



# Hacia la erradicación del VIH/sida



FUNDACIÓN LUCHA  
CONTRA EL SIDA

IrsiCaixa

Institut de Recerca de la Sida



# ORÍGENES Del SIDA

# Sida, orígenes y evolución



## De los simios a los humanos

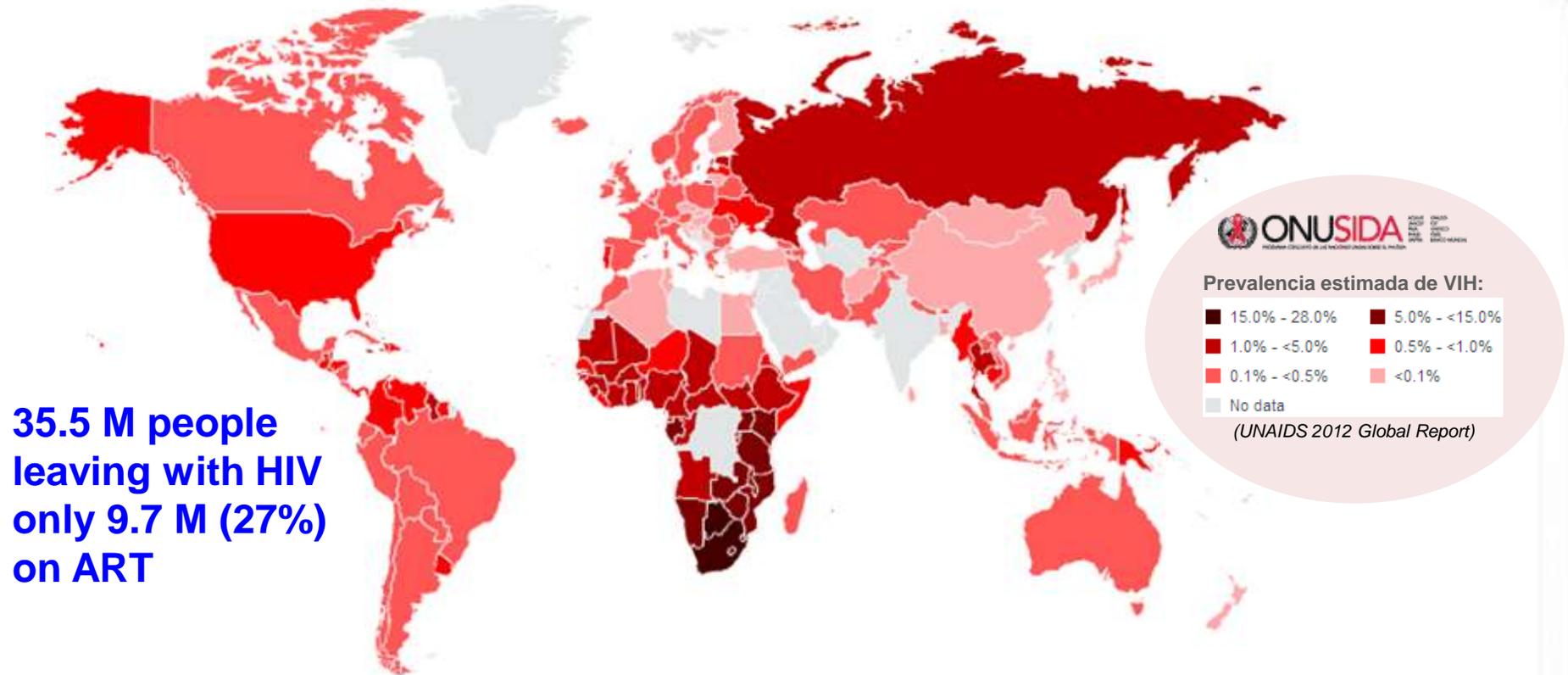
- **1921:** La historia empieza en los ríos **Sanaga** y **Congo**
- **Década de los 20:** Algunos **cazadores** se infectan
- El **virus de la inmunodeficiencia en simios (SIV)** llega a humanos a través de **cazadores** y **carniceros**
- El sexo por sí mismo no habría permitido la expansión:
  - crecimiento urbano
  - campañas de vacunación
  - barrios "rojos"
  - centros de donación de plasma
  - turismo sexual
- **Haitianos** van a trabajar a **Congo**
- **1966:** Un **haitiano** lleva la epidemia de VIH a Haití
- En **Haití**, centros de plasma de pago y el turismo sexual favorecen una **rápida expansión**



© Thomas Lersch via Wikimedia Commons



# VIH/sida, una pandemia que afecta a más de 34 millones de personas



Cada 10 segundos, se infecta una persona

2,5 millones de nuevas infecciones 2012

El mismo número de nuevas infecciones que hace 20 años

1,7 millones de muertes a causa del sida en 2012

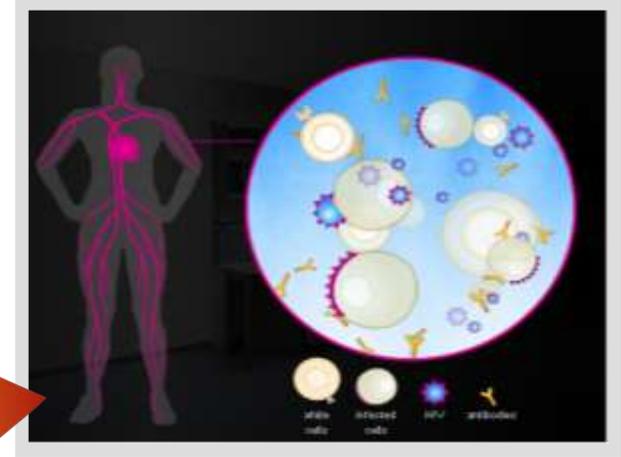
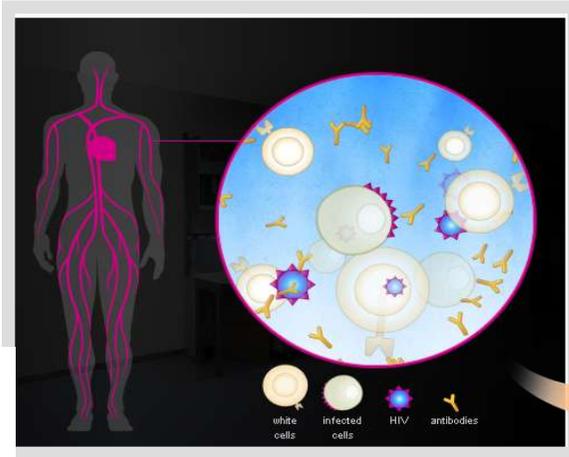
25 millones de muertes desde 1981

Cada día, más de 1.000 niños contraen el VIH

**El perfil del reciente infectado en el mundo es el de una mujer africana fiel a su marido**



# Los fármacos no curan, cronifican la enfermedad

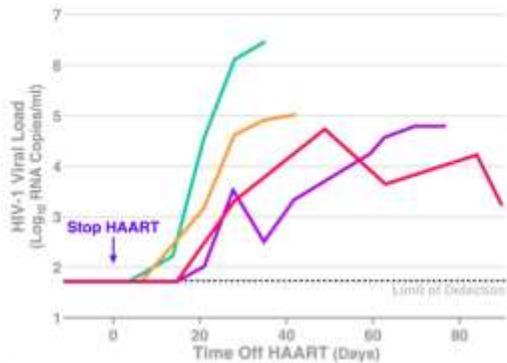
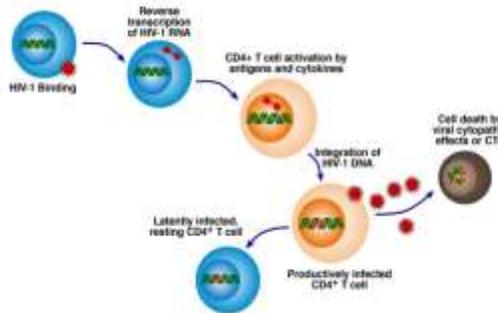


Con el **tratamiento**, hemos conseguido controlar el VIH.

Pero no se puede dejar la terapia, porque **el virus no ha desaparecido**: permanece dormido en unas células del sistema inmunitario y volvería a reproducirse.

Cronificar la enfermedad

## Life Cycle and Pathogenesis of HIV



# Programa de investigación para curar el VIH/sida 2014-16



FUNDACIÓN LUCHA  
CONTRA EL SIDA

IrsiCaixa

Institut de Recerca de la Sida



Obra Social "la Caixa"



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

# Programa de investigación para curar el VIH/sida (2014-16)

**3 líneas de investigación** para conseguir **erradicar el VIH** de las personas infectadas para que puedan dejar el tratamiento.

Para ello se precisa de:



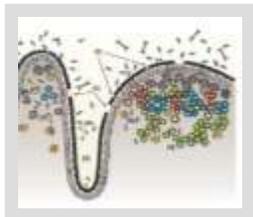
## 1 Nuevo fármaco

Fármacos que “**despierten**” al **virus** que está en **fase latente** dentro de las células (reservorio viral) para poder eliminarlo



## 2 Vacuna terapéutica

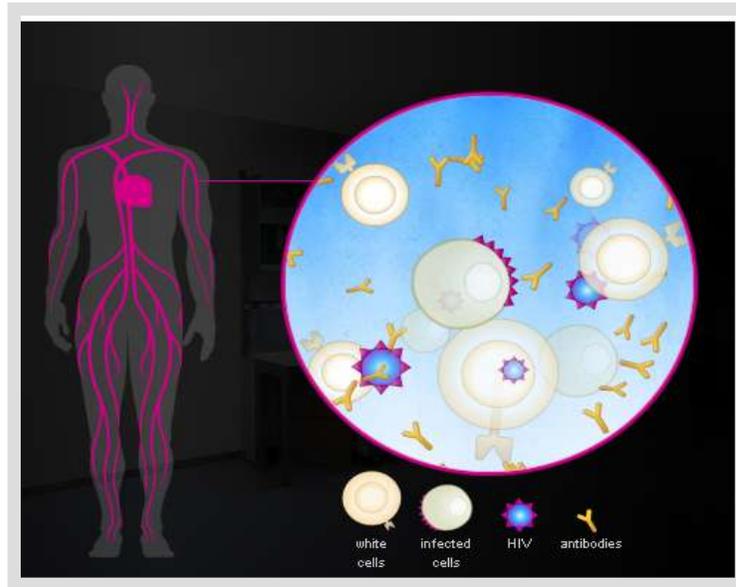
La vacuna terapéutica servirá para **erradicar el VIH** y así curar a los pacientes infectados



## 3 Metagenómica

Mejora del **sistema inmunitario** modificando la **flora intestinal** (microbioma). También relacionado con el **envejecimiento**

# 1 Investigación de un fármaco que “despierte” al VIH



Continúa habiendo **mínimas cantidades de virus** en sangre.

**IrsiCaixa ha descubierto...** que el VIH late bajo los fármacos y cómo se propaga por las células del sistema inmunitario.



**LA VANGUARDIA**



# 1 Investigación de un fármaco que “despierte” al VIH



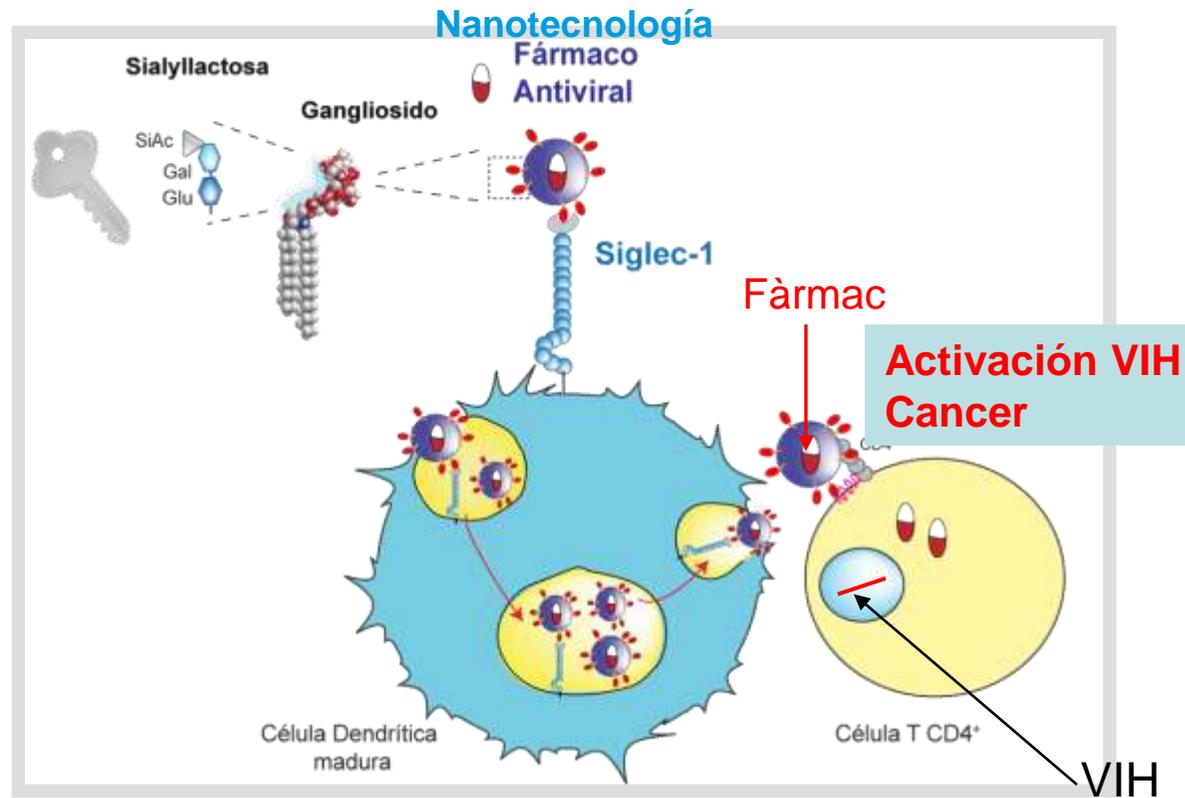
*The Economist*, July 17, 2011

Los pacientes aún tienen el **VIH escondido** en sus células y por eso no conseguimos curarlos.

## **IrsiCaixa ha descubierto...**

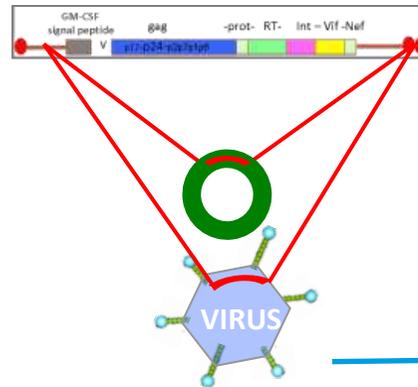
otra estrategia que podría permitir también utilizar esta vía de entrada para “**despertar**” las células en estado latente.

# 1 Investigación de un fármaco que “despierte” al VIH



- Dirigir los fármacos hasta los reservorios
- Activación virus dormido
- También de utilidad para el tratamiento de ciertos cánceres

## 2 Investigación de la vacuna del VIH



**Immunógenos**  
*(componente activo)*

**Vectores**  
*(vehículos)*

### **Candidato a Vacuna:** Preventiva & Terapéutica

Si “despertamos” al VIH necesitamos también activar el sistema inmunitario para que pueda destruir las células infectadas.

### **IrsiCaixa ha desarrollado...**

un **concepto totalmente nuevo de vacuna global** contra el VIH con uno de los resultados más prometedores en animales nunca antes observados.



## 2 Investigación de la vacuna del VIH



GMP stock



2010-2012

- Diseño de vacuna que es activa frente a la gran diversidad del VIH
- Vector de ADN y de virus MVA

2012

**Resultados muy prometedores en animales**

2013

Analizar la respuesta obtenida con distintas combinaciones vector-inmunógeno y nuevos adyuvantes\* en otros modelos animales

2013-2014

Producción de alta calidad (GMP) + toxicología

2014-2015

Estudio de primera **prueba de concepto en humanos (Fase I)**

## 2 Investigación de la vacuna del VIH

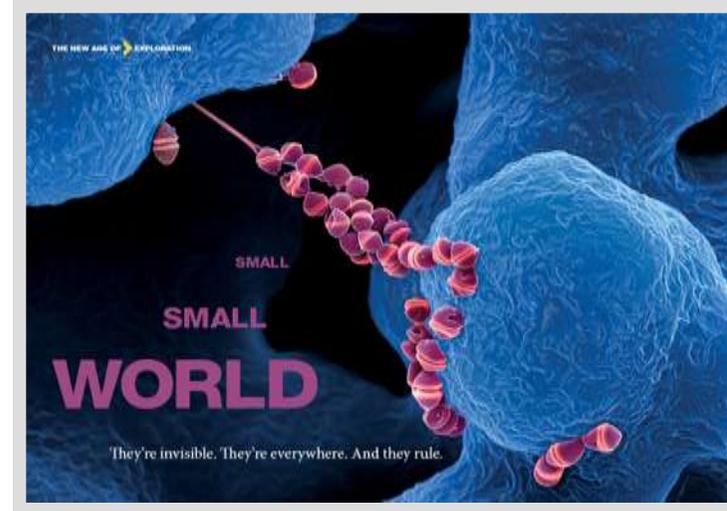
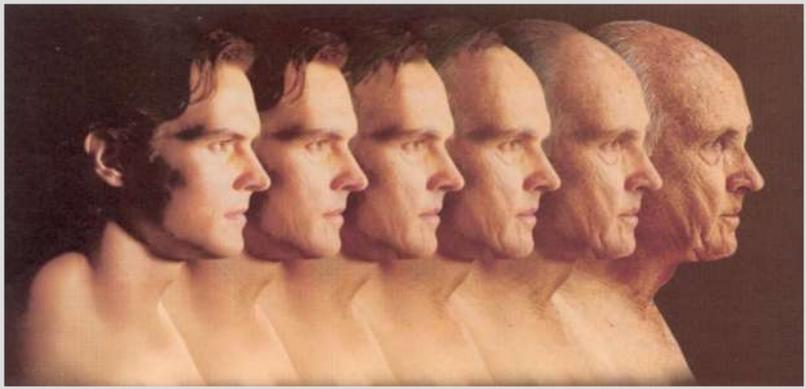
La **vacuna terapéutica** servirá para **erradicar el VIH** y así curar a los pacientes infectados.

- **Estamos muy cerca de encontrar la vacuna**
- **Nuestro candidato a vacuna es el más potente probado hasta ahora en animales de experimentación**
- De acuerdo con la regulación actual, necesitamos confirmar estos resultados en otro tipo de animales y luego proceder a elaboración GMP y estudio de toxicología para pasar a fase 1 en humanos
- **Todo esto se puede conseguir en 2 años**
- Nuestros resultados acelerarán la obtención de la vacuna del VIH tanto terapéutica como preventiva



2014-16

### 3 Investigación en metagenómica



**Pese a seguir una terapia,** el sistema inmunitario en el Sida está **siempre en alerta** (activado) y eso provoca que se **envejezca** de forma acelerada. Esta activación se debe a la translocación bacteriana relacionada con la flora intestinal y la destrucción por el VIH del sistema inmune del intestino.

#### **IrsiCaixa investiga**

cómo **frenar el envejecimiento** prematuro a través de la modificación de la **flora intestinal** (nuestro segundo genoma).

# The Intestinal Microbiota in HIV Infection

*a living model for  
ageing*

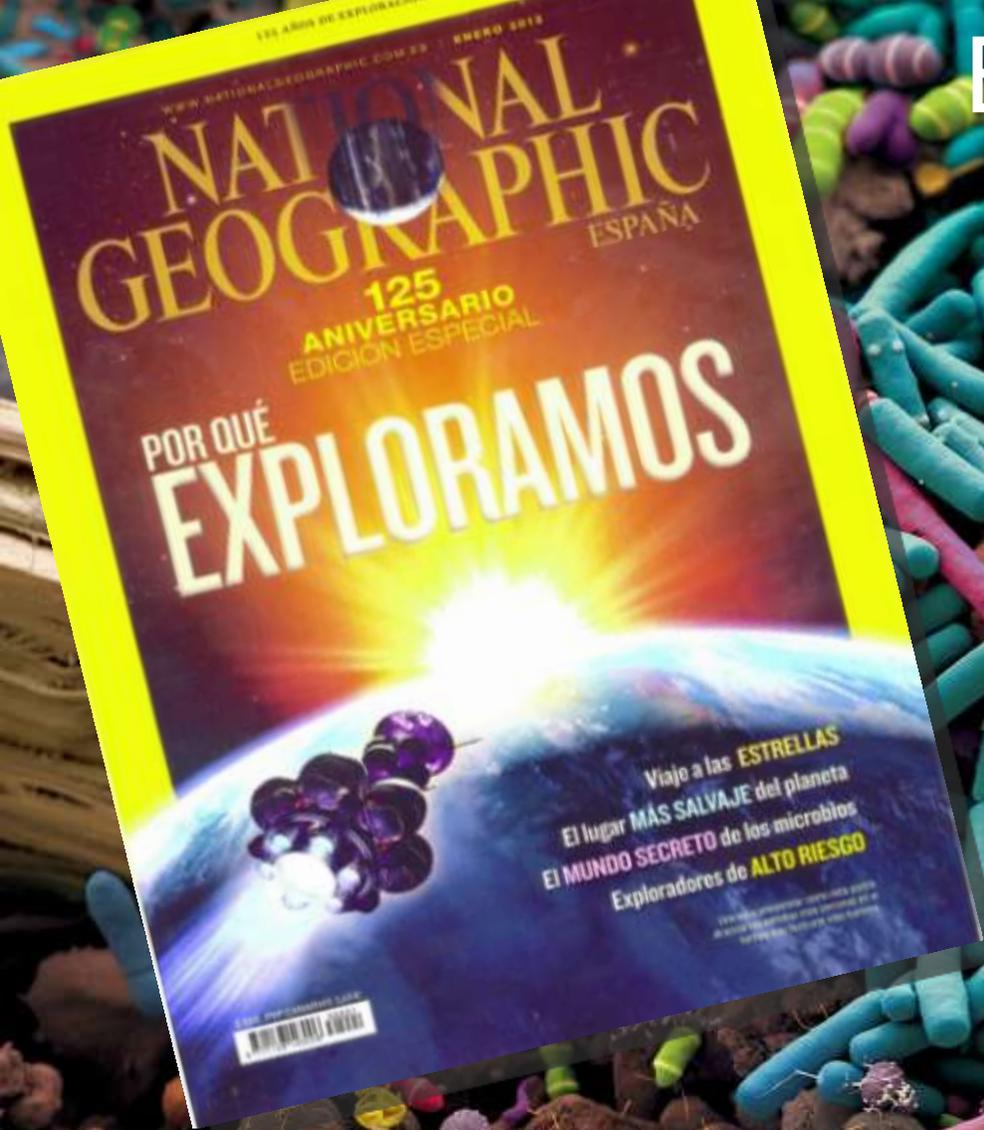
Roger Paredes, MD, PhD

Marc Noguera, PhD

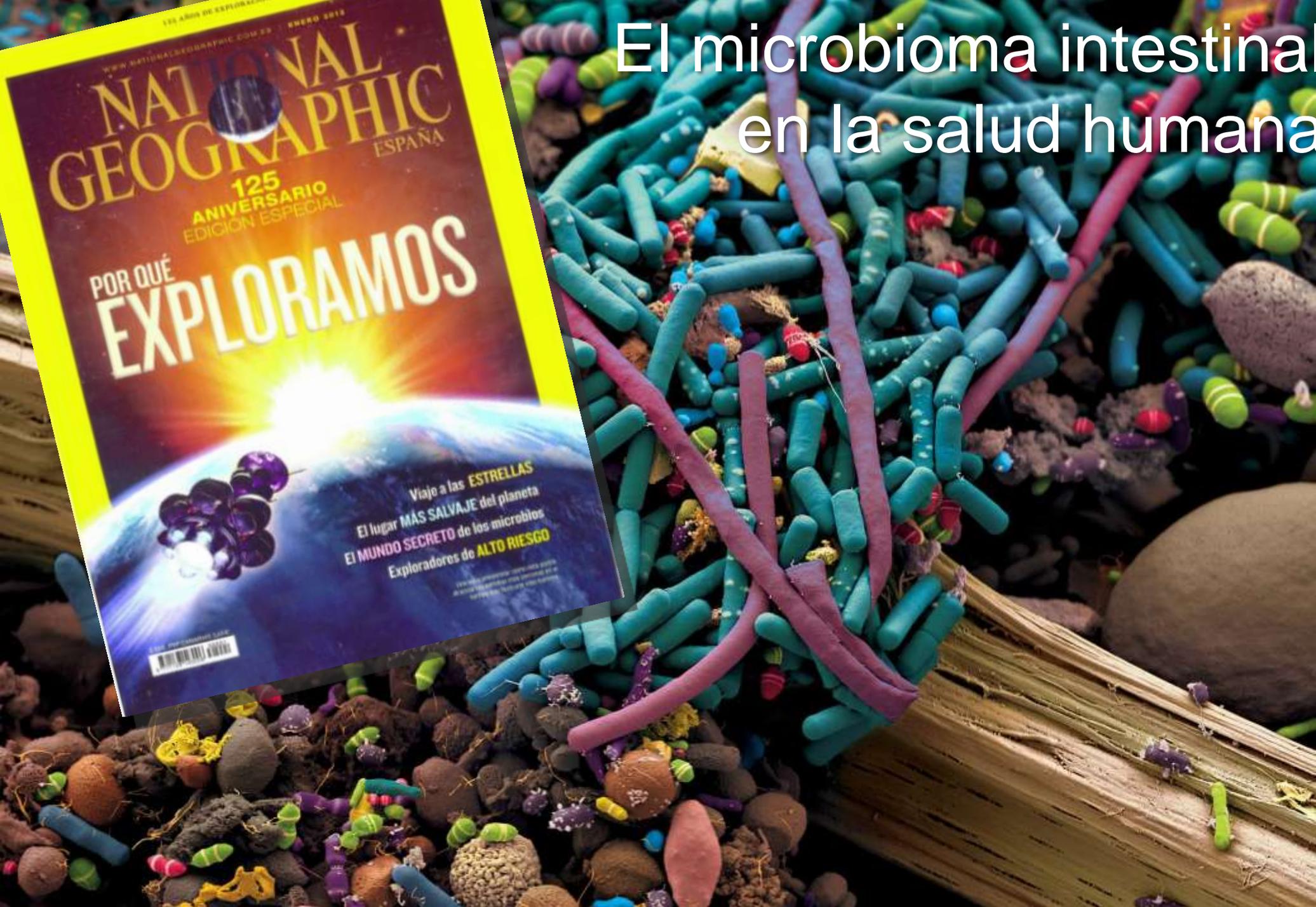
Bonaventura Clotet, MD, PhD

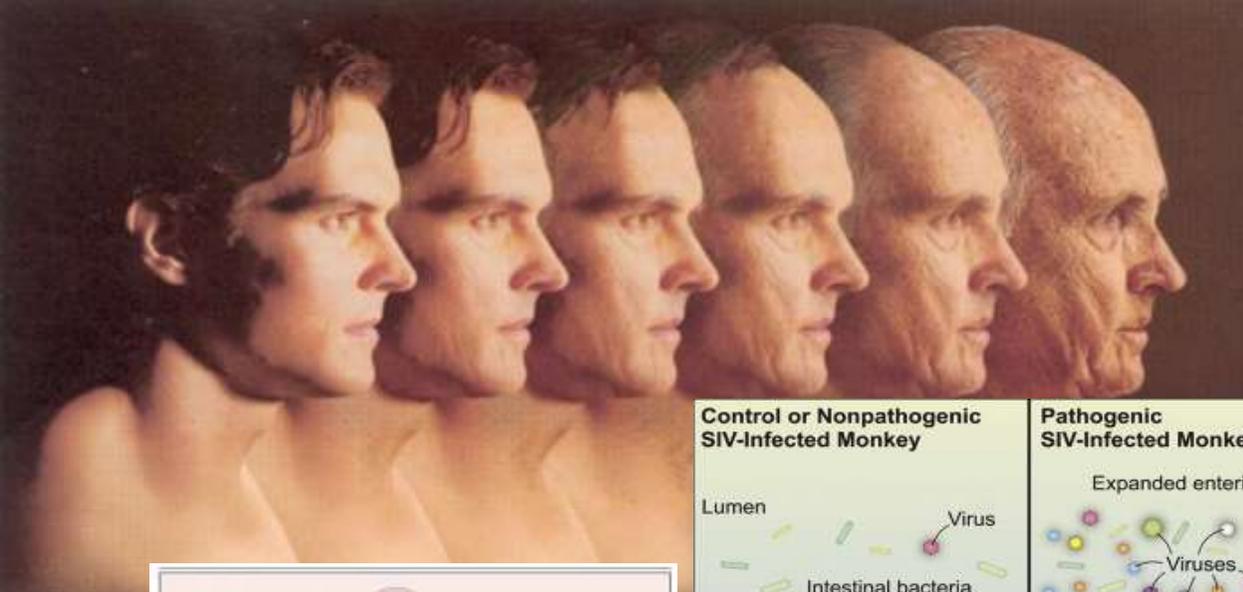
irsiCaixa AIDS Research Institute, Barcelona



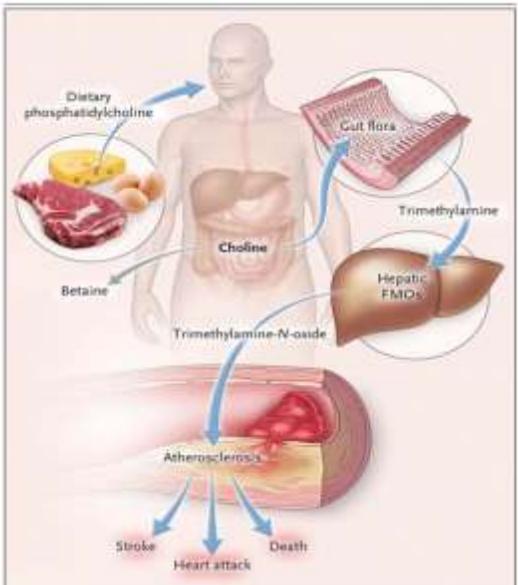
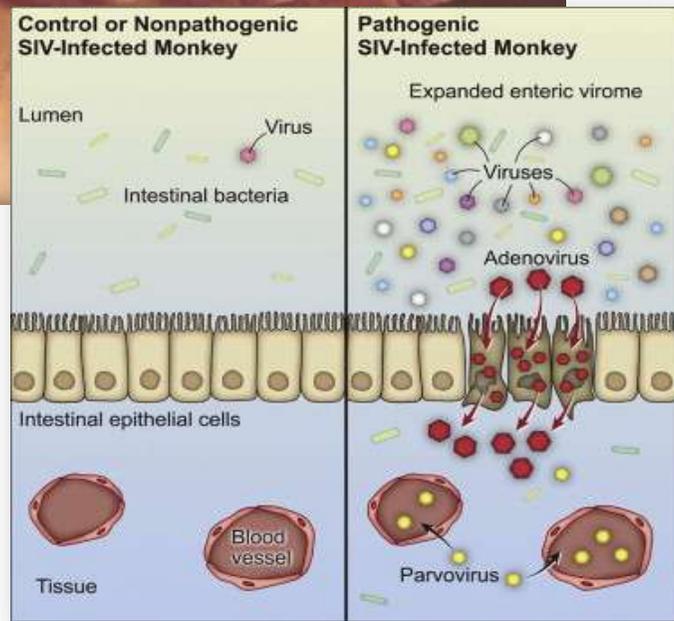
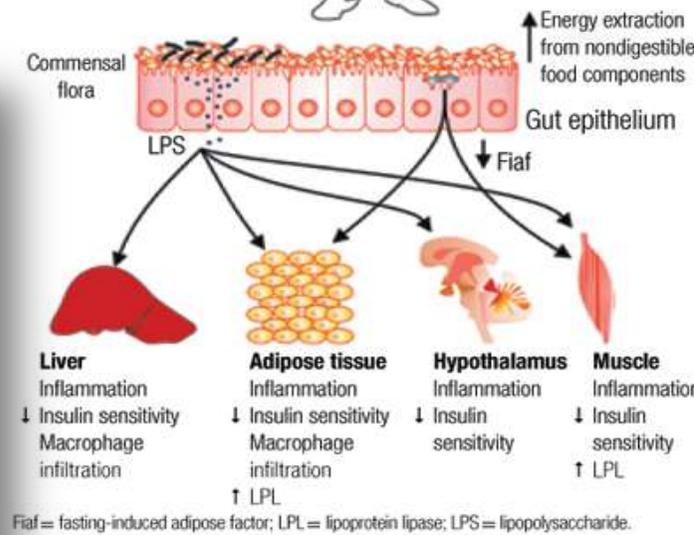
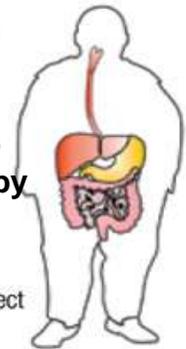


# El microbioma intestinal en la salud humana

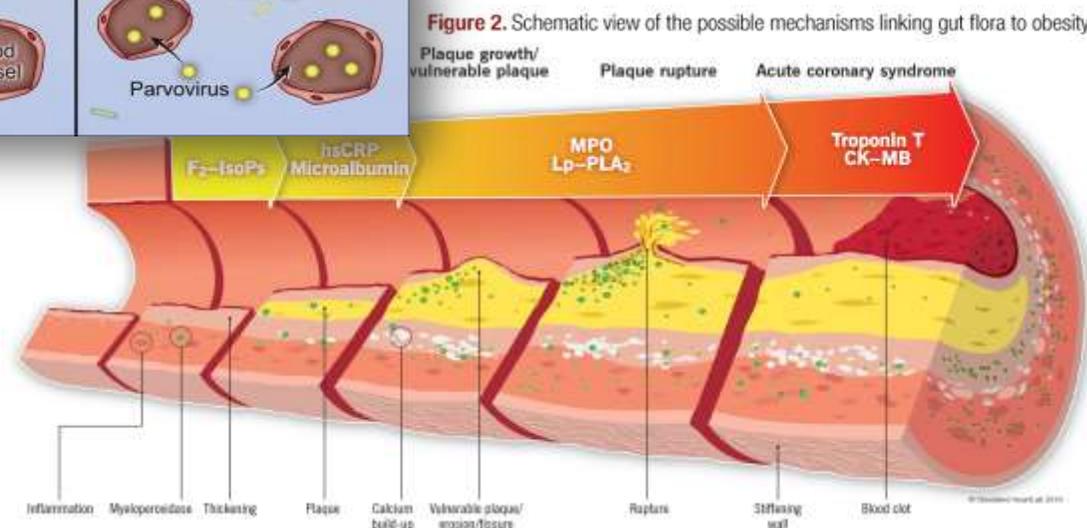


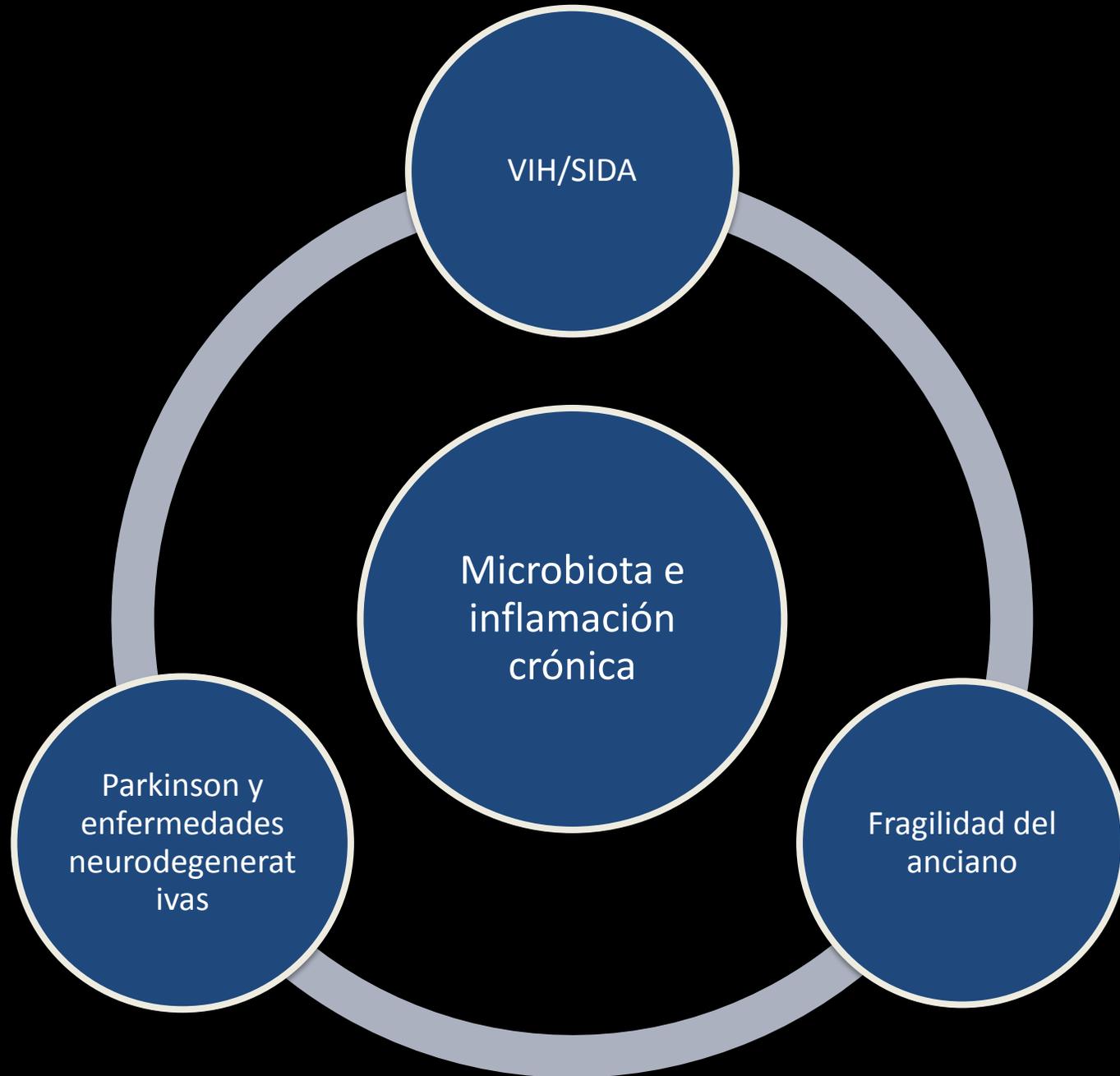


**Akkermansia muciniphila** decreased in obese and type 2 diabetic mice. Prebiotics (oligofructose) Increased *A.muciniphila* by 100 fold. (Everard A et al. PNAS 1219451110. 2013)



**Figure 3. Pathways Linking Dietary Phosphatidylcholine, Intestinal Microbiota, and Incident Adverse Cardiovascular Events.** Ingested phosphatidylcholine (lecithin), the major dietary source of total choline, is acted on by intestinal lipases to form a variety of metabolic products, including the choline-containing nutrients glycerophosphocholine, phosphocholine, and choline. Choline-containing nutrients that reach the cecum and large bowel may serve as fuel for intestinal microbiota (gut flora), producing trimethylamine (TMA). TMA is rapidly further oxidized to trimethylamine-N-oxide (TMAO) by hepatic flavin-containing monooxygenases (FMOs). TMAO enhances the accumulation of cholesterol in macrophages, the accumulation of foam cells in artery walls, and atherosclerosis,<sup>7</sup> all factors that are associated with an increased risk of heart attack, stroke, and death. Choline can also be oxidized to betaine in both the liver and kidneys.<sup>20</sup> Dietary betaine can serve as a substrate for bacteria to form TMA<sup>21</sup> and presumably TMAO.





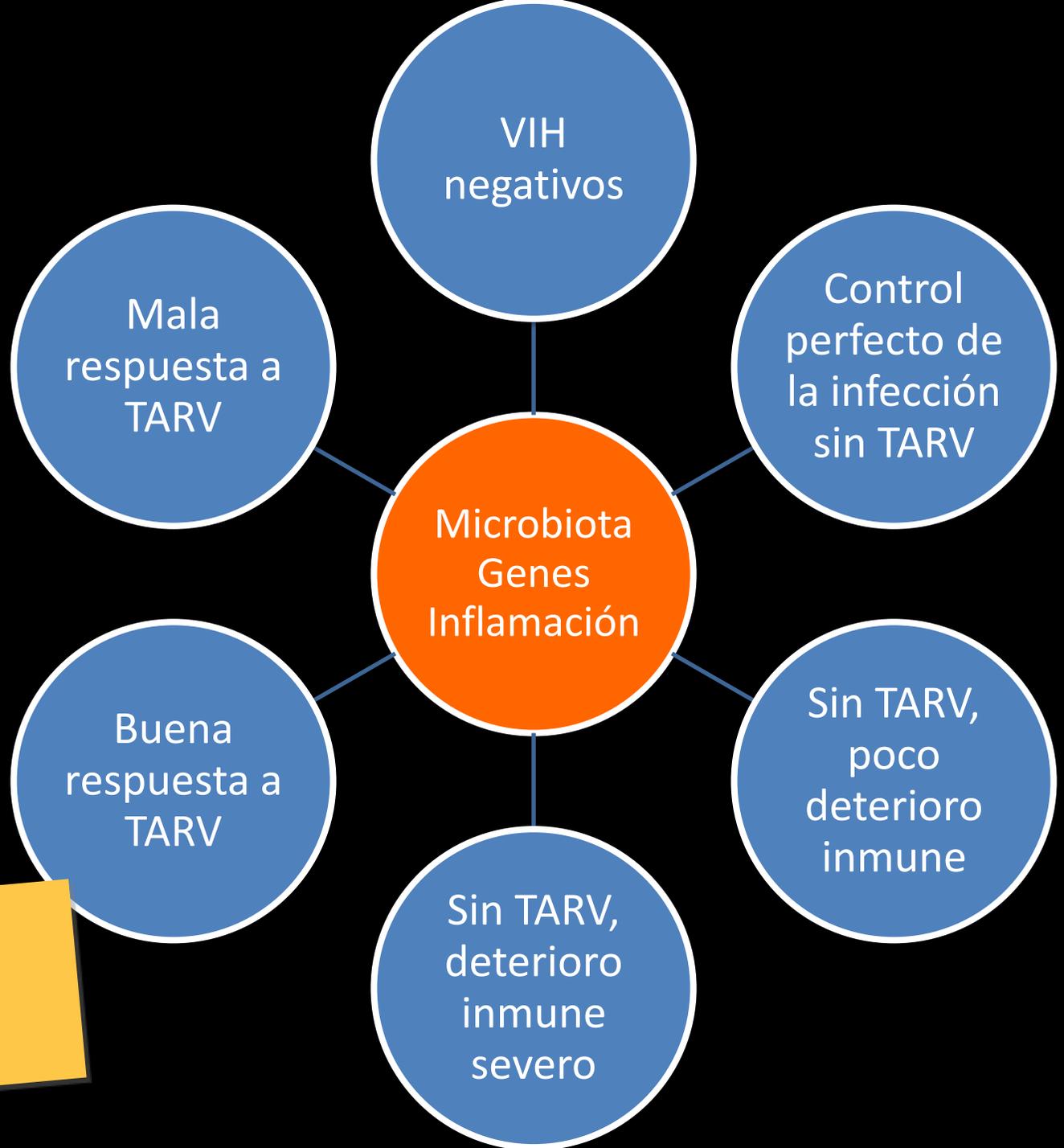
# El mapa del microbioma en el VIH

**IrsiCaixa**  
Institut de Recerca de la Sida

**UVIC**

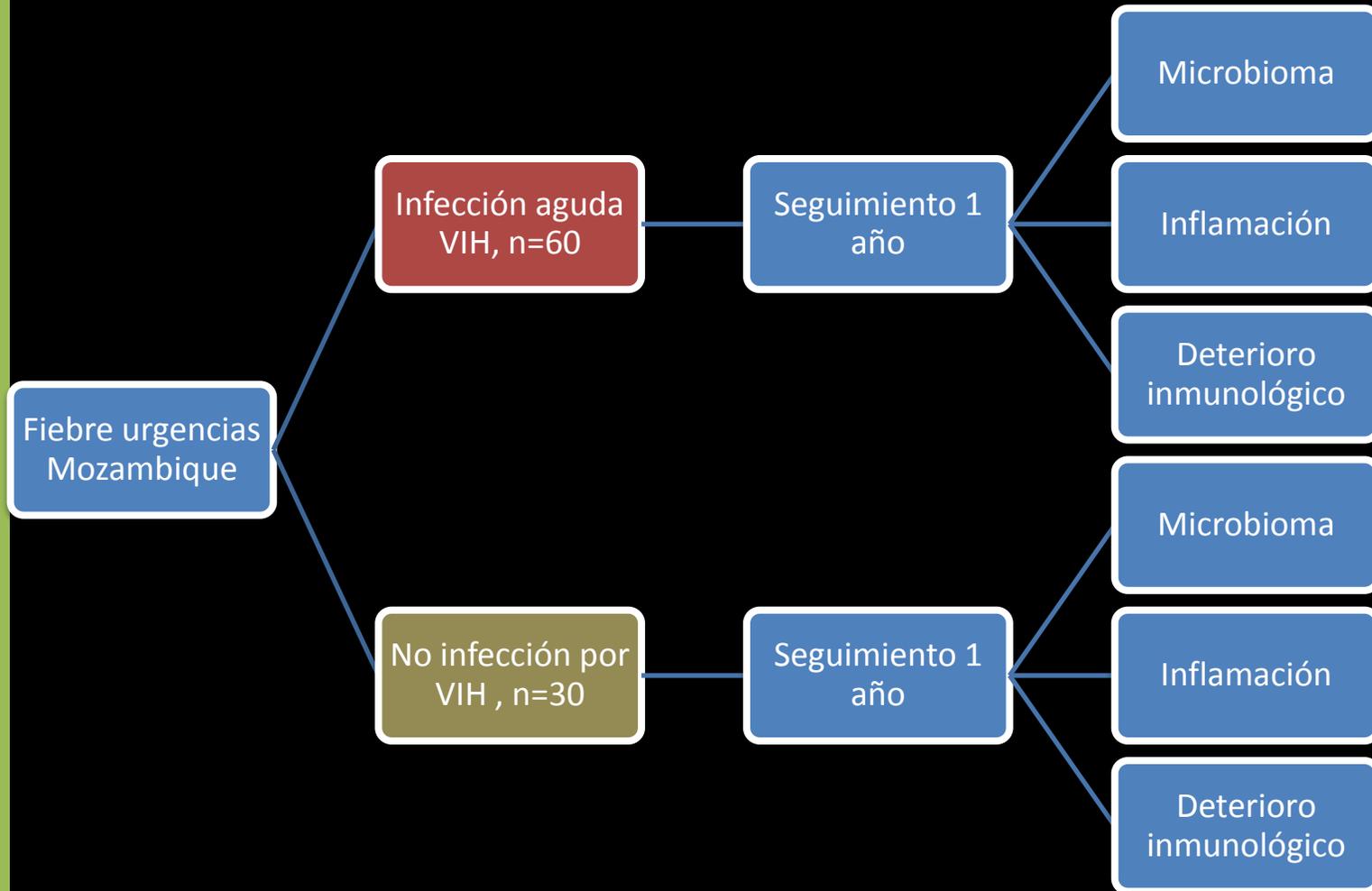
**BSC**  
Barcelona  
Supercomputing  
Center  
Centro Nacional de Supercomputación

Coste: 175.000 €  
Financiado íntegramente  
mediante donación de  
particular





# ¿Cómo evoluciona la destrucción del sistema inmune, la inflamación y la microbiota tras la infección por VIH?



Coste: 180.000 €  
Beca FIS 2014: 79000 €



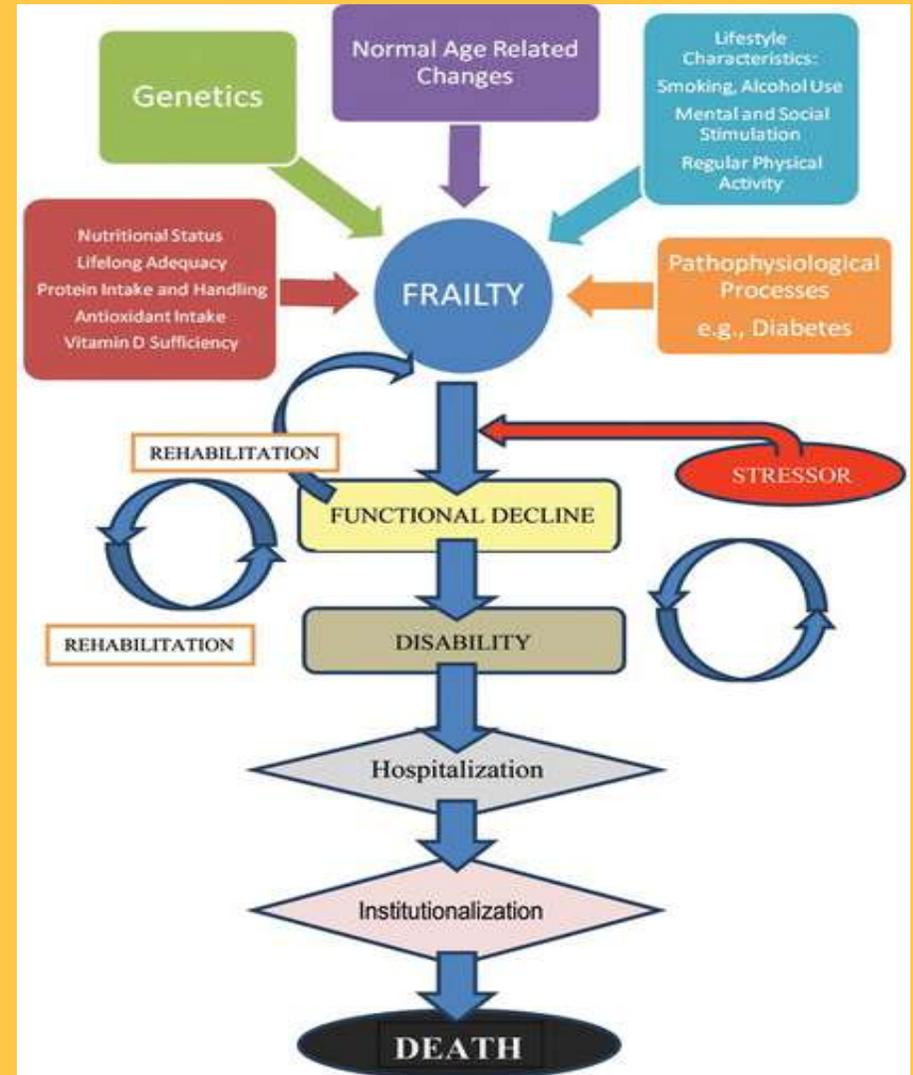
# Síndrome de Fragilidad del Anciano



## Fragilidad:

Pérdida de peso y masa muscular, extenuación y dismunición en la fuerza, velocidad de la marcha y actividad

Base inflamatoria crónica



# 3

## Qué papel juega el microbioma en la fragilidad del anciano?



30 ancianos  
**frágiles** >70  
años

30 ancianos  
**no-frágiles**  
>70 años



Microbioma intestinal  
Marcadores de inmunosenescencia  
Factores genéticos y hormonales

Coste: 140.000 €  
Beca F Catalunya La Pedrera y  
SARquavita: 18.000 €  
Pendiente, Recercaixa 2013



# 4

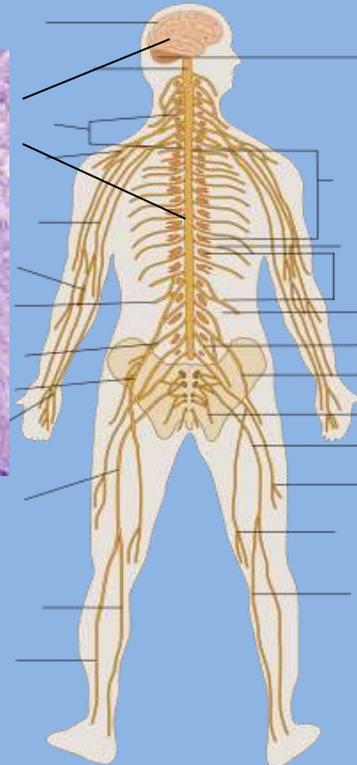
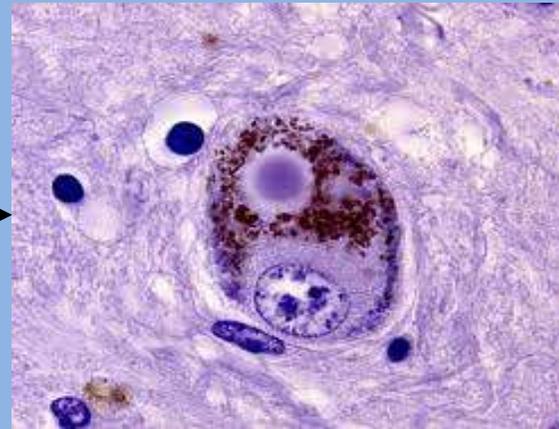
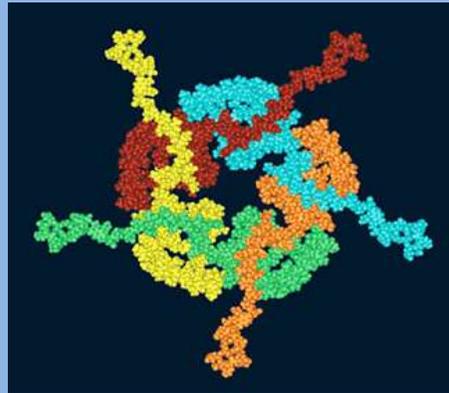
## Enf. de Parkinson y otras sinucleinopatías

Enf. de Parkinson

Demencia con cuerpos de Lewy

Trastorno de conducta sueño REM

Atrofia multisistema



**Enfermedades neurodegenerativas por  
acúmulo de alfa-sinucleína en cerebro y  
sistema nervioso periférico**

## Enf. de Parkinson y otras sinucleinopatías

**LABERINTO NEURONAL**

La enfermedad de Parkinson es un proceso degenerativo y progresivo del sistema nervioso central

Ganglios basales

Corteza cerebral

**Sustancia nigra**

Es la región cerebral afectada por la enfermedad de Parkinson

Médula espinal

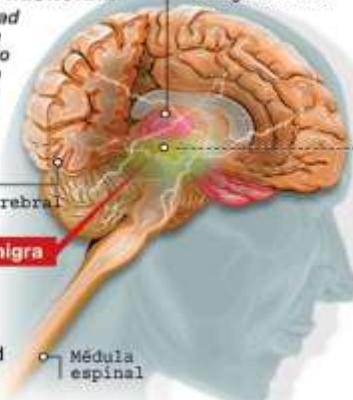
**1** El proceso se desencadena cuando la alfa-sinucleína entra en contacto con ciertas sustancias celulares denominadas poliaminas.

**2** Por esa reacción, se acelera la acumulación de la alfa-sinucleína en el interior de las neuronas, lo que afecta su funcionamiento.

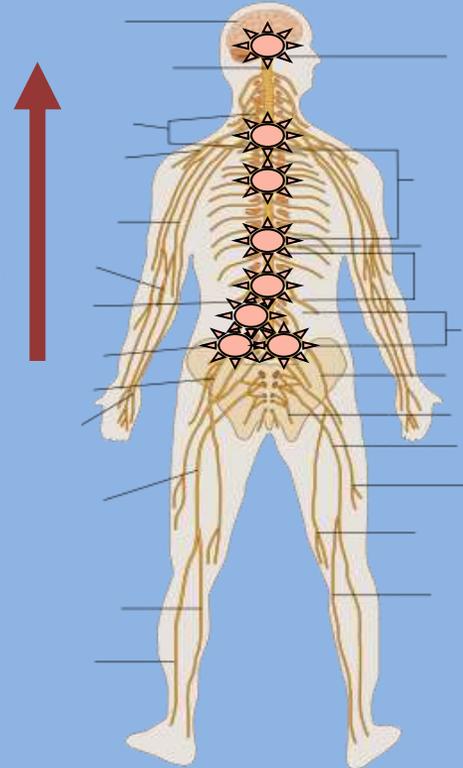
**3** Esto conduce a un desequilibrio del estado normal de la célula nerviosa.

**SINTOMAS**

- Temblores
- Rigidez muscular
- Lentitud y pérdida del movimiento espontáneo y automático
- Inestabilidad de la postura
- Pérdida de expresión facial



10-20 años



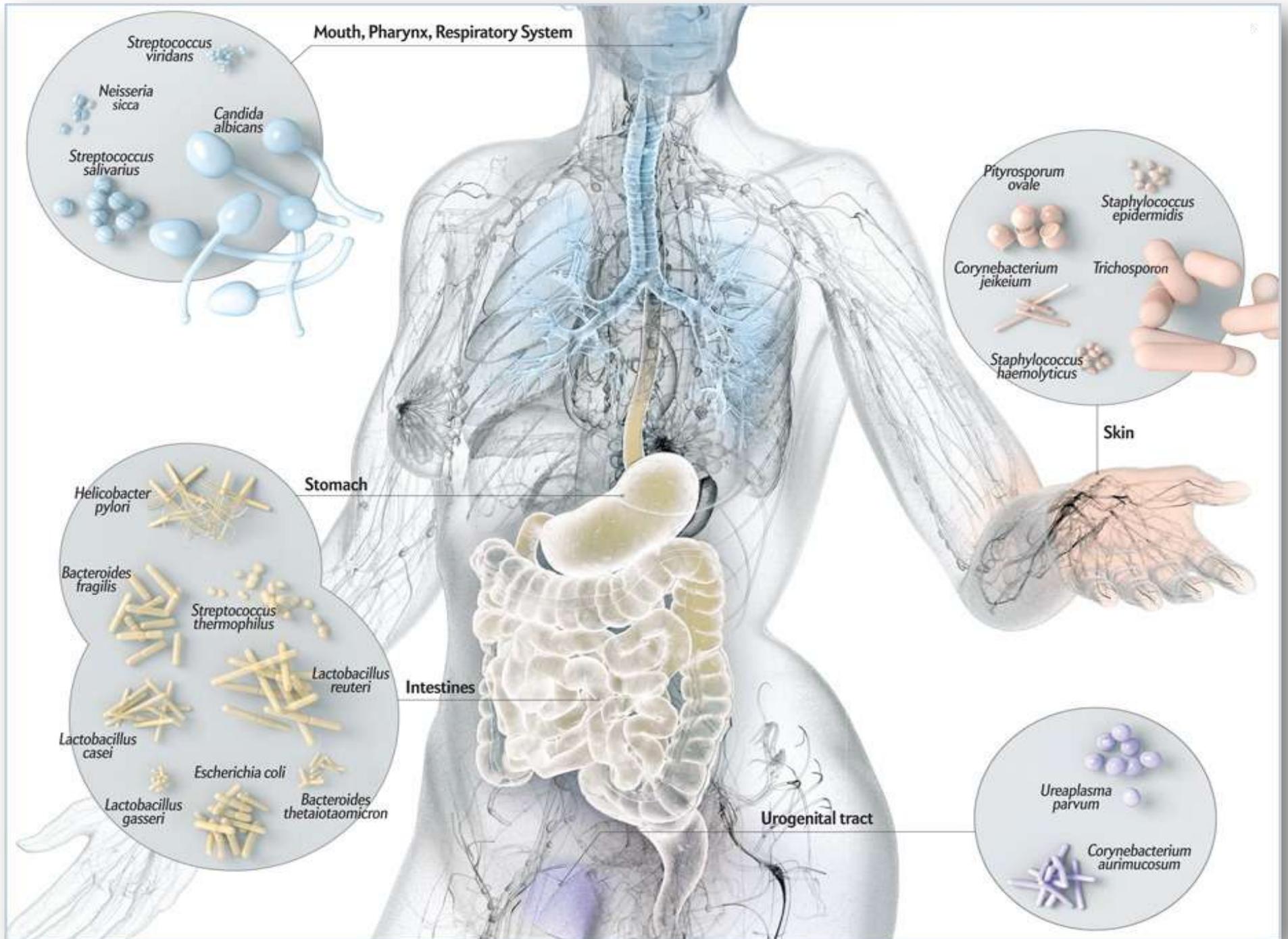
- Frecuentes depósitos de alfa-sinucleína alrededor del sistema digestivo.
- Los depósitos de alfa-sinucleína ascienden hacia al cerebro.
- Posible papel del microbioma en la génesis o fisiopatología de estas enfermedades

# 4

## Existe un patrón de microbiota (estructural o metabólico) asociado a sinnucleinopatías?



Coste: 120.000 €  
Pendiente beca Marató TV3  
Malalties degeneratives



# THE HUMAN MICROBIOME PROJECT

CONTAINS  
**10** TIMES  
**MORE** MICROBIAL  
CELLS  
THAN  
HUMAN  
CELLS.

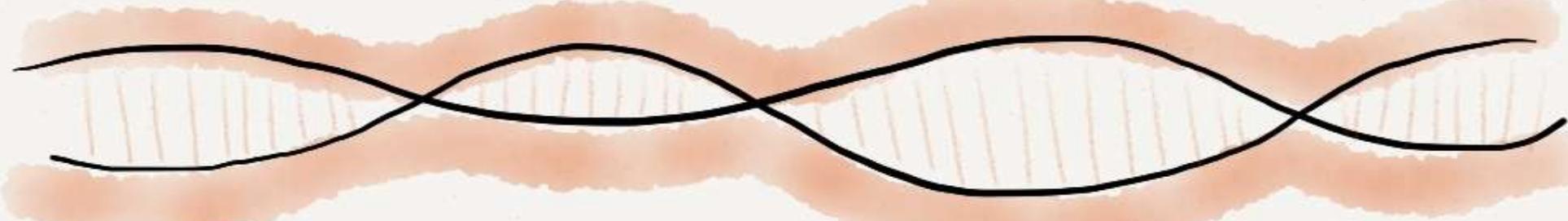
MICROORGANISMS,  
THEIR GENOMES  
& ENVIRONMENTAL  
INTERACTIONS

**250**  
HEALTHY  
PEOPLE

## SPOTS SAMPLED:



PRI



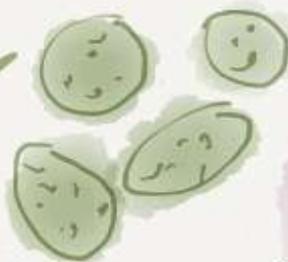
THE RESEEARCHEERS FOUND

**1,000** STRAINS OF BACTERIA ON EACH PERSON!



THE MICROBIOME STARTS AT BIRTH. AS BABIES PASS THROUGH THE BIRTH CANAL, THEY PICK UP THE BACTERIA FROM THE MOTHER'S VAGINAL MICROBIOME.

PRI



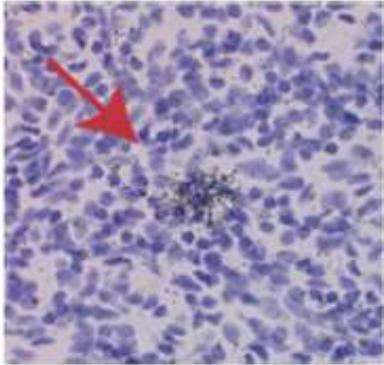
WE ALL CARRY  
2-5 LBS OF  
BACTERIA...

HUMANS ARE LIKE  
CORAL: AN  
ASSEMBLAGE OF  
LIVING TOGETHER

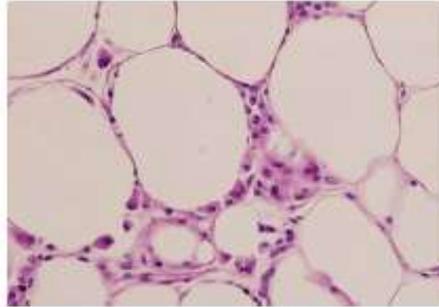
**LIFE FORMS**

PRI

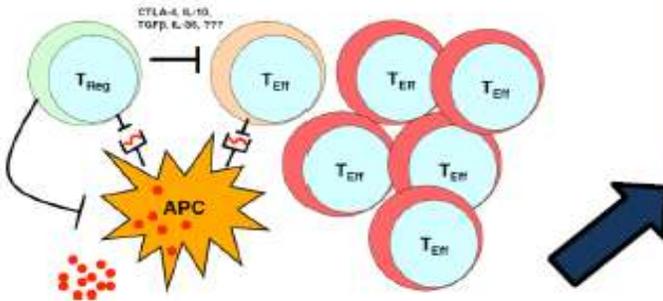
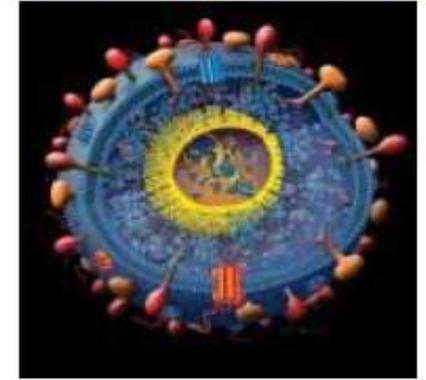
**HIV production  
HIV replication**



**HIV-associated fat  
Metabolic syndrome**

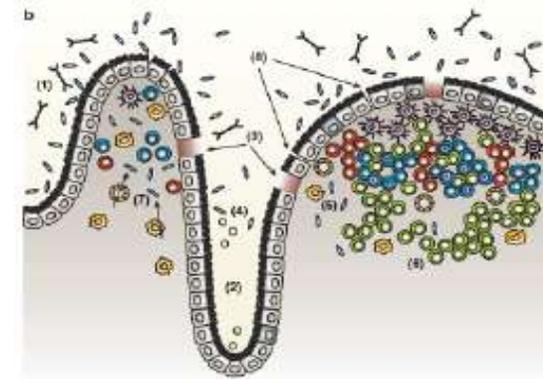


**CMV  
Excess pathogens**

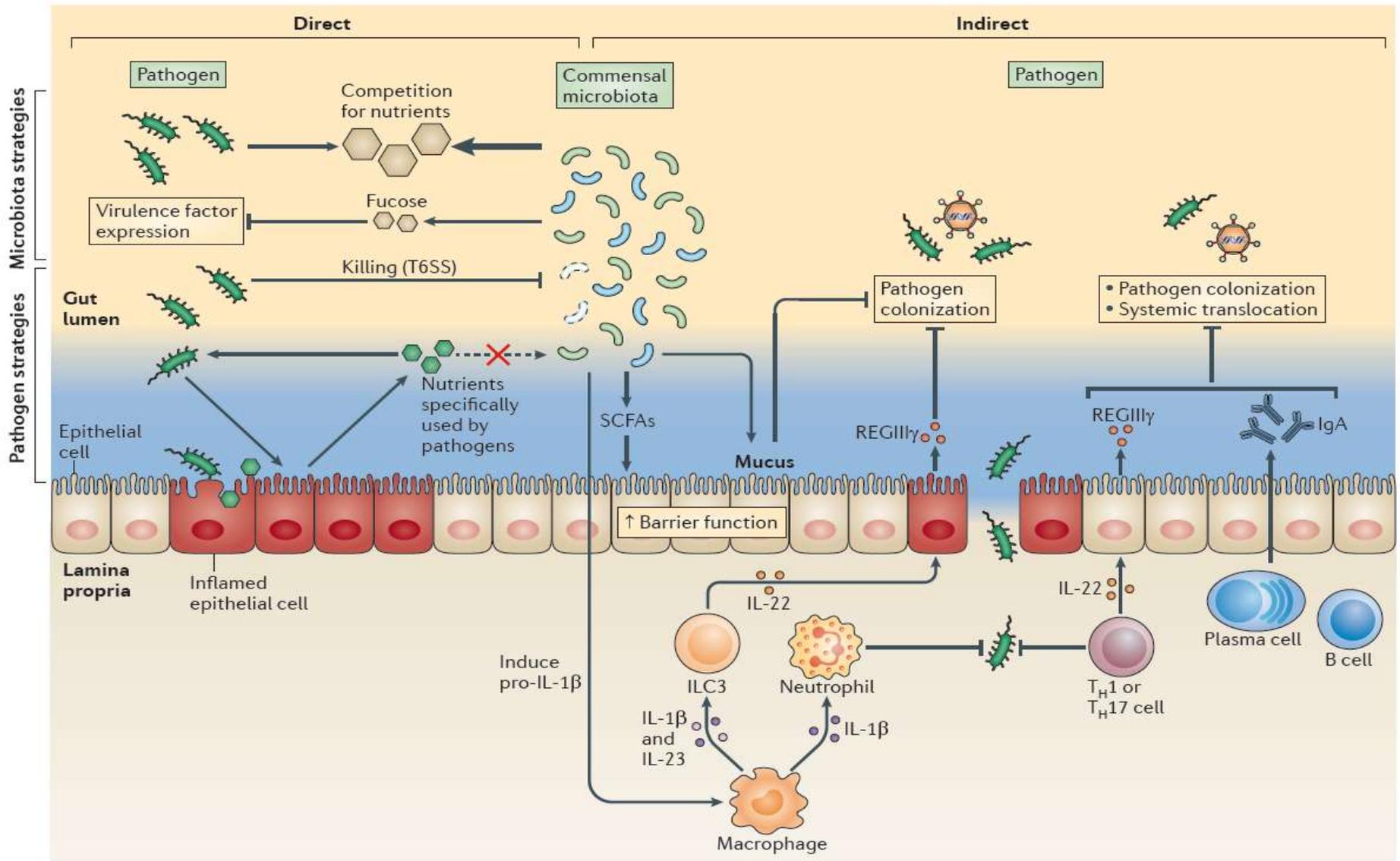


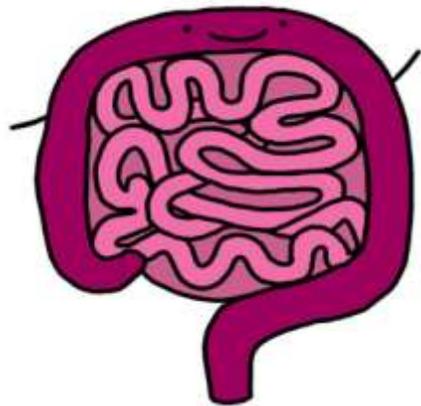
**HIV-mediated loss of  
regulatory cells (Tregs)**

**Inflammation**  
↑ Endothelium adhesion  
↑ Monocyte activation  
Dyslipidemia  
Hypercoagulation/  
thrombotic events  
Endothelial dysfunction



**Microbial  
translocation**



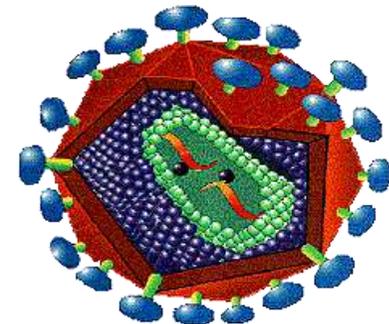


Intestinal  
microbiota

2nd genome  
that can be  
modified



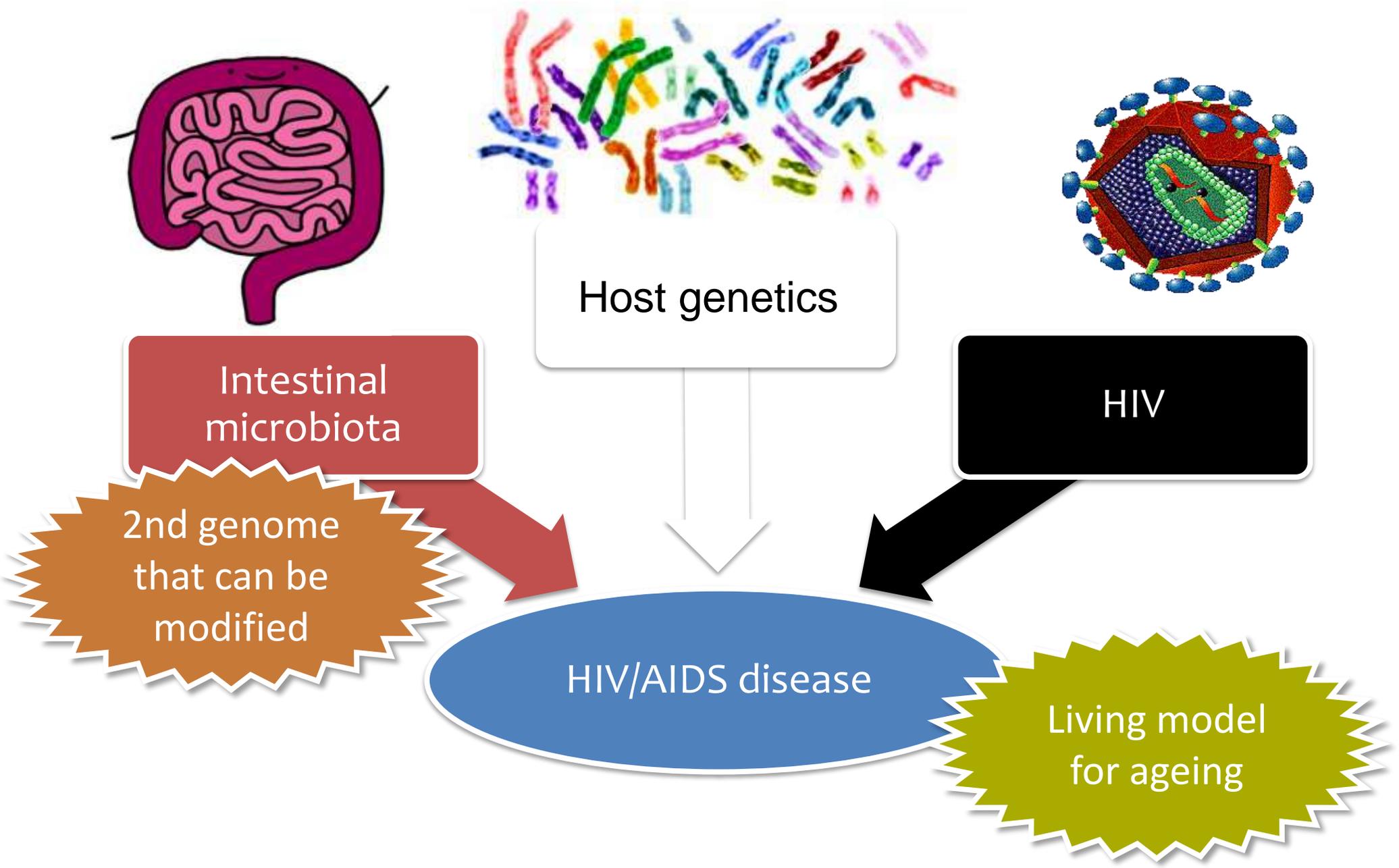
Host genetics



HIV

HIV/AIDS disease

Living model  
for ageing



## Joan Massagué: “El Gobierno tiene una feroz indiferencia por la ciencia”

“Un país que se preocupa por su futuro tiene que proteger la investigación”, asegura el doctor

EFE | Barcelona | 14 MAY 2012 - 17:07 CET

11

Archivado en: Joan Massagué Recortes sociales Cataluña Política social España Investigación científica Sanidad Salud Ciencia Sociedad



El investigador médico Joan Massagué. / EFE (ARCHIVO)

El científico Joan Massagué, referente mundial en investigación del cáncer, ha denunciado hoy la “feroz indiferencia” del Gobierno hacia la [investigación científica al haber aplicado unos recortes](#) que, en su opinión, destruyen el talento acumulado durante años en el país.

“El Gobierno español tiene una feroz indiferencia hacia la ciencia, es una indiferencia proactiva y agresiva”, ha señalado hoy Massagué en una

conferencia en el foro Barcelona Tribuna.

Según el director adjunto del Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB) y director del programa de Biología del Cáncer del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York, un país que “se preocupa por su futuro tiene que proteger la ciencia y la investigación”.

Sin embargo, esta sensibilidad “no existe en el nuevo gobierno de Madrid”, por lo que es importante “salir fuera y aparecer en los medios de comunicación para decir que si “Spain is different”, Cataluña aún lo es más, porque Cataluña, pese a las dificultades, sigue fichando talento”.

No obstante, el experto mundial en cáncer ha lamentado: “El recorte del 25% del Gobierno en investigación afecta a Cataluña” y dificultará poder retener a los mejores, porque el talento va donde hay oportunidades.

# Programa de investigación para curar el VIH/SIDA (2014-16)



**1** Nuevo fármaco



2008-12

2012-13

2013

1 M€

Fármaco que despierte el VIH en estado latente para erradicar (curar) la infección

**2** Vacuna terapéutica



2008-10

2011

2012-13

2 M€

Candidato a vacuna terapéutica que elimine las células infectadas

**3** Meta-genómica



2014-16

1 M€

Terapia para recuperar la flora intestinal. Estudio de su relación con el envejecimiento

**Total presupuesto necesario para acelerar la investigación: 4 M€ en 3 años (2014-16)**



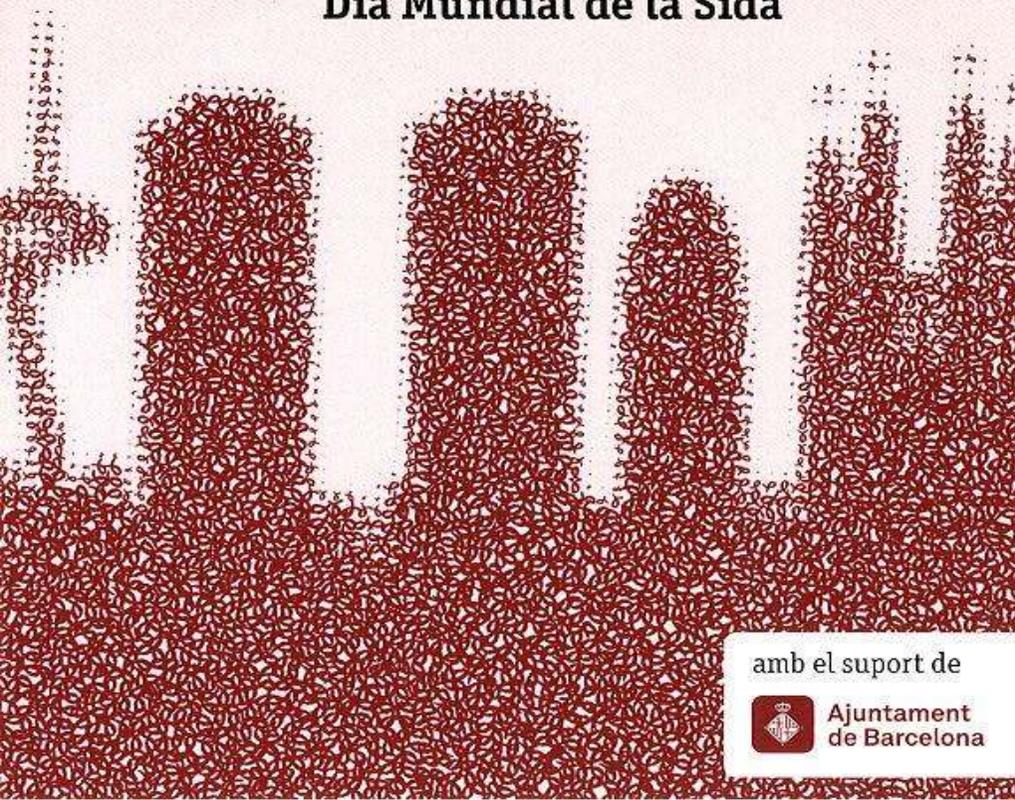
# BARCELONA DÓNA LA CARA PER LA SIDA

[www.barcelonadonalacaraperlasida.org](http://www.barcelonadonalacaraperlasida.org)



**Fundació Lluita  
contra la Sida**

**1 de desembre,  
Dia Mundial de la Sida**



amb el suport de



**Ajuntament  
de Barcelona**



FUNDACIÓN LUCHA  
CONTRA EL SIDA,  
TELEFONICA,  
MIGUEL BOSE &  
EUGENIA SILVA  
PRESENTAN

**GALA  
CONTRA  
EL SIDA  
BARCELONA  
01.12.2011**



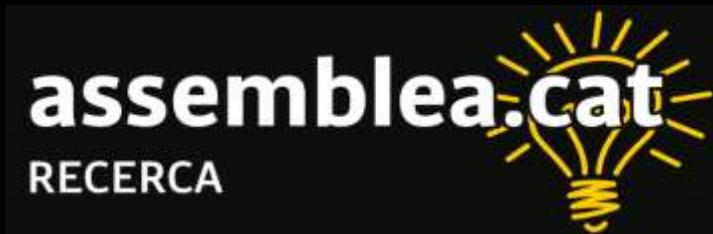
FUNDACIÓN LUCHA  
CONTRA EL SIDA,  
TELEFONICA,  
MIGUEL BOSE &  
EUGENIA SILVA  
PRESENTAN

**GALA  
CONTRA  
EL SIDA  
BARCELONA**

01.12.2012



# CATALONIA, NEW STATE OF EUROPE



[www.assemblea.cat](http://www.assemblea.cat)

[recerca@assemblea.cat](mailto:recerca@assemblea.cat)