



Minutas de la reunión

RETOS EN VIH: UNIENDO FUERZAS FRENTE A LOS ÚLTIMOS DESAFÍOS

Fecha: miércoles 14/06/2023

Hora: 10:30

Lugar: Sala de Reuniones del IISGS (*H. Álvaro Cunqueiro, Bloque técnico, 2ª planta*)

ASISTENTES A LA REUNIÓN

Juan Carlos Ambrosioni Czyrko – Médico Staff unidad VIH y Servicio de Infecciones, Hospital Clinic e Investigador R3A del grupo “Sida e infección por VIH” – Fundació Clinic Barcelona.

Ezequiel Ruiz-Mateos Carmona – Científico titular del CSIC del grupo “Inmunovirología” – Instituto de Biomedicina de Sevilla.

María José Buzón Gómez – Jefa de grupo “Enfermedades infecciosas” – Institut de Reserca Vall d’Hebron.

Mayte Coiras – Investigadora Científica de la Unidad de Inmunopatología, Laboratorio de Investigación y Referencia en Retrovirus – Instituto de Salud Carlos III.

Julia García Prado – Investigadora principal del grupo “Escape Inmunitario y Vacunas (VIRIEVAC)” – Instituto de German Trias i Puyol – IrsiCaixa.

Meritxell Genescà Ferrer – Investigadora principal en el grupo “Enfermedades infecciosas” – Institut de Reserca Vall d’Hebron.

Eva Poveda López – Jefa del grupo “Virología y Patogénesis” y Directora Científica del Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur.

María Gallego Rodríguez – Investigadora predoctoral del grupo “Virología y Patogénesis” – Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur.

Jacobo Alonso Domínguez – Investigador predoctoral del grupo “Virología y Patogénesis” – Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur.

Enrique Vacas Córdoba – CRA Junior MSD España.

Enrique Martín-Gayo – Investigador Senior Universidad Autónoma de Madrid – Instituto de Investigación la Princesa de Madrid (*online*).

ORDEN DEL DÍA

1. Bienvenida y objetivos de la jornada.
2. Presentación de las líneas de investigación de cada uno de los asistentes.
3. Identificación de las oportunidades de financiación.



4. Identificación de dos/tres líneas de investigación de interés para convocatorias específicas.

INTERVENCIONES

- A las 10:30 empieza la reunión, Eva Poveda da la bienvenida y revisa los objetivos de la reunión, así como el orden del día.
- A continuación, cada uno de los asistentes presenta las líneas de investigación en las que trabaja actualmente:

Primera intervención: **Juan Ambrosioni**

- Gran actividad clínica y asistencial.
- Personas con infección VIH en seguimiento activo: 6200. De ellos, 130 son naïve. Cohorte de usuarios de PrEP de 1600 personas
- Se enumeran las técnicas que realiza el laboratorio de retrovirología (liderado por José Alcamí, Sonsoles Sánchez y Nuria Climent), en lo referente a reservorios e inmunología del VIH y a la línea de inmunosenescencia.

Segunda intervención: **Ezequiel Ruiz-Mateos**

- Mecanismos implicados en el control espontáneo de VIH.
- Inmunosenescencia y mecanismos implicados en la aparición de eventos no SIDA.
- Diseño de ensayos estratégicos basados en inmunoterapias con objeto de conseguir una remisión virológica persistente en pacientes infectados por VIH.
- Plataforma de nanoestructuras para la disminución del reservorio VIH.
- Mecanismos de la inmunidad innata y adaptativa en la infección por SARS-CoV-2 y opciones terapéuticas para la COVID-19.

Tercera intervención: **Enrique Martín-Gayo** (*online*)

- Modulación de las células dendríticas intentando entender la función protectora de las mismas.
- Técnicas: estudios transcriptómicos y metabolómicos.
- Modelo humanizado. Trasplante de células humanas en ratones inmunodeficientes.

Cuarta intervención: **María José Buzón**

- Desarrollo de modelos tisulares de persistencia del VIH para:
 - Estudio de la heterogeneidad de las células reservorio del VIH (identificación de nuevos marcadores en tejidos).



- Estudio de los LRA en diferentes subconjuntos clave de CD4+.
- Estudio de la inmunidad innata en tejidos (células NK).
- Desarrollo de nuevas estrategias dirigidas a potenciar las células inmunitarias locales.
- Uso de células NK para aprovechar la inmunidad innata contra las células reservorio del VIH:
 - Identificación de reguladores inmunitarios negativos en las células NK relevantes para los reservorios del VIH (KLRG1).
 - Desarrollo de nuevas herramientas para potenciar la actividad de las NK (AuNP_A32/gp120 y Bi-A32/gp120).
 - Desarrollo de protocolos para la expansión de las NK con los fenotipos deseados.
- SARS-CoV-2:
 - Pruebas antivirales con fármacos utilizando líneas celulares y explantes de pulmón humano (HLE).
 - Generación de stocks virales mediante el sistema VSV.
 - Medición de factores de entrada por citometría de flujo en HLE.
 - Factores innatos (Kike) para la infección por SARS-CoV-2 en HLE.

Quinta intervención: **Mayte Coiras**

- VIH:
 - Caracterización del reservorio: tamaño, calidad (implementación del IPDA en clínica).
 - Inflamación crónica, senescencia, agotamiento inmune.
 - Metabolismo energético.
 - Polarización de la respuesta Th.
 - Respuesta citotóxica: DCC, ADCC.
 - Estudio del segundo reservorio del VIH: macrófagos.
 - Nuevas estrategias para la reducción/eliminación del reservorio: inhibidores de tirosina kinasas (dasatinib, ponatinib).
 - Estudios *in vivo*: eficacia terapéutica de ITK contra la formación y el mantenimiento del reservorio.



- Ensayos clínicos con PLWH naïve para ART o con ART crónico + dasatinib.
- Seguimiento de PLWH con LMC tratados con ART + ITK.
- Búsqueda de fármacos inmunomoduladores con eficacia contra el reservorio en PLWH con cáncer.
- COVID-19
 - COVID-19:
 - Caracterización de la respuesta inmune en las distintas presentaciones clínicas: leve, severo, crítico.
 - Parámetros inmunológicos y definición de biomarcadores pronósticos.
 - Nuevas estrategias de redirección de la respuesta inmune hacia una respuesta antiviral eficaz: inmunomodulación (IL-15).
 - Long COVID:
 - Colaboración con asociaciones de pacientes, Ciber, Quirón.
 - Caracterización de parámetros inmunológicos en longitudinal: polarización Th, inflamación, respuesta citotóxica (DCC, ADCC)
 - Respuesta frente a las vacunas, infecciones brecha.
 - Traslocación bacteriana, daño endotelial, hipercoagulabilidad.
 - Prevalencia de Long COVID en personas con inmunodeficiencias y enfermedades autoinmunes.
 - Ensayos clínicos con nuevas terapias: maraviroc + pravastatina.
 - Experta técnica del ISCIII.
- Cáncer
 - Estudio de la respuesta a la vacunación contra la COVID-19: respuesta humoral y celular.
 - Cáncer hematológico: LMC, LLC, MM.
 - Trasplante de médula ósea.
 - Respuesta inmune en personas con cáncer colorrectal <50 años.
 - Reconstitución inmune en personas tratadas con CAR T (Yescarta®).



- Estudio de parámetros definitorios de recaída de LMC en personas que discontinúan tratamiento:
 - Respuesta inmune humoral y celular antileucémica.
 - Respuesta anti-CMV.
 - Transcriptómica de células NK, NKT, $T\gamma\delta$, CD8.

Sexta intervención: **Julia García**

- Estudios de los factores asociados a control natural de la infección o curación tras una intervención
 - IciStem: Curación tras trasplante alogénico.
 - EEC: Estudio en “exceptional elite controllers” (colaboración con Ezequiel).
 - VNP: Viremic Non progresors (colaboración con Julia).
- Estudio de los mecanismos inmuno virológicos asociados a la reducción del reservorio tras el tratamiento antirretroviral: cohorte LoViReT (low viral reservoir treated individuals).
- Evaluación de la capacidad de erradicación viral de diversos fármacos (ej. Dasatinib en colaboración con Mayte) en modelos de ratón humanizado.
- Desarrollo de nuevos métodos de eliminación del reservorio viral a través de nuevas herramientas de terapia celular (ej. CAR-T cells)
- Factores involucrados (identificación de dianas) en la infección por SARS-CoV-2.
 - Diseño de una librería de péptidos de todo el proteoma del SARS-CoV-2.
- Ingeniería de proteínas.
- Puesta a punto de un modelo preclínico in vivo de infección por FMV para sustituir a los modelos humanizados.
- SARS-CoV-2: estudio de la capacidad infectiva del virus en líneas celulares con genes de interés KO.
- Cohorte de expertos sanitarios proponiendo que se utilice como cohorte centinela de preparación para nuevas pandemias.

Séptima intervención: **Eva Poveda**

- VIH:
 - Estudios sobre el papel de las vesículas extracelulares y la mitocondria en la infección por VIH: impacto en la patogénesis de la infección.



- Impacto del tratamiento antirretroviral (ART) en la viremia residual y en los niveles de activación/inflamación.
- Evaluación del impacto de los bajos niveles de viremia y blips en pacientes con tratamiento antirretroviral estable.
- Estudios observacionales sobre las características epidemiológicas, clínicas, tratamiento y medidas de prevención (PrEP) de la infección por VIH y otras infecciones de transmisión sexual en PLWH.
- SARS-CoV-2:
 - Creación y coordinación científica de la Cohorte COVID-19
 - Estudios de dinámica de la carga viral de SARS-CoV-2 y anticuerpos frente al virus y evolución de citoquinas durante la infección por SARS-CoV-2/COVID-19.
 - Estudios de caracterización de la respuesta inmunológica.
 - Caracterización de la sintomatología postCOVID-19.
 - Estudios para la identificación de nuevos marcadores en la interacción inflamación-enfermedad cardiovascular en la infección por VIH y SARS-CoV-2/COVID-19.
- Plan Complementario en Biotecnología Aplicada a la salud
 - Liberación de citoquina IL-18 en medio celular mediante microestructuras magnéticas para el estudio de la respuesta inflamatoria (MAGNET-IL-18).
 - Diseño de herramientas de IA para el análisis integral de datos clínicos, epidemiológicos, imagen, y moleculares asociados a Cohortes de patologías específicas (INTERACT).

Octava intervención: **Meritxell Genescà**

- Papel de las TRM contra la infección y la persistencia viral. Incluyendo los CD4 TRM como diana central de la infección y persistencia del VIH, y los fenotipos de CD8 TRM como fenotipos efectores competentes para eliminar las infecciones persistentes.
- ITS y coinfecciones. Incluidos los HSH con VPH/displasia anal; y VB, Chlamydia, VPH en el tracto genital femenino. Inmunidad antiviral vs inmunosupresión.
- Adyuvantes y biomarcadores de la inmunidad de las mucosas. Nuevo proyecto basado en explantes de tejidos para identificar adyuvantes de la mucosa. *Homing* y biomarcadores que indican respuesta inmune dirigida hacia una mucosa concreta.



- Modelos de explante de tejido para estudiar las interacciones huésped-patógeno y la inmunidad (ej. pulmón para COVID).

- **Repaso de la propuesta enviada a la convocatoria de Medicina Personalizada de Precisión (AES 2022) que fue denegada.**
 - Resumen de la propuesta enviada a la convocatoria.
 - Valoración de la evaluación de la propuesta.
 - Muy genérico y sin una definición precisa de patrones de referencia de la enfermedad.
 - Infrarrepresentación de la población con presencia de la enfermedad al elegir solo pacientes con VIH.
 - Necesidad de poblaciones más numerosas, sobre todo para la validación.
 - La experiencia del IP no era la adecuada.
 - Conclusiones
 - Aplicación de la estructura del proyecto a otras convocatorias con otras líneas más afines a los investigadores.

- **Oportunidades de financiación**
 - Financiación MSD: Programa MISP (Investigator Studies Program), en el área de VIH.
 - Optimización de tratamiento antirretroviral. Comprensión del manejo de VIH enfocado en la terapia antirretroviral, ya sea biterapia o triterapia, en pacientes que viven con VIH, centrándose en comorbilidades y en toxicidad. Además, eficacia, seguridad y conveniencia del tratamiento en determinadas poblaciones, con énfasis en poblaciones infrarrepresentadas en ensayos clínicos: mujeres, transexuales, pacientes de drogas intravenosas, poblaciones minoritarias a nivel étnico...
 - Estudio de poblaciones especiales desde el punto de vista ético, estudios en mujeres, niños, adolescentes o población mayor.
 - Caracterización de resistencias transmitidas en pacientes naïve o pacientes con tratamiento.
 - Interacciones farmacológicas y de toxicidad de fármaco y su relación con otras condiciones subyacentes de los pacientes.



- PrEP. Poblaciones de riesgo, caracterización de preferencias de los pacientes en cuanto a modalidades de prevención (oral, parenteral), adherencia.
 - Patogénesis, inflamación, biomarcadores y reservorios.
 - Convocatoria Gilead
 - AES 2023 – Medicina Personalizada de Precisión-Pendiente de convocatoria
 - EU4Health – Pendiente de convocatoria
- Constitución del Grupo de Trabajo **Strategic Team for Advanced Research in ID (STAR_ID)**.

- Líneas de investigación identificadas y coordinación.

1. Análisis integral de datos de EC (persistentes vs transitorios). Búsqueda de *pathways* con un link en común. Análisis conjunto de los datos ya publicados por los investigadores, obtención de resultados, discusión de estos y publicación.

Solicitud de financiación para un *data manager* que integre y analice los datos, un bioinformático con conocimientos de IA y la publicación de los resultados en *open access*. Posible candidata a la convocatoria actual de Gilead y dentro de la Línea de actuación 2 del plan complementario de biotecnología aplicada a la salud al ser implementación y análisis de bases de datos en medicina de precisión, al identificar un patrón de control de la infección. Medicina de precisión: para identificar dentro de los EC los susceptibles de tratamiento y los que no y, por otro lado, como modelo de curación, identificando un patrón cercano a la curación del VIH.

Coordinación: Ezequiel y Eva.

2. Cohorte de vigilancia de seroconversión en personas que están en PrEP. Centralizado en el Clínic, Incorporación del personal interesado en el *study group* ya existente sobre este tema. Coordinación: Juan y María José.

Se ha solicitado financiación al FIS para este proyecto, se valorarán opciones de financiación para estudio más metódico de los aspectos de reservorio e inmunidad en estas personas, dependiendo la convocatoria considerada según el resultado de la financiación por el FIS. El proyecto será presentado próximamente al CEim del centro coordinador (Hospital Clínic).

3. Post COVID-19. Coordinación: Julia y Mayte
4. Promoción de acciones que faciliten el relevo generacional a nivel de estudiantes pre o postdoctorales, facilitando un entorno de colaboración y rotación por laboratorios, y de acogida para gente que pretende aprender una técnica o visitar un laboratorio. Coordinación: María Salgado



5. Se propone la organización de reuniones virtuales periódicas de los grupos colaborativos para la compartición de resultados.
 6. Se proponen reuniones virtuales de seguimiento cada dos meses para la puesta en común de los avances del proyecto.
- A las 16:30 finaliza la reunión.