecció, que és un punt d'intensa recerca, per les seves implicacions en l'optimització de la teràpia i el desenvolupament de vacunes. La primoinfecció pel VIH dona lloc a una fase aguda en la que el virus es dissemina principalment pel teixit limfoide associat a l'intestí (en anglès, *Gut-associated lymphoid tissue*, GALT), els ganglis limfàtics i altres teixits com el sistema

nerviós. La disseminació del virus és ràpida, destrueix la majoria de limfòcits intestinals i estableix el reservori víric, el conjunt de cèl·lules que porten integrat el genoma víric sense expressar-lo, el qual ja no podrà ser eradicat (31). De totes maneres, l'individu infectat roman asimptomàtic, excepció feta de l'anomenat síndrome retrovíric agut, que es presenta en prop del 70% dels casos, entre els 7-21 dies després de la entrada del VIH i sol tenir una duració d'una a dues setmanes. Es caracteritza per febre, limfadenopaties generalitzades, rash cutani, letargia, astènia o faringitis entre d'altres símptomes. Durant aquesta fase hi ha un gran replicació vírica, arribant a un punt màxim després de 21-28 dies post-infecció, i la càrrega vírica (CV) i la proporció de limfòcits T CD4+ infectats són molt elevades. Concomitantment es produeix una marcada davallada en el número de cèl·lules T CD4+ circulants. Posteriorment, es genera la resposta immunitària específica en forma d'anticossos contra quasi totes les proteïnes reguladores i estructurals del virus, procés anomenat seroconversió, i també de l'expansió clonal dels limfòcits T CD8+ específics pel VIH amb activitat citotòxica. Aquesta resposta immunitària provoca una dràstica davallada de la CV i de la proporció de limfòcits T CD4+ infectats així com la recuperació parcial del número de cèl·lules T CD4+. S'estableix doncs un punt d'equilibri entre el virus i el sistema immunitari que donarà pas a la fase crònica.

Durant la fase crònica, que té una duració de diversos anys en funció de l'individu, la replicació vírica persisteix però a nivells baixos ja que és parcialment controlada per la forta resposta immunitària generada. Principalment la replicació vírica es duu a terme als òrgans limfoides, on la CV és entre 10 i 100.000 vegades superior a la present en plasma. Aquesta fase es caracteritza també per una latència clínica, ja que la majoria dels pacients romanen asimptomàtics. Tot i això, no es tracta d'una fase estàtica, ja que la contínua estimulació antigènica i la destrucció/re població de cèl·lules T CD4+ resulta en un esgotament de la capacitat de regeneració del sistema immunitari, el qual acabarà perdent la seva capacitat de control de la replicació del VIH. Així entrem en la fase crítica o sida

on l'activitat replicativa del virus s'incrementa notablement, gràcies a la pèrdua de pressió immunitària, de manera que la CV circulant i la CV dels òrgans limfoides s'igualen i es produeix una forta depleció de limfòcits T CD4+ circulants en sang perifèrica. Clínicament es fa palesa la greu alteració de l'estat general del pacient, amb l'aparició d'infeccions oportunistes i altres manifestacions com poden ser aparicions de tumors, alteracions del sistema nerviós central, caquèxia, fallada renal o, eventualment, la mort. Durant els primers anys de la pandèmia, aquest va ser un ineludible final per a moltes persones, fins que la recerca en nous tractaments va permetre el desenvolupament d'una teràpia eficaç contra el VIH.

El tractament de la infecció per VIH

La recerca de fàrmacs actius contra el VIH comença immediatament després de la seva associació amb la sida. Els retroviròlegs van revisar els arxius d'antiretrovirals que s'havien desenvolupat fins a aquell moment contra altres retrovirus, bàsicament anàlegs de nucleòsids actius contra la Transcriptasa Inversa (TI). El primer fàrmac aprovat contra el VIH va ser l'azidotimidina (AZT) que s'havia provat contra algunes variants del Virus de la Leucèmia Murina (32). Malgrat la seva activitat *in vitro* i el seu efecte beneficiós a curt termini *in vivo*, ràpidament es va comprovar que no tenia activitat suficient per a controlar el VIH a llarg termini ja que la capacitat d'adaptació del virus el feia ràpidament resistent al fàrmac. Nous inhibidors de la TI van aparèixer ben aviat, però presentaven les mateixes limitacions. No va ser fins a mitjans dels anys 90 amb la introducció dels inhibidors de la proteasa que va canviar l'estratègia del tractament antiretroviral. La combinació de diferents fàrmacs, coneguda com a TARGA (tractament antiretroviral de gran activitat, o HAART de les seves sigles en anglès) redueix la CV a nivells indetectables i permet una recuperació (parcial) de les cèl·lules T CD4 circulants, tot i que no recupera els nivells d'aquestes cèl·lules en el GALT. Aquest efecte va aconseguir canviar el curs natural de la infecció, reduint dràsticament la mortalitat i augmentant de manera

significativa l'esperança de vida dels individus infectats; al menys, novament, en els països desenvolupats.

En poc menys de 25 anys, hem arribat a disposar de més de 30 antiretrovirals amb els quals es poden establir pautes combinades d'alta activitat. Els antiretrovirals s'agrupen en diferents famílies segons les dianes que utilitzen per inhibir la infecció: ITIAN-inhibidors de la TI anàlegs de nucleòsids, ITINAN-inhibidors de la TI no anàlegs dels nucleòsids, IP-inhibidors de la PR, inhibidors de la fusió, inhibidors de la IN i inhibidors de la entrada o antagonistes del CCR5 (33).

Tot i la seva gran efectivitat, el TARGA no estava exempt de problemes, sobretot a l'inici. Necessitava una administració cada 6-8 hores, segons els fàrmacs emprats. Les interrupcions del tractament acabaven amb un rebrot víric que podia associar-se a l'aparició de resistències i això empitjorava l'evolució de la malaltia, doncs es disposava de molt poques alternatives terapèutiques. A més existia un risc alt de manca d'adherència al tractament, degut als importants efectes secundaris dels primers antiretrovirals (trastorns gastrointestinals, lipodistròfia, risc cardiovascular, etc). Aquesta poca adherència, reduïa el nivell plasmàtic dels fàrmacs i per tant afavoria l'aparició de virus multiresistents amb el consegüent fracàs en el control del VIH. Un últim factor important era l'elevat cost del tractament antiretroviral (fins uns 10.000 euros/any), que qüestionava la seva sostenibilitat a llarg termini fins i tot en països desenvolupats.

Afortunadament es van anar generant nous antiretrovirals que cada cop tenien menys efectes secundaris i un cost més baix. Darrerament amb l'arribada dels genèrics i de les teràpies duals (amb només 2 fàrmacs enlloc dels 3 habituals) el cost anual, per persona, de la teràpia s'ha reduït a 5000€. La indústria farmacèutica busca ara noves formulacions, fins i tot injectables, que permetin l'administració setmanal o mensual del tractament. Aquests nous enfocaments ajudaran molt a assolir un bon compliment del tractament.

De totes maneres els pacients somien en poder curar-se. En eliminar el VIH del seu organisme. La principal limitació del TARGA, de cara a aconseguir la curació de la malaltia, és que només és actiu contra els virus que repliquen activament essent incapaç d'actuar sobre el reservori víric. Així aconseguix reduir el nivell de virus circulant però no el virus integrat en cèl·lules latentment infectades, les quals desapareixen en funció de la seva vida mitja. De fet, els models actuals suggereixen que un tractament òptim continuat durant tota la vida seria insuficient perquè aquesta lenta desaparició del reservori fos total (31). Per últim, hem de recordar que el tractament és només accessible de forma generalitzada als països desenvolupats, és a dir, a una proporció excessivament petita del total d'afectats. Només la meitat de les persones infectades pel VIH arreu del món tenen accés al tractament. Cal aconseguir que tothom que té el virus faci tractament, doncs el 90% dels mateixos aconseguiran una càrrega viral indetectable. Un cop assolida la indetectabilitat del VIH al plasma, la malaltia deixa de transmetre's per relacions sexuals (principal via de transmissió) i per tant aconseguiríem reduir moltíssim el nombre de nous casos de sida i la epidèmia deixaria de créixer. La estratègia del tractament com a prevenció va endegar-se fa ja més de 10 anys. Cal arribar a diagnosticar a tothom infectat i proporcionar-li la millor teràpia (diagnosticar el 90%, tractar el 90% i assolir que el 90% de pacients tinguin el virus indetectable. És el que es coneix com l'objectiu 90-90-90). Ara per ara som només al 50%, però gràcies a molts esforços s'ha millorat moltíssim respecte a tant sols fa 5 anys en que eren només el 20% els que rebien el tractament. L'objectiu actual a l'any 2017 era:

Objectiu 90-90-90 (2017):

- El 75% de persones infectades pel VIH coneix el seu estatus.
- El 79% d'aquests tenen accés al tractament.
- El 81% d'aquests tenen càrrega viral indetectable.

Cal treballar perquè pel 2030-40 la gran majoria dels infectats, sinó tots, pugui estar en tractament.

Per acabar aquest apartat vull fer una menció a la teràpia pre-exposició (PrEP). Gràcies a ella, si es pren correctament fins a un 96% de les persones prevenen la infecció pel VIH tot i no emprar preservatius. Costa molt canviar els hàbits. Molts joves no pensen en la sida “pensin que ja no existeix en el nostre medi”. Diuen que és una malaltia “vintage”. Quan se’ls hi pregunta sobre els riscos de no emprar el preservatiu diuen que la sida es cura i que ja prendran tractament si cal. Es necessari que s’introdueixi la educació sexual a les escoles i que també es parli als adolescents de les malalties de transmissió sexual (MTS) . El fet de no fer servir el preservatiu s’ha associat a un augment considerable de les MTSs com la sífilis, gonorrea, linfogranuloma veneri, herpes genital, VHC, etc. Actualment s’està fent recerca en vacunes per prevenir les MTS.

Nosaltres, a l’IrsiCaixa, l’equip del Julià Blanco i Jorge Carrillo, en col·laboració amb l’Oriol Mitjà, expert mundial en la malaltia de Pián (causada per un treponema semblant al que causa la lues), estem desenvolupant una vacuna contra la sífilis. Ens fa molta il·lusió, com explicaré més endavant, poder mostrar com la nostra recerca, inicialment centrada sobre el VIH exclusivament, gràcies a la seva progressió favorable i excel·lència, ens ha permès avançar de forma transversal i desenvolupar vacunes contra moltes altres malalties.

La sida ha estat el centre de la meua recerca durant moltes dècades. Permeteu-me ara que us faci un petit recordatori de la magnitud de la tragèdia que encara representa aquesta epidèmia en els nostres dies.

Figura 2

DADES MUNDIALS VIH/sida 2018

Font: *UNAIDS fact sheet i Miles to go juliol 2018.*

- L'any 2017 hi havia **36,9 milions de persones infectades** pel VIH al món.
- 1,8 milions eren menors de 15 anys.
- **L'any 2017 van morir 940.000 persones a causa de la sida.**
- **Juliol 2018: 21,7 milions de persones en tractament antiretroviral al món** (l'any 2010 n'hi havia 7'7 milions).
- L'any 2017 va haver **1,8 milions de noves infeccions al món.**
 - A l'Orient Mitjà, Nord d'Àfrica, Àsia central i Europa de l'Est, el nombre de noves infeccions s'ha doblat en menys de 20 anys.
 - A l'Àfrica sub-sahariana, les dones van representar el 59% de les noves infeccions en adults (980.000).
 - Globalment, va haver 90.000 infeccions més en homes que en dones.
- Des que va començar la pandèmia, **77,3 milions de persones s'han infectat** pel VIH.
- Des que va començar la pandèmia, **35,4 milions de persones han mort** a causa de la sida o malalties relacionades.

Figura 3

DADES ESPANYA 2016

Font: *Vigilancia Epidemiológica del VIH y Sida en España. Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad, juny 2017.*

- S'estima que cada dia 10 persones s'infecten pel VIH a Espanya.
- L'any 2016 va haver **3.353 nous diagnòstics de VIH a Espanya** (l'any 2015 se'n van notificar 3.428 nous diagnòstics de VIH i l'any 2014 va haver-hi 3.366). Això suposa una **taxa de 7'22/100.000 habitants**. Quan s'hagi completat la notificació de tots els diagnòstics, **s'estima que la taxa serà de 6'60/100.000 habitants**.
 - El **83,9% eren homes** i la mitjana d'edat va ser de 36 anys.
 - **La transmissió en HSH va ser la més freqüent** (53,1%), seguida de l'heterosexual (26,5%) i la que es produeix en persones que s'injecten drogues (3,6%).
 - El 46% dels nous diagnòstics van presentar diagnòstic tardà.
- L'any 2015 es van notificar **412 casos de sida** (l'any 2015 van ser 497). Després de corregir el retard en la notificació, s'estima que seran 607.
 - El 80,8% de casos de sida eren homes, i la mitjana d'edat va ser de 44 anys.
 - **Des de l'inici de l'epidèmia a Espanya s'han notificat un total de 86.663 casos de sida.**

Figura 4

DADES CATALUNYA 2016

Font: Vigilància epidemiològica de la infecció pel VIH i la SIDA a Catalunya. CEEISCAT, novembre 2017.

- S'estima que a Catalunya hi viuen 33.600 persones infectades pel VIH.
- L'any 2016 es van notificar 781 nous diagnòstics de VIH a Catalunya.
 - Això representa dos diagnòstics al dia.
 - Suposa una taxa de 10,9 casos per 100.000 habitants. Catalunya presenta una de les taxes més elevades de nous diagnòstics de VIH a la Unió Europea, on la mitjana és de 6,3 casos per 100.000 habitants.
 - El **86% dels casos van ser en homes**. La raó home-dona va ser de 7.
 - La mitjana d'edat dels casos és de 37 anys.
 - A la ciutat de Barcelona s'han diagnosticat el 53% dels nous diagnòstics de VIH de Catalunya l'any 2016.
 - El nombre de casos de VIH per 100.000 habitants s'ha mantingut estable per als anys 2007-2016.
 - **La via de transmissió més freqüent** ha estat la dels homosexuals (**484 casos**) seguit dels homes heterosexuais (91 casos), de les dones heterosexuais (77 casos) i dels UDVP (53 casos).
 - La proporció de diagnòstic tardà del VIH dels darrers 10 anys continua en descens, passant del 49% el 2007 al 43% el 2016.
- L'any 2016, el nombre **total casos de sida declarats va ser de 94** (116 l'any 2015).
 - El 73% dels casos eren homes.
 - La taxa global és de 1,3 casos per 100.000 habitants.

L'eradicació. El gran repte pendent

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

La recerca d'una vacuna contra el VIH ha viscut paral·lela al desenvolupament de nous fàrmacs, però amb una trajectòria inicialment sense èxits, marcada per la manca d'un model de protecció natural i per tant de bons marcadors de protecció. Les aproximacions inicials varen demostrar la dificultat de generar anticossos neutralitzants o protectors contra l'Env, la principal diana de la resposta humoral contra el VIH (33), probablement degut a la seva capacitat immunosupressora i a la gran mutagènesi. A més en els casos en que s'aconseguien, fins i tot en humans, els anticossos generats bloquejaven el virus utilitzat com a immunogen però en cap cas presentaven una activitat àmplia contra les diferents variants víriques circulants en la població infectada (35). De nou, el problema de la variabilitat es va fer evident de manera immediata.

Aquest fet i el progressos en la caracterització de la resposta immunitària en individus infectats que apuntaven a un paper preponderant de la resposta cel·lular en el control de la replicació del

VIH in vivo (35), van donar pas a una etapa en la que la recerca de la vacuna contra el VIH estava dominada pel disseny d'immunògens i vectors capaços de generar aquest tipus de resposta. Aquesta etapa va finalitzar de manera sobtada amb l'estudi STEP, un dels grans estudis de vacunes contra el VIH en humans (3000 voluntaris), que va haver de ser aturat prematurament, ja que una anàlisi intermèdia va demostrar una major sensibilitat a la infecció en els individus vacunats que en el grup placebo (37).

Després d'aquest fracàs, la balança es va tornar a decantar cap a l'anàlisi de la resposta humoral, sobretot després de la publicació de les dades d'un segon gran estudi de vacuna combinada, inductora d'immunitat humoral i cel·lular amb 16000 voluntaris que va demostrar un baix però significatiu nivell de protecció (34%) correlacionat amb la presència d'anticossos contra la regió Env del VIH (38). Així, en els últims anys hem viscut un esclat de nous epítops involucrats en la protecció contra la infecció, de mecanismes de neutralització del virus per anticossos, de dissenys de proteïnes que poden ser utilitzades com a immunògens (39), o de noves tecnologies per immunitzar individus en absència del que podem anomenar vacunació clàssica. Aquest és el cas de la vacunació passiva, que utilitza cèl·lules musculars com a productores d'anticossos mitjançant teràpia gènica i permet evitar el problema fins ara no resolt de la generació d'una resposta humoral protectora mitjançada per cèl·lules B (40). Tots aquests avenços amb els nous dissenys d'immunògens i vectors millorats, per generar una resposta cel·lular, han de ser assajats en els propers anys.

Hem de recordar que la complexitat del problema és enorme i requereix un esforç científic i econòmic de proporcions inabastables per un laboratori o centre de recerca aïllat. La constatació de la necessitat d'un abordatge conjunt a nivell internacional ha donat lloc a una iniciativa col·laborativa anomenada Global HIV Vaccine Enterprise, que garanteix un equilibri entre els interessos científics, econòmics i el dret de l'accés a la vacuna per a la població dels països no desenvolupats (41). En paral·lel altres iniciatives globals amb l'objectiu d'eradicar la infecció pel VIH han anat prenent

forma (42). Tenim per tant les eines científiques i organitzatives que ofereixen una perspectiva optimista per al futur més proper.

Fa 25 anys, quan vàrem començar a fer recerca bàsica, no hauria pogut mai somiar ni en el somni més optimista, que 15 anys després iniciariem el projecte de desenvolupament de la vacuna a Catalunya (HIVACAT). Va ser a Denver (USA) a on em vaig trobar amb en JMa Gatell, durant un Congrés Internacional. Vàrem anar a dinar i li vaig proposar unir esforços, fer front comú en el desenvolupament de la vacuna. Ell va dir que sí immediatament i va suggerir tot seguit l'acrònim HIVACAT que em va semblar perfecte. Només 5 anys després en Christian Brander i la Bea Mothe, de l'IrsiCaixa, publicaven els treballs científics en els que definien un immunogen, l'HTI. Aquest immunogen sortia d'identificar les regions virals "target" de les respostes immunitàries en els cas de diferents pacients, d'arreu del món, que controlaven la malaltia sense tractament. Va resultar que aquestes dianes corresponien a les parts més conservades de les diferents variants virals (43,44). Els bons resultats assolits en els animals d'experimentació varen permetre crear la primera "spin off" de l'IrsiCaixa amb el nom AELIX Therapeutics. Va ser gràcies a la farmacèutica americana Johnson & Johnson, Caixa capital Risc i Ysios capital risc que es va aconseguir un capital important d'aprop de 12 M€ per endegar el desenvolupament d'aquesta vacuna terapèutica prometedora. En aquests moments (Febrer 2019) estem a punt d'iniciar un assaig en persones infectades pel VIH combinant la vacuna HTI amb un fàrmac reactivador de la latència viral (TLR7) dels laboratoris Gilead, que representa un dels dissenys més novedosos i capdavanters en les estratègies de curació de la sida.

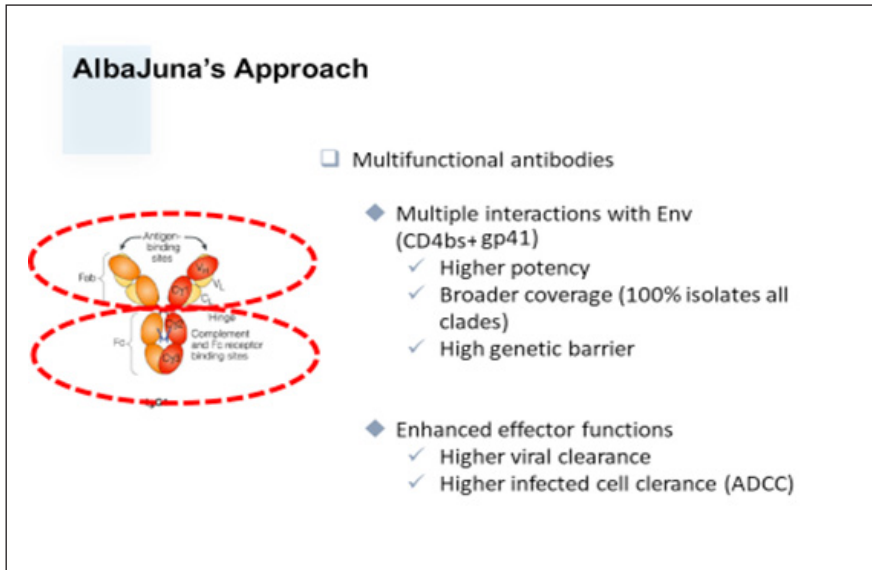
Per un altre costat, fora del context HIVACAT, i amb la finalitat de desenvolupar diferents estratègies que ens permetessin avançar cap a la curació de la malaltia, ens vàrem endinsar en la recerca sobre els anticossos monoclonals i immunoglobulines modificades.

Gràcies a la gran tasca feta per en Jorge Carrillo i en Julià Blanco, de l'IrsiCaixa, hem creat unes immunoglobulines modifi-

cadetes que neutralitzen “in vitro” totes les variants virals provades. Aquests anticossos ens permetran complementar el paper de la vacuna terapèutica per tal de poder destruir tots els reservoris virals i aconseguir l’eradicació del VIH. Tenen una potent activitat ADCC (citotoxicitat cel·lular anticòs depenent).

El desenvolupament d’aquest projecte ha estat possible també gràcies a la segona “spin off” de l’IrsiCaixa, a la que vàrem batejar com AlbaJuna Therapeutics. La farmacèutica Grifols va creure en aquest projecte i hi va aportar prop de 12 M€. Hem pogut demostrar que el nostre anticòs protegeix el 100% dels ratolins mentre que tots els que varen rebre placebo es varen infectar. Ara estem en fase de producció per poder passar a l’assaig en simis. Esperem poder provar les nostres molècules, en humans infectats pel VIH, a mitjans del 2020.

Figura 5



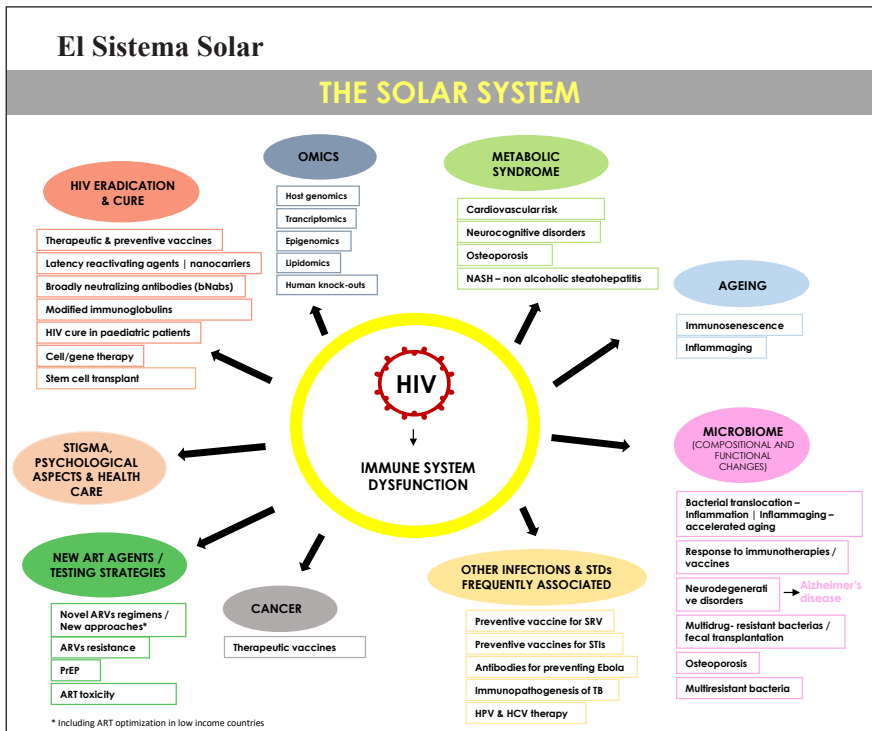
Recentment l'equip de Michel C. Nussenzweig ha publicat 2 estudis molt interessants que confirmen el paper que poden arribar a tenir els anticossos àmpliament neutralitzants (bNAbs) en el control i curació de la infecció pel VIH (45,46). En el primer d'ells varen administrar 2 potents bNAbs, el 3BNC117 i el 10-1074, a pacients amb virèmia detectable sense tractament antiretroviral. En 4 de 7 pacients amb virus sensibles a tots 2 anticossos es va aconseguir una significativa reducció de la càrrega viral (2.05 log 10 còpies per ml) que va romandre reduïda durant 3 mesos amb només 3 infusions. Cap d'aquest 4 individus va desenvolupar resistències als 2 bNAbs administrats. En el segon estudi, emprant els mateixos anticossos (3BNC117 i 10-1074) però aquest cop en pacients en tractament antiretroviral i per tant amb càrrega viral indetectable. Un cop administrats els bNAbs se'ls hi va aturar el tractament anti VIH. Els 9 pacients que tenien virus sensibles a la neutralització per aquests anticossos varen mantenir la supressió de la replicació viral sense fàrmacs, durant una mitjana de 21 setmanes. De nou, tal com va passar en l'estudi anterior, cap dels pacients que varen respondre varen desenvolupar virus resistents als 2 bNAbs. (45,46)

Els darrers avenços en el camp de l'eradicació del VIH ens fan pensar que la combinació de varies estratègies serà el que ens permetrà impactar el reservori viral i eliminar-lo. Sembla clar que caldrà disposar d'una vacuna terapèutica que re-educui al sistema immunitari per tal d'assolir una resposta citotòxica dels limfòcits CD8 contra diferents variants virals. A tal fi necessitem vacunes amb immunògens que despertin aquesta amplia reacció cel·lular contra les diferents variants virals. Però caldrà també fer sortir el VIH dels amagatalls. Si no "despertem" el VIH latent, les cèl·lules que el tenen integrat no l'expressaran en la seva membrana cel·lular i els limfòcits CD8 no podran atacar-lo i destruir-lo. Com que cal preveure que algunes variants virals, un cop reactivat el virus adormit, s'escaparan del control de la vacuna, farà falta emprar també anticossos neutralitzats (bNAbs) que bloquegin tots els virus que puguin escapar-se.

Tinc l'orgull de poder dir que a l'IrsiCaixa estem desenvolupant totes aquestes estratègies. Laboratoris de recerca de gran prestigi mundial se centren en 1 o 2 d'aquestes estratègies però molt pocs les desenvolupen totes. Arribar en aquest punt d'excel·lència ha estat possible gràcies a un gran equip d'investigadors i al suport continuat de la obra Social de la Caixa i de la Generalitat de Catalunya des de fa més de 25 anys. Repeteixo molts cops els meus agraïments doncs no es gens senzill aconseguir un suport sostingut durant més de 25 anys i per tanc crec que un cop assolit cal agrair-repetidament.

Evolució de la recerca sobre la sida cap a les malalties relacionades

Figura 6



El sistema Solar representa a un Sol, que es el sistema immunitari, que un cop alterat i disfuncionant, degut a la infecció pel VIH, desencadena una sèrie de trastorns que condueixen a una gran diversitat de malalties. Algunes d'elles aparentment molt llunyanes de la sida però sempre lligades pel trastorn del sistema immunitari. Això ens ha permès endegar una recerca molt diversificada en un ampli ventall de malalties que afecten a tota la societat. Aquesta gran diversitat de patologies estan representades en forma de rodones (planetes) al voltant del Sol. D'aquí el haver escollit el nom de Sistema Solar per resumir l'abast de tota la nostre recerca actual.

El prendre com a eix l'afectació immunitària ens ha ajudat a explicar a la societat que cal donar suport a la recerca sobre la sida, doncs gràcies a avançar en el coneixement de la etiopatogènia d'aquesta malaltia hem avançat en l'estudi de moltes altres malalties.

Aquesta informació ha estat molt útil sobretot per totes les activitats de *fundraising* doncs malauradament la sida encara està estigmatitzada i moltes persones no volen ajudar a la recerca en aquest camp. Per canviar aquest punt de vista ha estat clau el poder explicar-les-hi el següent relat. Gràcies a conèixer bé com el sistema immunitari patia l'acció destructiva del VIH i les conseqüències que se'n derivaven, això ens portava a poder estudiar moltes altres malalties, aparentment molt allunyades de la sida però amb el vincle de la disfunció immunitària. En alguns dels planetes, com en el que es menciona l'Alzheimer, o els bacteris multiresistents a la majoria d'antibiòtics, o en molts d'altres, el fet d'endinsar-nos-hi ha arribat del que anomeno efectes meta-disfunció immune deguts al VIH. O sigui, com a exemple, el VIH altera el sistema immunitari i això ocasiona un trastorn important de la microbiota intestinal. La expertesa i coneixement sobre la mateixa desenvolupats per l'equip d'en Roger Paredes i Marc Noguera, ens ha portat a estudiar molts dels trastorns possiblement relacionats amb el nostre microbioma.

A continuació destacaré una petita mostra de la recerca més important que estem fent en totes aquestes "altres malalties" relacionades amb el VIH.

Com ja us he explicat abans el VIH destrueix el sistema immunitari i això fa que es produeixin una sèrie de malalties que a cops poden no semblar tenir res a veure amb la sida.

Com que s'afecta el teixit limfoide associat a l'intestí (GALT) de manera molt ràpida durant les primeres setmanes d'infecció, aquest fet i la davallada progressiva dels limfòcits CD4 al llarg del temps, en que la infecció no rep tractament, altera molt el microbioma intestinal. En Roger Paredes i el seu equip varen iniciar la recerca en aquest camp fa ja 7 anys. El trastorn dels bacteris promou el predomini dels inflamatoris amb el conseqüent trastorn de la barrera mucosa, de la permeabilitat de l'intestí (*leaky gut*) i pas a la sang de productes bacterians (translocació bacteriana) que promouen la alliberació de citocines inflamatòries. La inflamació mantinguda afavoreix la immunosenescència i l'envelliment accelerat que coneixem com "inflammatory".

L'estudi del microbioma intestinal ens ha portat a poder avaluar el seu paper en la recuperació dels limfòcits CD4 en els pacients en tractament antiretroviral. La correlació entre xifres baixes de CD4 i poca diversitat i riquesa de la microbiota, en la infecció pel VIH (47), ha fet que endeguem estudis per veure el rol dels probiòtics en la normalització del resposta immunitària amb la teràpia antiretroviral.

El coneixement de que una major riquesa i diversitat del microbioma intestinal i de que la presència de certs bacteris, com el *Bifidobacterium lungo* (48), són responsables de una major eficàcia de les immunoteràpies en el càncer, ens va fer especular que en el que feia referència a les vacunes podria ocórrer quelcom semblant. Podria ser que a mes riquesa i diversitat del microbioma intestinal aconseguíssim una resposta més immunogènica a la vacuna terapèutica contra el VIH. A tal fi hem començat també estudis en models murins per esbrinar si un consorci de bacteris molt beneficiós (antiinflamatori) podria tenir impacte en millorar la resposta CD8 a les vacunes terapèutiques contra la sida.

Canviant de planeta i anant al de les vacunes permeteu-me que us digui amb orgull, que disposem del model patentat per en

Julià Blanco i en Jorge Carrillo de l'IrsiCaixa, basat en el disseny VLPs (*virus-like particles*). Aquesta vacuna ens està permetent desenvolupar línies de recerca molt prometedores. Actualment treballem en la seva aplicació preventiva i terapèutica a un ampli camp de malalties infeccioses i de tumors. La modificació del virus de la sida, eliminant el nucli i per tant la seva capacitat infectiva, però no la seva capacitat immunogènica, dona lloc a un tipus de VLPs. Les VLPs són aparentment una partícula viral (pseudovirus) i per tant les cèl·lules dendrítiques les capturen, processen i presenten als limfòcits T (MHC I i II) generant immunitat humoral i cel·lular. El que ells han aportat, amb la seva patent, es un augment 100 vegades més gran d'antigen a la superfície de les VLPs i per tant una major resposta immunogènica a la que ja s'aconseguia amb les VLPs clàssiques. (*Aquesta és la referència de la nostre patent: Virus like particles with high density coating for the production of neutralizing antibodies. Luis Manuel Molinos Albert; Jorge Carrillo; Julià Blanco. IrsiCaixa. Patent application: EP1638234.4*).

M'agrada explicar-ho dient que les VLPs que hem dissenyat ensenyen 100 vegades més la fotografia del virus que el nostre sistema immunitari ha de reconèixer i destruir. Això mateix aconseguirem amb els neoantígens de diferents tipus de tumors. Esperem poder fer vacunes terapèutiques contra el càncer. Acabem de començar la prova de concepte en el model murí per melanoma. Aquí es demostra quan important és la col·laboració entre diferents grups per aconseguir sinergies que beneficien a tothom. El desenvolupament de les vacunes contra el càncer l'estem fent en estreta col·laboració amb l'equip del Dr. Josep Taberner i el Barcelona Supercomputing Center (BSC) d'en Mateo Valero.

Per acabar he escollit un altre planeta que també representa un excel·lent exemple de com podem fer arribar la recerca sobre una malaltia, aparentment tant concreta com la sida, a tota la societat. Vull mencionar a l'equip d'en Xavier Martínez-Picado. En Xavier i la Nuria Izquierdo, investigadora sènior del seu equip, han aconseguit descriure com es dissemina el VIH per tot l'organisme. Estava clar que era a través de les cèl·lules dendrítiques però no se

sabia com succeïa que aquestes capturaven el VIH. En Xavier i la Nuria, varen trobar que hi havia un receptor, conegut com Siglect-1, en la superfície de les dendrítiques, que s'unia als gangliòsids de l'embolcall del VIH i això permetia capturar el virus per la cèl·lula dendrítica. Es conegut que aquestes cèl·lules capturen, en unes vesícules, el VIH i sense patir cap dany, el transporten cap al teixit limfoide a on l'alliberen. Un cop esbrinat aquest mecanisme es va pensar que potser podrien construir-se nanopartícules que en el seu exterior tinguessin els gangliòsids i que per tant poguessin ser capturades tal com succeeix amb el VIH. Això podria fer servir les dendrítiques com a transportadores de nano vehicles que en el seu interior tinguessin diferents substàncies. Si hi posem vacunes contra el VIH o fàrmacs re-activadors de la latència viral en els reservoris, obtindrem una major eficàcia. També podem incloure, dintre de les nanopartícules, citostàtics i aleshores aconseguirem amb menor quantitat i per tant menor toxicitat, molta més eficàcia (49-62). També podríem emprar bloquejadors d'aquesta unió siglect-1 amb els gangliòsids per evitar la infectivitat d'altres virus. Curiosament, el virus de l'Ebola té una coberta rica amb gangliòsids. L'equip del Xavier Martínez-Picado ha produït un anticòs que inhibeix la captura del virus que causa aquesta terrible malaltia que és l'Ebola. Els virus muten i podria ser que les vacunes en desenvolupament contra aquesta malaltia no cobrissin totes les variants virals que van apareixent, en canvi un anticòs que inhibeixi la unió siglect-1 i gangliòsids, funcionaria davant de totes les variants. Així doncs podríem disposar d'un tractament preventiu ideal pel personal sanitari o militar que treballa en zones endèmiques d'Ebola.

Consideracions finals

En resum voldria dir que durant els 38 anys que porto lluitant contra aquesta malaltia he volgut sempre prioritzar al malalt com l'objectiu més important i aconseguir els millors esquemes terapèutics associats a la major eficàcia, menor toxicitat i òptima qualitat de vida. Un cop es va assolir la cronificació de la malaltia

a partir del 1996 el meu objectiu va ser aconseguir un laboratori de recerca molt potent que permetés avançar cap a la curació de la sida en els ja infectats però també avançar cap a la prevenció de la infecció. Tinc el privilegi de poder dir que he tingut sort i he pogut creat un gran equip de persones que s'apassionen per la recerca tant a nivell clínic com a nivell de recerca bàsica.

En el 1981 quan aquesta terrible pandèmia, la més greu que ha afectat la humanitat a nivell contemporani, debutava i tenia una mortalitat de prop el 100% al cap de 2 anys del diagnòstic, mai hagués pensat que veuria com es convertia en una malaltia crònica. De fet ara, si el diagnòstic després de la infecció es precoç, l'esperança de vida es normal. Fins i tot hi ha qui diu que, degut als controls periòdics que segueixen aquests malalts, es pot fer prevenció de moltes malalties i per tant podrien inclús viure més. Mai tampoc hagués imaginat que hauria endegat un laboratori de recerca en un hospital que tot just acabava d'obrir. A Catalunya no hi havia cap laboratori de recerca en retrovirologia. Gràcies com he dit l'inici, i he anat repetint varis cops, a la Obra Social de la Caixa i a la Generalitat de Catalunya es va crear l'IrsiCaixa. A part de la recerca que vàrem iniciar el 1993, la creació del nostre laboratori va tenir un efecte estimulador de competitivitat científica, sempre dintre de la bona col·laboració, i va animar a molts altres grups, arreu de Catalunya i de l'Estat Espanyol, a centrar-se en la recerca sobre la sida. Es van constituir xarxes multicèntriques molt potents i en el 2006, com he dit abans, amb en Josep Ma Gatell, de l'Hospital Clínic, vàrem constituir l'HIVACAT, un projecte conjunt per avançar en el desenvolupament de la vacuna contra la sida. Durant el període 2008-2014, amb l'ajut d'Esteve, es va poder dinamitzar moltíssim la recerca de la vacuna contra el VIH. Vull mencionar també a un pacient de nom Rafael i a la Fundació Gloria Soler (Sr Josep Suñol), que varen permetre, amb la seva important aportació, continuar el projecte de la vacuna fins arribar a constituir la "spin-off" que porta el nom d'AELIX Therapeutics.

La col·laboració establerta amb les ONGs i essencialment vull destacar a Ferran Pujol i Michael Meulbroek de Projecte dels

Noms (Hispanosida), ha estat crucial al llarg de dècades per crear un model de cooperació ciència-societat únic, que ha contribuït a avançar molt més ràpid cap el control de la malaltia. Hem incorporat als pacients als grups de treball en recerca, per tal de fer-los participants dels nostres reptes i d'escoltar les seves necessitats, perquè ajudessin a conformar un model de recerca molt més a prop del que realment necessitàvem cercar.

L'IrsiCaixa ha crescut molt. Vàrem començar essent 5 i ara som més de 100 persones i si comptem al Servei d'Infeccioses, som més de 150 persones que cada dia treballem amb entusiasme per trobar solució als reptes que ens posa aquesta malaltia i totes les que hi estan relacionades.

L'IrsiCaixa va ser un dels centres més importants en la creació de noves empreses o start-ups durant el període 2015-18 a Catalunya. Aquest fet, juntament amb l'alt grau de producció científica assolit, que ens col·loca, en els darrers anys, en la primera posició a tot l'Estat Espanyol, fa que puguem estar molt contents de la feina feta. Queda molt encara. Una vacuna preventiva no serà factible per a tothom fins probablement el 2035, també la curació de la malaltia trigarà anys tot i que hi haurà avenços encoratjadors en els propers 5-10 anys. Cal fer arribar els avenços a on encara moren cada any prop d'1 milió de persones i se'n infecten prop de 2 milions, i això es el Continent Africà. El poder fer recerca en totes les malalties relacionades que he resumit en el Sistema Solar, fa que continuadament s'obrin nous reptes i es necessitin per tant mes recursos per poder aconseguir les proves de concepte de que avancem correctament. Per sort, tinc un equip jove, molt il·lusionat, format en els millors laboratoris del món, reconeguts entre els experts amb mes prestigi, que ben segur sabran continuar el projecte de recerca endegat fa més de 25 anys.

Vull agrair de manera molt especial, ara que mirem cap el futur de la nostre recerca sobre la sida i les malalties relacionades, la molt important contribució feta per els laboratoris Grifols. El seu ajut, iniciat el 2018, ens permetrà avançar moltíssim. Podrem

desenvolupar la nostre “pipeline” mes prometedora de manera molt competitiva amb els millors centres de recerca del món.

El Sistema Solar que he descrit breument ens dona idea de quant important es per la societat el poder fer una recerca potent en biomedicina. En qualsevol malaltia, si es pot dur a terme una investigació capdavantera sobre la mateixa, ben segur que tard o d’hora, aquesta, permetrà avançar amb molts camps que progressivament connectaran, a modo de xarxa molt complexa i profitosa, amb un gran nombre de malalties.

S’han de cercar sempre sinergies entre els diferents grups d’investigació. Això permet avançar mes ràpidament i evitar malmetre recursos i duplicar estudis. A Catalunya hi ha molt talent investigador en tot l’ampli ventall de la recerca biomèdica. Cal que el govern català faci un gran esforç per poder dotar de més recursos a tots els centres de recerca qualificats. La inversió en aquest camp ajudarà molt a mig termini a sortir de la crisi econòmica. Permetrà crear llocs de treball, patents, empreses i convertir encara més a Catalunya com un “*hub*” i referent mundial de la recerca en biomedicina.

Cal urgentment una llei de mecenatge, com tenen a França i Holanda, a on les donacions desgraven molt i per tant s’afavoreix l’ajut a la recerca des de la societat.

Cal que les persones entenguin que s’ha de contribuir a la recerca, que tothom que triomfa te la obligació moral de retornar a la societat el que aquesta li ha permès crear. Una manera de fer-ho es ajudar a la investigació dins del camp de la Salut. Això s’hauria d’inculcar a totes les escoles del país. Si tots hi contribuïm ben segur tindrem un món millor.

He dit.

Referències

1. Clotet B, Guardia J, Pigrau C, Lience E, Murcia C, Pujol R, Bacardí R. Incidence and clinical significance of anti-ENA antibodies in systemic lupus erythematosus. Estimation by counterimmunoelectrophoresis. *Scand J Rheumatol.* 1984;13(1):15-20.
2. Vilaseca J, Arnau JM, Bacardi R, et al. **Kaposi's sarcoma and toxoplasma gondii** brain abscess in a Spanish homosexual. *Lancet.* 1982 Mar 6;1(8271):572.
1. A. Lazzarin, B. Clotet, D. Cooper, J, et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med.* 2003 May 29;348(22):2186-95
2. Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet.* 2007 Apr 7;369(9568):1169-78.
3. Martinez-Picado J, Negredo E, Ruiz L, et al. Alternation of antiretroviral drug regimens for HIV infection. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003 Jul 15;139(2):81-9.
4. Clotet B, Raffi F, Cooper D, et al. Clinical management of treatment-experienced, HIV-infected patients with the fusion inhibitor enfuvirtide: consensus recommendations. *AIDS.* 2004 May 21;18(8):1137-46.
5. Negredo E, Moltó J, Burger D, et al. Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-sparing approach in antiretroviral-experienced patients (NEKA study). *Jacquir Immune Defic Syndr.* 2005 Jan 1;38(1):47-52.
6. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients

- at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug reSistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet*. 2006 Aug 5;368(9534):466-75
7. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007 Jul 7;370(9581):39-48.
 8. Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):355-65
 9. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):339-54
 10. Fätkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A. Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008 Oct 2;359(14):1442-55.
 11. Saag M, Goodrich J, Fätkenheuer G. A double-blind, placebo-controlled trial of maraviroc in treatment-experienced patients infected with non-R5 HIV-1. *J Infect Dis*. 2009 Jun 1;199(11):1638-47
 12. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011 Jul 16;378(9787):229-37
 13. Molina JM, Lamarca A, Andrade-Villanueva J. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2012 Jan;12(1):27-35.
 14. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies:

- final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2013 Jul;13(7):587-96
15. Eron JJ, Clotet B, Durant J, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis.* 2013 Mar 1;207(5):740-8
 16. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015 Aug 27;373(9):795-807
 17. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HJ, et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017 Sep 23;390(10101):1499-1510.
 18. Eron JJ, Orkin C, Gallant J, et al. A week-48 randomized phase-3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients. *AIDS.* 2018 Jul 17;32(11):1431-1442
 19. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet.* 2018 Mar 3;391(10123):839-849
 20. Orkin C, Molina JM, Negredo E, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2018 Jan;5(1):e23-e34.
 21. Clotet B, Ruiz L, Ibañez A. Long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1995 Jun 15;332(24):1646-7
 22. Shapiro, S (2011). «HIV Sequence Compendium 2011». <http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/COMPENDIUM/2011compendium.html>.

23. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)». *Science*. 1983 May 20;220(4599):868-71
24. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986 Jul 18;233(4761):343-6
25. Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. *Science*. 2000 Jan 28;287(5453):607-14
26. Tebit DM1, Arts EJ .Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease. *Lancet Infect Dis*. 2011 Jan;11(1):45-56
27. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, et al. The early spread and epidemic Ignition of HIV-1 in human population. *Science*. 2014 Oct 3;346(6205):56-61. Origins: Kinshasa 1920 (Rep Dem Congo)
28. MMWR June 5. Pneumocystis Pneumonia-Los Angeles. July 4. Kaposi's Sarcoma and PCP among homosexual men in New York City and California. 1981
29. Blankson JN, Persaud D, Siliciano RF. The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection. *Annu Rev Med*. 2002;53:557-93.
30. Ostertag W, Roesler G, Krieg CJ, et al. Induction of endogenous virus and of thymidine kinase by bromodeoxyuridine in cell cultures transformed by Friend virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974 Dec;71(12):4980-5
31. Broder S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. *Antiviral Res*. 2010 Jan;85(1):1-18
32. Wyatt R1, Sodroski J. The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens. *Science*. 1998 Jun 19;280(5371):1884-8
33. Belshe RB, Graham BS, Keefer MC, et al. Neutralizing antibodies to HIV-1 in seronegative volunteers immunized with recombinant gp120 from the MN strain of HIV-1. NIAID AIDS Vaccine Clinical Trials Network. *JAMA*. 1994 Aug 10;272(6):475-80.

34. Kiepiela P, Ngumbela K, Thobakgale C, et al. CD8+ T-cell responses to different HIV proteins have discordant associations with viral load. *Nat Med.* 2007 Jan;13(1):46-53
35. Pantaleo G. HIV-1 T-cell vaccines: evaluating the next step. *Lancet Infect Dis.* 2008 Feb;8(2):82-3
36. Alter GI, Moody MA. The humoral response to HIV-1: new insights, renewed focus». *J Infect Dis.* 2010 Oct 15;202 Suppl 2:S315-22
37. Koff WC .HIV vaccine development: challenges and opportunities towards solving the HIV vaccine-neutralizing antibody problem. *Vaccine.* 2012 Jun 19;30(29):4310-5
38. Balazs AB, Chen J, Hong CM, et al. Antibody-based protection against HIV infection by vectored immunoprophylaxis. *Nature.* 2011 Nov 30;481(7379):81-4
39. Klausner RD, Fauci AS, Corey L, et al. **Medicine.** The need for a global HIV vaccine enterprise. *Science.* 2003 Jun 27;300(5628):2036-9
40. International AIDS Society Scientific Working Group on HIV Cure, Deeks SG, Autran B, et al. Towards an HIV cure: a global scientific strategy. *Nat Rev Immunol.* 2012 Jul 20;12(8):607-14
41. Mothe B, Hu X, Llano A, Rosati M, et al. A human immune data-informed vaccine concept elicits strong and broad T-cell specificities associated with HIV-1 control in mice and macaques. *J Transl Med.* 2015 Feb 15;13:60.
42. Mothe B, Llano A, Ibarondo J, Daniels M, et al. Definition of the viral targets of protective HIV-1-specific T cell responses. *J Transl Med.* 2011 Dec 7;9(1):208.
43. Bar-On Y, Gruell H, Schoofs T, et al. Safety and antiviral activity of combination HIV-1 broadly neutralizing antibodies in viremic individuals. *Nat Med.* 2018 Sep 26
44. Mendoza P, Gruell H, Nogueira L, et al. Combination therapy with anti-HIV-1 antibodies maintains viral suppression. *Nature.* 2018 Sep;561(7724):479-484.

45. Guillen Y, Noguera Jm, Rivera J, et al. Low nadir CD4+ T-cell counts predict gut dysbiosis in HIV-1 infection. *Mucosal Immunol.* 2018 Aug 31.
46. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science.* 2018 Jan 5;359(6371):91-97
47. Izquierdo-Useros N, Blanco J, Erkizia I, et al. Maturation of blood-derived dendritic cells enhances human immunodeficiency virus type 1 capture and transmission. *J Virol.* 2007 Jul;81(14):7559-70.
48. Izquierdo-Useros N, Naranjo-Gómez M, Archer J, et al. Capture and transfer of HIV-1 particles by mature dendritic cells converges with the exosome-dissemination pathway. *Blood.* 2009 Mar 19;113(12):2732-41
49. Izquierdo-Useros N, Naranjo-Gómez M, Erkizia I, et al. HIV and mature dendritic cells: Trojan exosomes riding the Trojan horse?. *PLoS Pathog.* 2010 Mar 26;6(3):e1000740.
50. Izquierdo-Useros N, Puertas MC, Borràs FE, et al. Exosomes and retroviruses: the chicken or the egg? *Cell Microbiol.* 2011 13: 10-17.
51. Izquierdo-Useros N, Esteban O, Rodriguez-Plata MT, et al. Dynamic Imaging of Cell-Free and Cell-Associated Viral Capture in Mature Dendritic Cells. *Traffic.* 2011 Dec;12(12):1702-13.
52. Izquierdo-Useros N, Lorizate M, Contreras F-X, et al. Sialyllactose in Viral Membrane Gangliosides Is a Novel Molecular Recognition Pattern for Mature Dendritic Cell Capture of HIV-1. *PLoS Biol.* 2012;10(4):e1001315.
53. Izquierdo-Useros N, Lorizate M, Puertas MC, et al. Siglec-1 Is a Novel Dendritic Cell Receptor That Mediates HIV-1 Trans-Infection Through Recognition of Viral Membrane Gangliosides. *PLoS Biol.* 2012;10(12):e1001448
54. Rodriguez-Plata MT, Urrutia A, Cardinaud S, et al. HIV-1 Capture and Antigen Presentation by Dendritic Cells: Enhanced Viral Capture Does Not Correlate with Better T Cell Activation. *The Journal of Immunology.* 2012 188: 6036-6045.

55. Rodriguez-Plata MT, Puigdomènech I, Izquierdo-Useros N, et al. The infectious synapse formed between mature dendritic cells and CD4⁺ T cells is independent of the presence of the HIV-1 envelope glycoprotein. *Retrovirology*. 2013 Apr 16;10:42
56. Izquierdo-Useros N, Lorizate M, McLaren PJ, et al. HIV-1 capture and transmission by dendritic cells: the role of viral glycolipids and the cellular receptor Siglec-1. *PLoS Pathog*. 2014 Jul 17;10(7):e1004146
57. Pino M, Erkizia I, Benet S, et al. HIV-1 immune activation induces Siglec-1 expression and enhances viral trans-infection in blood and tissue myeloid cells. *Retrovirology*. 2015 May 7;12:37
58. Erikson E, Wratil PR, Frank M, et al. Mouse Siglec-1 Mediates trans-Infection of Surface-bound Murine Leukemia Virus in a Sialic Acid N-Acyl Side Chain-dependent Manner. *J Biol Chem*. 2015 Nov 6;290(45):27345-59
59. Martinez-Picado J, McLaren PJ, Erkizia I, et al. Identification of Siglec-1 null individuals infected with HIV-1. *Nat Commun*. 2016 Aug 11;7:12412
60. Martinez-Picado J, McLaren PJ, Telenti A, et al. Retroviruses As Myeloid Cell Riders: What Natural Human Siglec-1 “Knockouts” Tell Us About Pathogenesis. *Front Immunol*. 2017 Nov 21;8:1593.

Discurs de resposta de l'Acadèmic Numerari

Màrius Foz i Sala

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

Les meves primeres paraules han de ser d'agraïment a la Junta de Govern de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya per haver-me concedit l'honor d'encarregar-me aquest discurs de resposta a l'Acadèmic Electe Bonaventura Clotet i Sala.

Per a mi fer aquest discurs no és només un honor sinó també una extraordinària satisfacció personal per les fecundes relacions personals, professionals i científiques que vaig tenir durant molts anys amb el nou Acadèmic Numerari al Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona. L'hospital es va inaugurar el 14 d'abril de 1983, després de superar múltiples dificultats, i el mateix any es descobria el virus de la immunodeficiència humana (VIH), que era el causant de la terrible pandèmia que feia poc que havia començat a estendre's entre nosaltres.

Bonaventura Clotet havia guanyat, després d'un excel·lent concurs, una de les places de metge adjunt del Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona que havien estat convocades abans de la inauguració de l'hospital. Poc després, la planta de Medicina Interna es va anar omplint de persones joves afectades de malalties infeccioses greus i inhabituals (toxoplasmosi, criptococosi, infeccions per citomegalovirus...) o

neoplàsies infreqüents (sarcoma de Kaposi, limfoma cerebral...), causades per un greu dèficit immunitari. Es tractava de l'inici d'una devastadora epidèmia d'una nova malaltia: la sida, la síndrome de la immunodeficiència adquirida...

L'escenari al que es va haver d'afrontar el nostre hospital, i especialment el Servei de Medicina Interna a partir de l'any 1983 va ser molt difícil. A més del pèssim pronòstic de la sida perquè gairebé tots els malalts morien en un termini d'un o dos anys, la gran majoria d'ells pertanyien a col·lectius molt marginats per la pobresa, per l'addicció a l'heroïna intravenosa i a altres drogues, i també, per freqüents problemes de delinqüència. Per tots aquests motius és comprensible que alguns facultatius de l'hospital es sentissin poc inclinats a dedicar la major part del seu temps a tractar i cuidar aquests malalts. Entre els metges que van acceptar el repte que plantejava el virus de la immunodeficiència humana des de tots els punts de vista (prevenció, atenció mèdica i integral del pacient, recerca) va destacar el Dr. Clotet pel seu entusiasme i especial dedicació. Aquestes característiques personals van fer que ben aviat es guanyés el dret i la responsabilitat de liderar la Unitat de sida de l'Hospital que va ser pionera al nostre país. La primera iniciativa va ser crear un hospital de dia multidisciplinari format, entre altres professionals, per internistes, psicòlegs, psiquiatres, oftalmòlegs, oncòlegs i dermatòlegs. L'hospital de dia que va tenir tot el suport del Servei de Medicina Interna i de la resta de l'hospital va permetre donar una atenció integral al malalt de sida des del moment del seu diagnòstic.

L'any 1992 Bonaventura Clotet va crear la Fundació "Lluita contra la sida" i en va assumir la presidència, i l'any 1993 amb un ajut de l'Obra Social La Caixa es va crear un petit laboratori que va potenciar la recerca i que va ser la llavor que va permetre crear l'any 1995 la Fundació IrsiCaixa i un gran laboratori de recerca del que l'any 1996 el Dr. Clotet en va ser nomenat director, i que va representar un canvi qualitatiu i quantitatiu de la recerca sobre la sida en l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

El decurs de la trajectòria del Dr. Bonaventura Clotet en el transcurs dels 36 anys des de la seva incorporació com a metge adjunt del Servei de Medicina Interna de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol fins a l'actualitat ha estat realment excepcional i ha excel·lit en tres diferents àrees que en el seu cas han conduït a uns resultats extraordinàriament brillants. La primera àrea en la que sempre ha destacat el recipiendari és la seva vocació de metge internista, dedicat especialment a la SIDA i a afeccions relacionades, activitat a la que mai ha volgut renunciar, malgrat la creixent demanda de temps de les altres responsabilitats. La segona àrea de dedicació està relacionada amb l'atenció clínica i posteriorment investigadora sobre totes les alteracions orgàniques vinculades a la infecció pel VIH. Aquesta inquietud per conèixer millor el problema i avançar en la seva comprensió i possibles vies de tractament ha desplegat el gran creixement dels grups de recerca incorporats als laboratoris de recerca de la Fundació IrsiCaixa. Finalment, la tercera àrea de forçosa dedicació del Dr. Bonaventura Clotet ha estat la relacionada amb el finançament, tasca molt difícil i complexa, en la que l'habilitat, dedicació i constància del recipiendari han permès que s'hagin aconseguit brillants resultats.

El *currículum vitae* del recipiendari i del seu grup des de 1983 fins a l'actualitat és realment excepcional. És autor de més de 900 articles en revistes internacionals i nacionals amb un *impact factor* superior a 5000 i un índex H de 95. És autor de més de 50 capítols en llibres i ha dirigit 25 tesis doctorals. La seva presència en congressos internacionals ha estat incessant havent presentat més de 500 comunicacions i havent format part de comitès organitzadors i comitès científics de nombrosos *workshops* i congressos internacionals sobre el virus de la immunodeficiència humana i l'hepatitis.

En l'actualitat l'equip que lidera el Dr. Clotet està format per 150 persones que treballen a la clínica i al laboratori. Les seves activitats estan centrades en el VIH, en les anomalies del sistema immunitari i les malalties infeccioses relacionades, en el càncer, en el virus del papil·loma, en la metagenòmica, en l'hepatitis i l'esteatohepatitis no alcohòlica (NASH), i en l'envelliment. Entre les activitats nuclears

del grup cal mencionar dues *spin-offs* d'IrsiCaixa, actualment actives, creades i liderades pel Dr. Clotet, la primera, sumant esforços amb el grup liderat pel Dr. Josep M^a Gatell, dedicada al desenvolupament d'una vacuna terapèutica per a pacients infectats pel VIH, i la segona dedicada a poder desenvolupar una immunoglobulina per a curar i prevenir la infecció pel VIH.

Entre els múltiples premis i nomenaments amb que ha estat distingit el Dr. Bonaventura Clotet per la seva brillant trajectòria científica només em limitaré a citar la Medalla Josep Trueta al Mèrit Sanitari, concedida per la Generalitat de Catalunya (2012), el nomenament d'Acadèmic corresponent per elecció de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya (2015), el nomenament de Membre numerari de l'Institut d'Estudis Catalans (Secció de Ciències Biològiques, 2015) i la concessió de la Creu de St. Jordi per part de la Generalitat de Catalunya per ser un dels investigadors sobre el VIH més reconeguts internacionalment (2016).

Em pertoca ara comentar breument l'excel·lent discurs d'ingrés que acaba de llegir el recipiendari Dr. Bonaventura Clotet i Sala. El discurs conté dos parts molt diferenciades i la primera d'elles està dedicada a exposar amb molta profunditat i detall els diversos aspectes relacionats amb la infecció pels virus de la immunodeficiència humana i la gravíssima pandèmia que ha produït, l'origen de la infecció entre els simis africans, el contagi als humans, les vies de difusió i expansió de la pandèmia, la història natural de la malaltia sense tractament i l'evolució de la terapèutica des de la introducció de l'azidotimidina (1987) fins a l'actualitat. La brillant exposició del Dr. Clotet s'enriqueix amb la inclusió de dades molt completes sobre la situació de la SIDA al món (2018), i a Espanya i Catalunya (2017), i també amb l'anàlisi profunda i detallada de tots els problemes que encara planteja l'epidèmia de SIDA en tot el món.

La primera part del discurs del Dr. Clotet finalitza amb un apartat que té un títol molt suggestiu: "L'eradicació. El gran repte pendent". Desitjo fer-ne un breu comentari.

El somni i la lluita per aconseguir que aquest gran projecte de l'eradicació del VIH es converteixi en el futur en una feliç realitat es basa en dues complexes i diferents iniciatives de recerca del grup que lidera el Dr. Clotet. La primera d'elles va néixer fa 10 anys amb la creació, junt amb el Dr. Josep Maria Gatell, del projecte del desenvolupament de la vacuna a Catalunya (HIVACAT). Un prolongat període d'investigació experimental va permetre crear una *spin-off* de l'irsicaixa amb el nom AELIX que ha aconseguit que dintre de poc temps es posi en marxa un estudi clínic molt innovador en persones infectades pel VIH, combinant una vacuna amb un fàrmac reactivador de la latència viral.

Un altre innovador abordatge de recerca en l'ambiciós projecte d'eradicació ha conduït al grup liderat pel Dr. Clotet a crear una altra *spin-off* amb el nom d'AlbaJuna Therapeutics. En aquest projecte es treballa amb anticossos monoclonals i immunoglobulines modificades que neutralitzen *in vitro* totes les variants virals provades. S'ha pogut demostrar que aquest anticòs protegeix el 100% dels ratolins tractats. El projecte està ara en la fase de programar un assaig en simis i després en humans.

És lògic que el recipiendari es senti orgullós dels resultats obtinguts fins ara i de les expectatives que s'albiren en aquesta recerca tan complexa amb la finalitat d'aconseguir l'eradicació del VIH. Això només ha estat possible pel constant suport de l'Obra social de la Caixa i de la Generalitat de Catalunya, i també per la gran qualitat humana i investigadora d'aquest excel·lent equip de recerca coordinat per Bonaventura Clotet.

La segona part del discurs d'ingrés del recipiendari descriu de forma resumida tota la recerca que realitza el grup en relació al virus de la immunodeficiència humana i el greu dèficit immunitari que produeix, les alteracions patològiques que se'n deriven i els seus complexos mecanismes de producció. L'imaginatiu esquema-resum d'aquestes relacions es presenta en forma d'un sistema solar en que el Sol està representat pel VIH més la gran disfunció del sistema immunitari que produeix, i els satèl·lits són els diversos aspectes

relacionats directament amb la SIDA i el seu tractament, altres temes també vinculats amb la SIDA, que tenen gran importància clínica independentment de la infecció pel VIH (càncer, patologia infecciosa, alteracions del microbioma).

Amb aquesta visió holística de la recerca sobre el VIH i sobre diversos aspectes relacionats amb la infecció, s'han anat integrant a IrsiCaixa excel·lents grups d'investigació, ajudats per l'estímul, el suport i l'orientació de Bonaventura Clotet. Amb aquesta creativa organització de la recerca que representa un imaginatiu model d'investigació translacional s'han pogut obtenir resultats importants i sorprenents. Com a exemples representatius citaré només dues línies de recerca. La primera es dona en les alteracions de la microbiota intestinal en els malalts de SIDA que retarden el tractament. En aquest cas l'alteració del teixit limfoide associat a l'intestí produeix una inflamació mantinguda que afavoreix la immunosenescència i l'envelliment accelerat i aquest fet ha promogut el desplegament d'estudis per comprovar el possible paper complementari dels probiòtics en la normalització de la reposta immunitària amb la teràpia antiretroviral. Un altre exemple del màxim interès és el disseny de vacuna VLP (*virus-like particles*) en que s'elimina el nucli del virus, conservant la seva capacitat immunogènica. S'ha aconseguit que aquestes partícules tinguin una capacitat antigènica 100 vegades superior, i en l'actualitat s'està treballant en la seva aplicació preventiva i terapèutica en un ampli camp de les malalties infeccioses i dels tumors.

En el final del seu discurs el recipiendari fa unes reflexions sobre la recerca a Catalunya que comparteixo plenament. S'han de potenciar sempre les sinergies entre els grups d'investigació que permetin avançar més ràpidament i evitin la duplicació d'estudis. Per altra part és molt important que per part del govern de l'Estat i de Catalunya hi hagi més sensibilitat i facilitació de recursos per a la recerca, i que es legisli una llei de mecenatge que afavoreixi l'ajut a la recerca des de la societat.

Després d'escoltar el brillant discurs d'ingrés, i finalitzat el de resposta, es fa evident el gran encert del Ple de la Reial Acadèmia de Catalunya de votar afirmativament l'ingrés com a nou membre numerari d'aquesta corporació del Dr. Bonaventura Clotet i Sala, i estic segur que aquest ingrés serà molt enriquidor per a la nostra institució. Prego, per tant, Excel·lentíssim Senyor President, que imposi al recipiendari la medalla que l'acreditarà com a nou membre Numerari de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya.

He dit. Moltes gràcies per la seva atenció.

