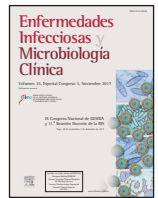




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Comunicaciones orales

IX Congreso Nacional de GESIDA y 11.^a Reunión Docente de la RIS

Vigo, 28 de noviembre-1 de diciembre de 2017

Comunicaciones orales 1-Miércoles,
29 de noviembre, 10:15-12:15 h

OR-01. HIV/HCV COINFECTION IN SPAIN: ELIMINATION IS A STONE'S THROW AWAY

L. Pérez-Latorre¹, J. González², M.J. Vivancos³, J. Navarro⁴, M.J. Téllez⁵, J.M. Guardiola⁶, J.A. Iribarren⁷, A. Rivero-Román⁸, M. Márquez⁹, A. Artero¹⁰, L. Morano¹¹, I. Santos¹², J. Moreno¹³, M.D.C. Fariñas¹⁴, M.J. Galindo¹⁵, P. Domingo¹⁶, M. Montero¹⁷, C. Cifuentes¹⁸, V. Hontañón² and J. Berenguer¹

¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ²Hospital Universitario La Paz, Madrid. ³Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

⁴Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ⁵Hospital Clínico San Carlos, Madrid. ⁶Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

⁷Hospital Donostia, San Sebastián. ⁸Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

¹⁰Hospital Doctor Peset, Valencia. ¹¹Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo. ¹²Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

¹³Hospital Miguel Servet, Zaragoza. ¹⁴Hospital Marqués de Valdecilla, Santander. ¹⁵Hospital Clínico de Valencia, Valencia. ¹⁶Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida. ¹⁷Hospital La Fe, Valencia.

¹⁸Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca.

Objectives: We assessed the prevalence of anti-HCV antibodies (Abs) and active HCV infection (HCV RNA+) in HIV+ patients in Spain in 2016 and compared the results with similar studies performed in 2002, 2009, and 2015 (Open Forum Infectious Diseases 2016. 3: ofwa59).

Methods: The study was performed in 43 centers (October-November 2016). Sample size was estimated for an accuracy of 2%, the number of patients from each hospital was determined by proportional allocation, and patients were selected using simple random sampling. DAA-based therapy (Rx) has been available in Spain since Q4 2014. Along 2016, patients with high risk of HCV transmission or with fibrosis $\geq$ F2 were eligible for DAA-based-Rx.

Results: The reference population was 38,904 patients, and the sample size was 1,588 patients. HCV serostatus was known in 1,585 patients (99.8%), and 548 (34.6%) were HCV-Abs+ (76.1% acquired HIV through injection drug use). Of these 548 patients, HCV-RNA results were unknown in 2, 68 cleared HCV spontaneously, 292 had had an SVR after anti-HCV Rx, and 186 were HCV RNA+. The prevalence of HCV RNA+ was thus 11.7%. However, as 41 of 186 patients were on

DAA-Rx at the time the study was performed, and assuming a treatment effectiveness of 95% the prevalence of HCV RNA+ could be taken as 9.1%. A summary of main findings in the four national cross-sectional studies is shown in the table.

Trends in HIV/HCV coinfection in Spain

	2002	2009	2015	2016	P trend
Reference population	31,800	29,559	35,791	38,904	
Sample size	1,260	1,548	1,867	1,588	
Main HIV transmission categories					
IDU	55.2%	44.0%	30.7%	29.6%	< 0.001
MSM	17.2%	24.1%	35.1%	35.0%	< 0.001
Prevalence					
Anti-HCV Ab+	60.8%	50.4%	37.7%	34.6%	< 0.001
HCV-RNA+	54.0%	34.0%	22.1%	11.7%	< 0.001
Anti-HCV-Rx uptake	23.0%	48.0%	59.3%	74.7%	< 0.001

Conclusions: The prevalence of HCV RNA+ among HIV-infected individuals in Spain at the end of 2016 was 11.7%, this represents a 47.1% reduction in comparison with what was found in 2015. Increased exposure to DAA-based-Rx was the reason underlying this sharp decrease. Our findings show that the elimination of HCV among HIV-infected patients in Spain can be achieved in the short term once DAA based-Rx is accessible to all coinfecting patients.

OR-02. INCIDENCE AND RISK FACTORS FOR TUBERCULOSIS-ASSOCIATED IMMUNE RECONSTITUTION INFLAMMATORY SYNDROME (TB-IRIS) AMONG HIV-INFECTED INDIVIDUALS IN EUROPE AND LATIN AMERICA: A COHORT ANALYSIS

C. Manzardo¹, E. de Lazzari¹, O. Kirk², A. Shultz³, A. Mocroft³, F. Post⁴, R. Miller⁵, H. Furrer⁶, J.M. Miro¹ and T. Study Group¹

¹Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. ²University of Copenhagen, Department of Clinical Medicine, Copenhagen. ³Royal Free and University College Medical School, London. ⁴King's College Hospital, London. ⁵University College London, London. ⁶Universitätsklinik für Infektiologie, Bern.

Objectives: TB-IRIS has been described in Sub-Saharan African and South-Eastern Asian countries, but data on clinical presentation, risk factors and outcomes in Europe are lacking.

Methods: The Euro-HIV/TB study is a collaboration of HIV and TB clinicians from 11 European countries, Argentina and Mexico. TB-IRIS

diagnosis relied upon the case definition of the International Network for the Study of HIV-associated IRIS. The study was conducted only for patients with confirmed, fully susceptible TB (by culture and/or by X-pert TB/Rif® test) and who started ART during the acute anti-TB phase. Patients with multidrug-resistant (MDR)-TB were excluded. A competing risk regression model was used to assess factors independently associated to TB-IRIS incidence.

Results: The study included 1,359 individuals. 72% were males and mean (SD) age was 38 (9) years. Median (IRQ) plasma HIV RNA viral load at baseline was 5 (3.6) log10/mL. Other clinical characteristics are depicted in the Table. TB-IRIS was diagnosed in 88 cases (6%), being the rate higher in Western/Southern Europe (12%) than in Eastern Europe and Latin America (5%). In most cases (35%) TB-IRIS manifested as lymphadenitis. 47% received steroids and 9% needed surgery. In a sub-analysis including 197 individuals starting ART during the anti-TB treatment, 10 cases of IRIS (5%) were diagnosed. The incidence rate (95%CI) was 9.28 (4.99-17.25) per 100 persons/year. Most TB-IRIS appeared within the first month after starting ART (Median time [IQR] to TB-IRIS was 18.9 [14.7-23.1] days). Nine patients died (crude mortality rate: 5%) but mortality was not TB-IRIS-related. In regression analysis, the only factor associated to TB-IRIS incidence was early ART (within 4 weeks, uHR = 5.9 [14.3-27.2], p = 0.023).

Variable		Total (N = 1359)	IRIS		p-value
			No (N = 1271)	Yes (N = 88)	
Route of transmission	MSM	137 (10%)	121 (10%)	16 (19%)	0.0058
	IV drug use	570 (44%)	544 (45%)	26 (31%)	
	Heterosexual	446 (34%)	415 (34%)	31 (37%)	
	Other	152 (12%)	142 (11%)	10 (11%)	
CD4+ T cell count (cells/ μ L) at baseline		128 (38. 312)	136 (38. 328)	77 (37. 197)	0.0086
TB type	Pulmonary	428 (31%)	417 (33%)	11 (13%)	0.0001
	Extrapulmonary	200 (15%)	179 (14%)	21 (24%)	
	Disseminated	731 (54%)	675 (53%)	56 (64%)	

Conclusions: The proportion of TB-IRIS in Western/Southern European countries was globally similar to that found in clinical trials conducted in Sub-Saharan Africa (12% vs 13% in the SaPiT trial). TB-IRIS was probably underestimated in Eastern Europe. Early ART was the only independent risk factor for TB-IRIS.

OR-03. ESTUDIO PROSPECTIVO DE LESIONES ANALES PRECURSORAS DE CÁNCER ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR VPH EN MUJERES VIH-POSITIVAS EN EL PERÍODO TARDÍO DEL TAR

C. Hidalgo Tenorio, S.E. de Jesús, M. Álvarez Romero, J. Esquivias y J. Pasquau

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Introducción: El cáncer de ano (CA) es uno de los tumores no definitorios de SIDA más frecuente en los pacientes VIH positivos, sobre todo en hombres que tienen sexo con otros hombres y mujeres con patología cervical asociada al VPH. Por el momento, no existe una recomendación homogénea sobre el despistaje de dicha neoplasia.

Objetivos: Evaluar la prevalencia e incidencia de lesiones precursoras de cáncer (HSIL) y CA en nuestra cohorte de mujeres VIH positivas (MVIH+), y compararlas con las de cérvix. Analizar el porcentaje de pacientes que adquieren y aclaran de la mucosa anal genotipos oncogénicos (VPH-AR); y así como los factores predictores de infección por dichos genotipos en ano.

Métodos: Estudio longitudinal (septiembre/2012-diciembre/2016), en el que las pacientes fueron incluidas en un programa de despista-

je, diagnóstico y tratamiento de HSIL y CA. En la visita basal (V1) y posteriores se recogían datos sobre actividad sexual, y referentes a la infección VIH. Se tomaban muestras de mucosa anal con torunda de algodón para citología en medio líquido (ThinPrep® Pap Test), y PCR de VPH (Linear Array HPV Genotyping Test). Además, se enviaban al ginecólogo para citología cervical. Las pacientes con citología anal patológica y/o PCR de VPH-AR positiva se hacía anoscopia de alta resolución (AAR) (Zeiss 150 fc®).

Resultados: 95 MVIH+ fueron incluidas, edad media 43,7 años, 64,2% fumadoras, diagnosticadas de VIH hacía 13,7 años, historia previa de SIDA 51,6%, CD4 actuales 648,6 células/ μ L y 7,2% en fracaso virológico. 18,9% tenían antecedentes de patología cervical, 2,1% carcinoma de cérvix (CC). En V1, 11,6% tenían patología cervical (4,1% CIN1, 2,2% CIN2/3, 1,1% CC). 64,3% anal (50% LSIL (AIN1), 9,5% HSIL (AIN2/3) y 2,4% CA) y 49,4% estaban infectadas en ano por VPH-AR, siendo el más frecuente el genotipo 16 (19,1%). Durante los 36 meses de mediana de seguimiento la incidencia de HSIL fue de 16 $\times$ 1.000 personad-año. 14,8% adquirieron VPH-AR y 51,2% lo aclararon, p = 0,007. Ninguna mujer tuvo en el seguimiento CIN1, CIN2, CIN3, o CC. En el análisis multivariante encontramos como factores de riesgo de infección VPH-AR el tabaquismo (RR: 1,55, IC95% 0,99-2,42), número de parejas sexuales en su vida > 3 (RR: 1,69, IC95% 1,09-2,62), displasia cervical (RR: 1,83, IC95% 1,26-2,67) y anal (RR: 1,55, IC95% 1,021-2,35).

Conclusiones: A pesar de que el aclaramiento de genotipos oncogénicos en mucosa anal era mayor al de adquisición, la prevalencia e incidencia de HSIL era elevada, y superior a la de cérvix, por lo que se debe ofertar el despistaje de dichas lesiones a todas las MVIH+.

OR-04. CARCINOMA ESCAMOSO DE CANAL ANAL EN HOMBRES Y MUJERES CON INFECCIÓN POR VIH. INCIDENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PRONÓSTICO

M. Díez, J. Ferri, I. Portilla, M. Carreres, L. Giner, V. Boix, E. Merino, D. Torrés, S. Reus y J. Portilla

Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.

Introducción: La incidencia de carcinoma escamoso de canal anal (CCA) ha aumentado en varones homosexuales (HSH), inmunodeprimidos y personas con infección VIH.

Objetivos: Analizar la incidencia, características clínicas y pronóstico de los CCA diagnosticados en personas VIH en seguimiento en nuestro centro.

Métodos: Estudio observacional y retrospectivo de los pacientes con CCA diagnosticados entre los años 2005-2016. Criterios inclusión: infección VIH, edad > 18 años y diagnóstico mediante biopsia anal, categorizados como carcinoma in situ (NIA III, tumor localizado) o carcinoma infiltrante. Se analiza la incidencia en 3 periodos de tiempo: (2005-2008, 2009-2012, 20013-2016), se comparan resultados en hombres y mujeres.

Resultados: Se diagnosticaron 17 casos de CCA en el periodo de tiempo analizado, 13 (76,5%) varones, edad media: 47,8 $\pm$ 7 años, HSH: 47,1%, fumadores: 82,4%, sida previo: 76,5%, nadir CD4+ < 200/mL: 58,8%. Al diagnóstico del CCA, CV-VIH < 50 cop/mL: 64,7%, CD4+/ μ L: 466 $\pm$ 349/mL. CD4/CD8: 0,52 $\pm$ 0,41, tiempo desde diagnóstico VIH: 15,8 $\pm$ 7 años, recibían TAR: 94,1%. CCA in situ: 35,3%. Infiltrante: 52,9%. Estadios (AJCC/UICC, 2010): estadio 0: 6, I: 1, II: 4, IIIB: 1, desconocido: 4. Se obtuvo remisión completa del CCA en un 76,5% de los casos, 23,5% presentaron respuesta parcial al tratamiento y hubo 2 recidivas del CCA tras > 5 años de seguimiento. Cuatro pacientes fallecieron durante el periodo de estudio, y sólo uno en relación con el CCA. No se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres, con excepción de uso de drogas intravenosas (UDI): 15,4% vs 100% (p < 0,01) y co-infección por VHC: 27,3% vs 100% (p < 0,02), respectivamente. La mitad de las mujeres tenían diagnóstico previo de CIN y ninguna mujer tuvo control previo de citología o VPH anal pre-

vio al diagnóstico, frente al 46,2% en varones. La frecuencia de CCA infiltrante y de sida previo fue superior en mujeres, aunque sin diferencias significativas. El análisis de la incidencia global de CCA en los 3 periodos de tiempo (2005-2008, 2009-2012, 2013-2016) fue el siguiente: 0,8-0,3-0,7% respectivamente. La tasa de incidencia en varones fue: 1,02-0,49-0,6% y en mujeres: 0,35-0-0,87%.

Conclusiones: La incidencia de CCA en nuestro centro es baja y ha permanecido estable en el periodo de tiempo estudiado, aunque se observa una tendencia a disminuir en varones y aumentar en mujeres. Las mujeres con CCA son UDI, co-infectadas por VHC y el 75% se diagnostican como CCA infiltrante. Las mujeres con infección por VIH deben incluirse en los programas de prevención de CCA, independientemente de un diagnóstico previo de CIN y mecanismo de transmisión del VIH.

OR-05. EVOLUCIÓN EN LA TRANSMISIÓN DE RESISTENCIAS A ANTIRRETROVIRALES DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES VIH EN CORIS (2007-2017). PROGRAMA DE VIGILANCIA EN LA INTEGRASA VIRAL

M. Álvarez Estévez¹, J.A. Fernández-Caballero¹, A.B. Pérez¹, N. Espinosa², S. García-Bujalance³, M.J. Pérez-Elias⁴, R. Delgado⁵, J.A. Iribarren⁶, I. Viciano⁷, D. Dalmau⁸, A. Aguilera⁹, M. Masiá¹⁰, M. Rivero¹¹, A. Imaz¹², I. de los Santos¹³, J. Portilla¹⁴, C. Galera¹⁵, J.L. Gómez-Sirvent¹⁶, V. Hernando¹⁷ y F. García¹, en representación de CoRIS

¹Hospital San Cecilio, Instituto de Investigación Biosanitaria, Granada.

²Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ³Hospital La Paz, Madrid. ⁴Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ⁵Hospital 12 de Octubre, Madrid. ⁶Hospital Donostia, Donostia. ⁷Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ⁸Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Terrassa. ⁹Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. ¹⁰Hospital de Elche, Elche. ¹¹Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. ¹²Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat. ¹³Hospital La Princesa, Madrid. ¹⁴Hospital de Alicante, Alicante. ¹⁵Hospital Arrixaca, Murcia. ¹⁶Hospital de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria. ¹⁷Centro Nacional de Epidemiología, Madrid.

Objetivos: Presentamos los datos de la evolución de las resistencia transmitidas a fármacos de primera línea en los pacientes naïve a tratamiento antirretroviral (TAR) en (CoRIS), incorporando los resultados del programa de vigilancia epidemiológica en la integrasa.

Métodos: Se han analizado 5.484 pacientes con datos de proteasa y retrotranscriptasa (años 2007 a 2017), y 576 pacientes con datos de integrasa (2012-2017). Para la evaluación de la transmisión de mutaciones de resistencia se ha aplicado la lista de la OMS (RT y Pro), y del IAS (INIs). Para estimar la prevalencia de resistencias primarias a los fármacos de primera línea se ha utilizado el algoritmo de Stanford v 8.4, considerando cualquier categoría de resistencia a excepción de "potential low level resistance".

Resultados: Hallamos una prevalencia global de mutaciones de resistencia (OMS) en el período analizado del 7,9% (3,6% ITIANs, 3,7% ITINANs, 2,0% IPs) y del 2,7% para INIs (IAS). La prevalencia de resis-

tencia a los fármacos de primera línea recomendados por las guías de TAR de GeSIDA en los distintos periodos se refleja en la tabla.

Conclusiones: Los datos de prevalencia de mutaciones de resistencia (OMS) son similares a los de otros países europeos. Las resistencias a fármacos de primera línea, han sufrido un paulatino descenso, con un pico en 2013 y 2014, por la inclusión de rilpivirina. La transmisión de resistencias a los INIs sigue siendo baja. En un escenario de máxima adherencia a las guías de GeSIDA (esquemas de tratamiento basados en INIs), las posibilidades de que un paciente presente algún virus con resistencia a algún componente del régimen también es muy baja, lo que puede cuestionar la utilidad de los estudios de resistencia en pacientes naïve en la práctica clínica.

OR-06. FUNCTIONAL AND TRANSCRIPTIONAL PROPERTIES OF DC DISTINGUISH A SUBSET OF HIV-1 CONTROLLER NEUTRALIZERS

E. Martín Gayo¹, H.R. Chen¹, C. Gao¹, Z. Ouyang², D. Kim¹, K.E. Kolb³, A. Shalek³, B.D. Walker¹, M. Lichterfeld⁴ and X.G. Yu¹

¹Ragon Institute of MGH, MIT and Harvard, Boston, MA. ²University of California San Diego (UCSD), San Diego, CA. ³MIT Institute for Medical Engineering & Science (IMES) and Department of Chemistry, Cambridge, MA. ⁴Infectious Disease Divisions, Brigham and Women's Hospital and Massachusetts General Hospital, Boston, MA.

Background: Induction of broadly neutralizing antibodies against HIV-1 (bNAbs) is a promising strategy for a preventive vaccine against HIV-1. Typically, bNAbs develop in individuals with high-level viremia and increased immune activation, however, Abs with high neutralizing breadth have also been detected in rare subgroups of HIV-1 controllers with low or undetectable viral loads in the absence of antiretroviral therapy. Yet, cellular and immunological mechanisms responsible for such Ab responses are not well understood. Here, we analyzed transcriptional and functional features of primary conventional dendritic cells (cDCs), monocytes and B cells that distinguish HIV-1 controllers who develop neutralizing Ab breadth against HIV-1 from those who do not.

Methods: Whole genome RNAseq was performed from sorted circulating cDC, B cells and Monocytes from HIV controllers with (Nt, n = 46) or without (NC, n = 15) neutralizing antibody responses. In addition, the ability of primary cDCs to prime allogeneic naïve CD4⁺ T cells into CXCR5⁺ PD-1⁺ Tfh was analyzed in functional *in vitro* assays.

Results: Transcriptional signatures in cDC from controller neutralizers were dichotomous and exhibited two distinct patterns, of which one was indistinguishable from a background cohort of NC without neutralizing breadth (Nt1, n = 25). In contrast, the opposite subgroup of controller neutralizers Nt2 (n = 21) showed a discrete transcriptional pattern characterized by up-regulation of inflammatory genes and activation of pathways supporting Tfh polarization. Notably, proinflammatory transcriptional changes in this Nt2 subset of controller neutralizers were also observed in monocytes and B cells, and were associated with a higher functional ability of cDCs to prime CXCR5⁺ PD-1⁺ Bcl-6⁺ Tfh-like cells *in vitro*, compared to cDCs from Nt1 (p = 0.04) or NC (p = 0.01). Importantly, Nt2 transcriptional signatures were predicted by activation of cytokine and toll-like receptors. However, Tfh-priming function of cDCs from Nt2 patients was dependent on signaling through IL-12R (p = 0.02) and supplementation with exogenous with IL-12 could significantly induce such a distinct functional controller-neutralizer profile in ordinary cDC obtained from healthy donors.

Conclusions: A subgroup of HIV controllers support the generation of neutralizing antibody breadth through distinct, IL-12-dependent transcriptional programs in human cDC that confer improved abilities for Tfh priming.

Periodo	Global	ITIANs	ITINANs	IPs	INIs
2007 (n = 482)	8,5	3,3	5,6	1,4	*
2008-2009 (n = 1.169)	6,8	3,5	4,3	0,6	*
2010-2011 (n = 1.298)	6,2	1,6	4,5	0,6	*
2012 (n = 555)	6,7	2,5	4,7	1,1	0,7 (n = 134)
2013 (n = 577)	9,5	1,2	8,1	0,9	0 (n = 60)
2014 (n = 582)	11,8	1,7	10,1	1,4	0 (n = 103)
2015-2017 (n = 821)	2,2	2,1	*	*	0,7 (n = 279)

*No incluidos en pautas preferentes en ese periodo.

OR-07. RESISTENCIA A LA INFECCIÓN POR VIH-1 EN PACIENTES CON UNA MUTACIÓN EN EL GEN DE LA TRANSPORTINA-3. GENERACIÓN DE UN MODELO CELULAR MEDIANTE EDICIÓN GÉNICA (CRISPR/CAS9)

S. Rodríguez Mora¹, M.T. Rodríguez Plata², M. Bermejo¹, E. Mateos¹, M.R. López Huertas³, J.J. Vélchez⁴, G. Towers², M. Coiras¹ y J. Alcami¹

¹Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda. ²University College London, Londres. ³Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ⁴Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Introducción y objetivos: Transportina-3 (TNPO-3), una carioferina que media la entrada nuclear de proteínas con dominios ricos en serina y arginina, es esencial en la infección por el VIH-1. En 2013 se descubrió que una delección heterocigótica de un solo nucleótido en el codón de terminación del gen *tnpo3* codifica 15aa adicionales, causando una enfermedad genética familiar denominada distrofia muscular de cinturas 1F (LGMD1F). Los principales objetivos fueron: 1) Estudiar si los linfocitos de pacientes con LGMD1F tienen una resistencia a la infección por VIH-1 *in vitro*. 2) Generar un modelo celular con *knockout* selectivo hetero y homocigoto del gen *tnpo3* mediante edición génica usando el sistema CRISPR/Cas9.

Métodos: 1) PBMCs de sangre periférica de 23 pacientes con LGMD1F y 44 donantes sanos, fueron activados con CD3/CD28/IL-2 durante 48 horas e infectados con el clon de VIH NL4-3_{renilla} (X4). La producción de Renilla (correspondiente a la replicación del VIH-1), la integración del provirus y la síntesis de formas episomales (2LTRs) se analizaron 5 días post-infección. 2) Guías de ARN diseñadas para el primer exón del gen *tnpo3* y clonadas en el plásmido lentiCRISPRv2 (con capacidad exonucleasa (Cas-9) y resistencia a puromicina), se utilizaron para generar lentivirus en células 293-T triple-transfectadas con los plásmidos de la envuelta del VSV (pMG), empaquetamiento (p8.91_{ex}) y lentiCRISv2. La infección de la línea Jurkat con estos lentivirus permitió generar células JLTRG_R5 con la mutación del gen *tnpo3* mediante la técnica CRISPR/Cas9.

Resultados: 1) Los PBMCs de pacientes con LGMD1F mostraron resistencia (> 90%) a la infección por VIH-1 *ex vivo* en comparación con los controles. 2) La integración proviral se redujo al 90% y las formas episomales fueron prácticamente indetectables en las células de los pacientes. 3) La infección de células JLTRG_R5 permitió generar poblaciones homocigóticas y heterocigóticas en la mutación de *tnpo3* que fueron posteriormente infectadas con NL4-3_{Renilla}. Los clones *knockout* de *tnpo3* mostraron una resistencia casi total a la infección *in vitro* por el VIH.

Conclusiones: PBMCs de pacientes con LGMD1F que portan una microdelección en un alelo de *tnpo3* muestran resistencia a la infección *ex vivo* por VIH-1. La baja detección de formas episomales y de integración proviral sugieren que la restricción por esta variante de TNPO3 se produce en el transporte nuclear del complejo de pre-integración. El modelo celular generado reproduce la resistencia a la infección, permitiendo confirmar y estudiar el importante papel de TNPO3 en la infección por VIH.

OR-08. EN PACIENTES BAJO TRATAMIENTO SUPRESOR, LA EXPRESIÓN DE OX40 EN LINFOCITOS T-CD4 DE LA MUCOSA INTestinal SE ASOCIA FUERTEMENTE CON EL NADIR DE CD4

I. Rosado¹, I. Herrero¹, S. Sobrino², M. Fontillón², M. Leal¹ y Y.M. Pacheco¹

¹IBiS, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ²Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción y objetivos: La molécula OX40 (CD134), relacionada con el receptor de TNF, es una molécula co-estimuladora fundamental en la proliferación homeostática rápida (PHR), dado que su bloqueo anula específicamente este proceso. Tanto la función tímica

como la PHR tienen lugar durante la reconstitución inmunológica tras el tratamiento antirretroviral, de tal forma que cuanto menor sea el aporte tímico de nuevas células, mayor será la contribución de la PHR. Nuestro objetivo fue explorar la expresión de este marcador en células mononucleares de mucosa intestinal y sus potenciales asociaciones con parámetros clínicos en pacientes VIH.

Métodos: Se obtuvieron muestras de ciego e íleon mediante colonoscopia de pacientes VIH (n = 22). Todos ellos mantenían CV indetectable en el momento de la biopsia. Las células mononucleares de la mucosa se obtuvieron tras digestión de las biopsias y, mediante citometría de flujo se cuantificó la frecuencia de CD4+OX40+ para explorar, posteriormente, sus potenciales asociaciones con parámetros clínicos.

Resultados: En general, los resultados obtenidos fueron similares en ambas localizaciones tisulares. Se observaron correlaciones negativas entre la frecuencia de CD4+OX40+ y el valor de CD4 nadir ($\rho = -0,854$, $p < 0,001$, en ciego), así como con la carga viral al inicio del tratamiento ($\rho = 0,435$, $p = 0,038$, en ciego) y con el recuento de CD4 en el momento de la biopsia ($\rho = -0,658$, $p < 0,001$, en ciego). En el caso del ratio CD4/CD8 en el momento de la biopsia, la correlación fue más estrecha en el ciego ($\rho = -0,693$, $p < 0,001$), que en el íleon ($\rho = -0,384$, $p = 0,085$).

Conclusiones: La expresión de OX40 en los linfocitos T-CD4 de la mucosa intestinal parece ser una huella permanente de la presión homeostática a la que se ve sometido el sistema como consecuencia, por un lado, de la depleción de CD4 inducida por el VIH y, por otro lado, de la capacidad tímica de aportar nuevas células. Claramente, esta alteración inmunológica persiste y no se revierte con el tratamiento, con independencia de la recuperación de CD4 durante el mismo. Estos resultados ayudan a comprender a nivel inmunológico el significado clínico del valor CD4 nadir.

Comunicaciones orales 2-Jueves, 30 de noviembre,
10:15-12:15 h

OR-09. CAMBIOS EN LAS CAUSAS DE MUERTE EN LA COHORTE DE ADULTOS CON INFECCIÓN POR VIH DE LA RIS (CORIS): 2004-2015

B. Alejos¹, V. Hernando¹, N. Sanz², B. Padilla³, J. del Romero⁴, J. Santos⁵, J. Portilla⁶, M. Gorgolas⁷, S. Moreno⁸, J. del Amo¹ y C. CoRIS

¹Centro Nacional de Epidemiología-ISCIII, Madrid. ²Asociación CoRIS, Madrid. ³Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁴Centro Sanitario Sandoval, Madrid. ⁵Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ⁶Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. ⁷Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ⁸Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Objetivos: Estudiar las tendencias en la mortalidad global y causa-específica de los pacientes incluidos en la Cohorte de adultos con infección por VIH de la Red de Investigación en Sida (CoRIS) entre 2004 y 2015.

Métodos: Se incluyeron pacientes VIH-positivo, naïve a tratamiento antirretroviral e incluidos en CoRIS desde 2004 a 2015. Se crearon grupos de causa de muerte específica utilizando la versión modificada del Protocolo de Codificación de Causa de Muerte en VIH (www.cphiv.dk). Para analizar tendencias en la mortalidad, se dividió el seguimiento en 4 periodos calendarios (2004-2006, 2007-2009, 2010-2012, 2013-2015). Se utilizó la regresión de Poisson para calcular y comparar tasas de mortalidad por 1.000 personas-año (pa) en cada periodo calendario. Para evaluar el efecto de la mortalidad temprana

Tabla OR-09

Periodo	Global	VIH/SIDA	Neoplasias-no-SIDA	Hepáticas	Infecciones-no-SIDA	Cardiovascular
Todos (n = 12.239)						
2004-2006	16,7 (12,9-21,6)	8,4 (5,8-12,0)	0,6 (0,1-2,3)	2,9 (1,6-5,4)	1,2 (0,4-3,1)	0,3 (0,0-2,0)
2007-2009	12,4 (10,5-14,7)	5,2 (4,0-6,7)	1,7 (1,1-2,6)	0,9 (0,5-1,7)	1,0 (0,6-1,8)	0,4 (0,1-1,0)
2010-2012	8,0 (6,7-9,4)	3,0 (2,3-4,0)	1,3 (0,8-1,9)	0,8 (0,4-1,3)	0,6 (0,4-1,2)	0,1 (0,0-0,5)
2013-2015	5,6 (4,6-6,8)	1,6 (1,2-2,3)	1,2 (0,8-1,8)	0,5 (0,3-1,0)	0,4 (0,2-0,8)	0,2 (0,1-0,5)
Al menos 6 meses seguimiento (n = 10.557)						
2004-2006	7,3 (4,9-10,7)	2,6 (1,4-5,0)	0,6 (0,1-2,3)	0,9 (0,3-2,7)	0,6 (0,1-2,3)	0
2007-2009	7,7 (6,2-9,6)	2,2 (1,5-3,3)	1,2 (0,7-2,1)	0,7 (0,4-1,5)	0,7 (0,4-1,5)	0,2 (0,0-0,7)
2010-2012	5,9 (4,8-7,2)	1,5 (1,0-2,2)	1,2 (0,8-1,8)	0,5 (0,3-1,0)	0,5 (0,3-1,0)	0,1 (0,0-0,5)
2013-2015	4,3 (3,5-5,4)	0,8 (0,5-1,3)	1,1 (0,7-1,7)	0,5 (0,3-0,9)	0,3 (0,1-0,6)	0,2 (0,1-0,5)

se repitió el análisis incluyendo sólo a aquellos pacientes seguidos durante más de 6 meses.

Resultados: Se registraron un total 435 muertes en 12.239 pacientes (tasa mortalidad $8,6 \times 1000pa$). Las causas más frecuentes fueron VIH/SIDA (39%), neoplasias-no-SIDA (15%), hepáticas (10%), infecciones-no-SIDA (8%) y cardiovasculares (3%). Las neoplasias-no-SIDA más frecuentes fueron cáncer de pulmón (43%) y leucemias (6%). La tabla muestra las tasas de mortalidad global y causa-específica ($\times 1.000pa$) e intervalos de confianza al 95% para cada periodo calendario. Se observaron descensos significativos a lo largo del periodo calendario en la mortalidad global ($p < 0,001$), hepática ($p = 0,010$) e infecciones-no-SIDA ($p = 0,032$). Sin embargo, no se observaron cambios en el tiempo en la mortalidad por neoplasias-no-SIDA ($p = 0,949$) ni cardiovascular ($p = 0,277$). Al analizar sólo a aquellos pacientes con más de 6 meses de seguimiento se observaron descensos menos marcados, pasando a ser las neoplasias-no-SIDA la tasa más alta en el periodo 2013-2015.

Conclusiones: La mortalidad global, hepática y por infecciones-no-SIDA ha descendido en España. La muerte por enfermedades asociadas con VIH/SIDA se mantiene como la principal causa de muerte. Sin embargo, una vez eliminada la mortalidad temprana las neoplasias-no-SIDA pasan a ser la causa más importante en el periodo 2013-2015 lo que hace esencial poner en marcha programas de abandono del consumo de tabaco y cribado de tumores.

OR-10. DECREASING RATES OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN PEOPLE LIVING WITH HIV: A NATIONWIDE COHORT STUDY IN SPAIN, 2004-2014

M. Masiá¹, V. Ospino¹, S. Padilla¹, J. García¹, J.A. García², J.I. Bernardino³, A.A. Campins⁴, V. Asensi⁵, O. Bisbal⁶, F. Gutiérrez¹ and C. Ris⁷

¹Hospital General Universitario de Elche, Elche. ²Universidad Miguel Hernández, Elche. ³Hospital La Paz-Carlos III-Cantoblanco, Madrid.

⁴Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. ⁵Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ⁶Hospital 12 de Octubre, Madrid. ⁷Hospital Carlos III, Madrid.

Objectives: Contemporary data from territory-wide representative cohorts are needed to disclose trends in the occurrence of acute myocardial infarction (AMI) in people living with HIV (PLWH). We analyzed time-trends in the standardized incidence rate (sIR) of AMI in PLWH in Spain from 2005 to 2014, and compared it with the general population.

Methods: Longitudinal study conducted in CoRIS, a nationwide contemporary multicenter HIV cohort. All incident AMI events were collected, and age-standardized IRs calculated. To analyse the IR of AMI in the general population, the national rates of hospital discharges for AMI per 100.000 habitants stratified for age and sex from 2005 to 2014 were obtained using the morbidity report data from the Natio-

nal Statistics Institute. Cox proportional hazard model was fitted to assess the effect of covariates of interest on AMI occurrence.

Results: There was a decrease in the sIR ratio of AMI: 1.56 (95%CI 1.46-1.66) in 2005-2009, and 1.34 (1.27-1.41) in 2010-2014 in PLWH. A concomitant increase in CD4 count, decrease in plasma HIV-RNA, lower exposure to protease inhibitors, higher to integrase-strand-transfer inhibitors, and no changes in abacavir use were observed. AMI occurrence was associated with lower CD4 cell count (hazard ratio [95%CI] 0.99 [0.99-0.99] per CD4 cell/ μ L unit increase), higher plasma HIV-RNA (2.69 [2.47-2.94] for HIV-RNA above 100,000 copies/mL), and higher age [1.08 (1.07-1.08) per year increase]

Conclusions: There is a decreasing incidence of acute myocardial infarction in PLWH in Spain, which coexists with improvements in immune and virological control, but remains higher than in the general population.

OR-11. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE UN PROYECTO DE FORMACIÓN DE PROFESIONALES SANITARIOS DE ATENCIÓN PRIMARIA PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL VIH

B. de la Fuente¹, D. Dalmau², I. de los Santos³, A. Romero⁴, M.J. Pérez⁵, G. Samperiz⁶, J.C. López⁷, V. Estrada⁸, P. Arazo⁶, F. Lozano⁹, M. Pastor¹⁰, A. Arrillaga¹¹, M.J. Fuster Ruiz de Apodaca¹², M.J. Galindo¹³ y Grupo de Trabajo de Diagnóstico Precoz del VIH en Atención Primaria¹²

¹Hospital Cabueñes, Gijón. ²Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Barcelona. ³Hospital La Princesa, Madrid. ⁴Hospital Puerto Real, Cádiz.

⁵Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ⁶Hospital Miguel Servet, Zaragoza.

⁷Hospital Gregorio Marañón, Madrid. ⁸Hospital Clínico de Madrid, Madrid. ⁹Hospital Valme, Sevilla. ¹⁰Bizkaia, San Sebastián. ¹¹Plan del Sida del País Vasco, San Sebastián. ¹²SEISIDA, Madrid. ¹³Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia.

Introducción: Reducir el diagnóstico tardío del VIH continúa siendo un reto epidemiológico. El objetivo de este proyecto fue promover el diagnóstico precoz del VIH a través de la formación de profesionales sanitarios de atención primaria.

Métodos: El proyecto ha sido desarrollado por médicos especialistas en VIH de 9 hospitales, que han impartido formación en Centros de Salud (CS) de seis CCAA durante 2016 y 2017. El cambio en los conocimientos y creencias de los profesionales sanitarios formados se ha evaluado a través de un diseño pre-experimental con medidas pre y post intervención aplicando un cuestionario auto-administrado desarrollado en el marco del proyecto OPTTEST. Se recogieron 1.654 cuestionarios válidos para el análisis. El cambio en las respuestas a los ítems se analizó utilizando la prueba t de Student para muestras relacionadas e independientes con el programa SPSS v.22.

Resultados: Se diseñó un programa formativo compuesto por dos módulos, uno clínico y otro psicosocial (con material audiovisual). Se

realizó la formación en 94 CS, formándose a aproximadamente a 1.700 profesionales sanitarios. El 78,1% eran mujeres, el 64,3% médicos/as y el 32% enfermeros/as. La media de edad era de $49,4 \pm 10,6$. En la medida pre-test, el 90,5% de los médicos/as afirmaron haber ofrecido la prueba de VIH a sus pacientes, habiendo aceptado el 90,8% de éstos. Además, el 33,8% de médicos/as y 17,5% de enfermeros/as afirmaron conocer y aplicar las guías de diagnóstico precoz españolas. El 50,3% de médicos/as y el 16,8% de enfermeros/as preguntaban con frecuencia sobre el riesgo de VIH a sus pacientes. Se hallaron cambios significativos en 11 de los 14 ítems comparados sobre conocimientos, creencias y barreras para la oferta del test de VIH. Entre ellos, los profesionales formados adquirieron más conocimiento de los beneficios del diagnóstico temprano de VIH ($p < 0,0001$), del beneficio del tratamiento como prevención ($p < 0,0001$), de la conveniencia de ofrecer la prueba a pacientes con enfermedades indicadoras y de no ofrecerla solo a pacientes de alto riesgo ($p < 0,0001$). Asimismo, expresaron menor necesidad de formación adicional para ofertar la prueba ($p < 0,0001$) y menor preocupación ante preguntas de los pacientes que no pudieran responder ($p < 0,0001$).

Conclusiones: Se ha realizado una amplia formación que ha sido eficaz para aumentar el conocimiento y modificar creencias y barreras de los profesionales sanitarios a la hora de tratar con sus pacientes y emplear u ofrecer pruebas de detección del VIH.

Proyecto realizado por SEISIDA y financiado por Janssen Cilag.

OR-12. A 24-WEEK RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF DUAL THERAPY WITH RALTEGRAVIR/LAMIVUDINE (RAL/3TC) IN VIRALLY SUPPRESSED PATIENTS: RALAM STUDY

E. de Lazzari, M. Lonca, J. Rojas, A. González-Cordón, P. Callau, M. Martínez-Rebollar, M. Laguno, M. Plana, S. Sánchez-Palomino, J.L. Blanco, J.M. Gatell, J. Mallolas and E. Martínez

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Objectives: We hypothesized that switching to RAL/3TC in patients with viral suppression would maintain efficacy and be well tolerated.

Methods: Stable HIV-1-infected adults receiving combination antiretroviral therapy and virally suppressed ≥ 12 months, no previous viral failure or known resistance mutations to integrase inhibitors or 3TC/FTC, and no chronic hepatitis B were randomized (2:1) to switch to the fixed-dose combination 150 mg 3TC/300 mg RAL BID or to continue antiretroviral therapy. Primary outcome was the number of patients with therapeutic failure (defined as viral failure, change in treatment for any reason, consent withdrawal, loss to follow-up, or death) by intent-to-treat and on-treatment analyses at week 24. Secondary outcomes were changes in laboratory (glucose, HOMA, lipids, estimated glomerular filtration rate, urine bet-2-microglobulin, plasma vitamin D, blood cells, Cd4 and Cd8 cells), body composition (DXA scan), sleep quality (Pittsburg Sleep Quality Index) and adherence (Morisky-Green test), and overall and severe adverse events.

Results: Seventy-five patients were included: men 78%; median age 50 years; baseline antiretroviral therapy containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (61%), integrase inhibitors (24%), or protease inhibitors (15%). medications other than antiretroviral therapy in 58%, median CD4 $622/\text{mm}^3$ and CD8 $777/\text{mm}^3$. At week 24, 7 (9%) patients had therapeutic failure: RAL/3TC 2 (4%) (pregnancy, 1; medical decision, 1); control 5 (20%) (viral failure, 1; therapy discontinuation, 2; lost to follow-up, 2). The difference in proportions (95% confidence interval) of therapeutic failures RAL/3TC minus control was 15.9% (-35.3%, -1.2%) by intent-to-treat, and -11.0% (-30.0%, 1.3%) by on-treatment analyses, respectively. The incidence rate ratio of all adverse events was: control 1. RAL/3TC 0.87 (95% confidence interval 0.54-1.83). $p = 0.5550$. One control (4%) and 4 RAL/3TC (7%) patients had severe adverse effects, but none related to antiretroviral therapy.

Conclusions: This pilot study suggests that switching to RAL/3TC in patients with viral suppression maintains efficacy and is well tolerated. These results support the viability of a well-powered randomized trial.

OR-13. ¿QUIÉN SE QUEDA FUERA DE LA CASCADA DE TRATAMIENTO DEL VIH EN ESPAÑA?

V. Hernando, O. Núñez, M. Ruiz-Alguero, J. del Amo, A. Díaz y Grupos de Trabajo de Rcs, SINIVIH, Encuesta Hospitalaria y CoRIS

Centro Nacional de Epidemiología-ISCIII, Madrid.

Introducción y objetivos: Estamos cada vez más cerca de alcanzar el reto 90-90-90 (valor medio estimaciones 82-86-84), pero para lograrlo plenamente debemos conocer quién se queda fuera de los porcentajes actuales. Nuestro objetivo fue caracterizar a los pacientes que no conocen su diagnóstico, aquellos que no reciben tratamiento y los que no alcanzan carga viral suprimida en 2014.

Métodos: Utilizando diversas fuentes de información se analizó: 1) Pacientes que no conocen su diagnóstico. Fuente: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH (SINIVIH). Para caracterizar a las personas que desconocen su infección por VIH se asumió que son similares a los sujetos que se identifican con retraso diagnóstico (RD) ($< 350 \text{ cel}/\text{mm}^3$). Por lo que se analizó el perfil de las personas con RD notificadas al SINIVIH en 2014. 2) Pacientes que no reciben tratamiento. Fuentes: Cohorte CoRIS y Encuesta Hospitalaria (EH). 3) Pacientes que no alcanzan carga viral suprimida. Fuentes: Cohorte CoRIS y EH. A los datos de CoRIS se aplicaron pesos para conseguir representatividad a nivel poblacional.

Resultados: 1) De los 3.654 nuevos diagnósticos de VIH con datos sobre CD4, 1.635 (45%) tuvieron RD. Estos sujetos fueron más frecuentemente mayores, usuarios de drogas inyectadas (UDIs) o heterosexuales frente HSH y los originarios de otros países. 2) A partir de CoRIS, los sujetos incluidos en la cohorte que no recibían tratamiento antirretroviral fueron más frecuentemente jóvenes, UDIs y HSH frente heterosexuales, mayor recuento de CD4, originarios de otros países y que entraron en la cohorte entre 2010 y 2014. Según la EH, también los jóvenes, los UDIs, los que llevan menos tiempo diagnosticado y los que se encuentran en estadio asintomático no recibían tratamiento y además, las personas sin domicilio, los desempleados y los españoles. 3) Los sujetos que no alcanzaron carga viral suprimida, según datos de CoRIS, fueron más frecuentemente jóvenes, heterosexuales y UDIs frente HSH, originarios de otros países y que entraron en la cohorte entre 2004 y 2009. Según EH, también se repiten jóvenes, UDIs, y se añadiría aquellos con menos tiempo de diagnóstico, en estadio sida, en prisión o sin domicilio y desempleados.

Conclusiones: Las personas que quedan fuera de cada paso de la cascada de tratamiento presentan un perfil diferente por lo que es necesario diseñar estrategias específicas para ellos. El uso de diferentes fuentes de información, poblacionales, de cohorte y encuestas, nos da una visión más global de los sujetos que viven con VIH en España.

OR-14. EXOME-WIDE ASSOCIATION STUDY IN HIV-INFECTED INDIVIDUALS IDENTIFIES A FUNCTIONAL VARIANT RELATED TO LONG TERM NON PROGRESSION IN UBXN6

F. Díez Fuertes¹, H.E. de la Torre Tarazona¹, E. Calonge¹, M. Pernas¹, J. García Pérez¹, A. Álvarez¹, F. García García², M. Saumoy³, M. Riera⁴, A. Boland-Auge⁵, C. López Galíndez¹, M. Lathrop⁵, J. Dopazo², A. Sakuntabhai⁶ and J. Alcamí¹

¹Centro Nacional de Microbiología (ISCIII), Majadahonda. ²Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia. ³Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. ⁴Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. ⁵Institut de Génomique, Evry. ⁶Institut Pasteur, Paris.

Background: Long-term non-progressors (LTNP) are a heterogeneous group of HIV-1 infected individuals characterized by their ability to maintain high CD4⁺ T cell counts and control viral replication for years in the absence of antiretroviral therapy. Nevertheless, LTNP phenotype is far to be fully understood. The present study aims to identify host functional determinants of non-progression in a Spanish cohort of LTNPs.

Methods: An exome genotyping microarray interrogated 247,722 single nucleotide polymorphisms (SNPs) of 85 LTNP. The allelic frequencies of this group were compared with a healthy population of 267 individuals through Fisher's test. Different populations were used to confirm a rare frequency of rs1127888 in LTNP, including a group of HIV-1 infected individuals with a typical pattern of disease progression (TP, n = 58) and two reference populations, 1000 Genomes Project (EUR, n = 503) and Exome Sequencing Project (EA, n = 4,300). UBXN6-knockdown mediated by siRNAs were conducted to assay the role of this gene in HeLa, dendritic cells (DCs) and macrophages infected with different HIV-1 luciferase-expressing recombinant viruses with and without replication capacity. Cell infection was assessed through measurement of Relative Luciferase Units (RLU). The expression of UBXN6, tetherin and UBXN6/VCP-target protein CAV1 was measured by Western blot and immunofluorescence assays.

Results: The SNP rs1127888 located in 19p13.3 and associated with UBXN6 reached genome-wide significance ($p = 7.34 \times 10^{-11}$, $q = 2.11 \times 10^{-6}$, after Bonferroni correction) in the LTNP/control association study. The anomalous allelic and genotypic frequencies of rs1127888 observed in LTNP were confirmed with reference populations (EUR and EA) and by sequencing in TP population. The predicted effect of rs1127888 causes A31T missense variant in UBXN6 protein within its VCP-interacting N-terminal region. UBXN6-knockdown in HeLa cells increases CAV1 and tetherin expression and the accumulation of CAV1 in cell periphery. UBXN6-knockdown reduced a third the luciferase activity of HeLa and dendritic cells and a 16.6% in macrophages infected with replication-competent recombinant HIV-1, but has no effect in cells infected with single-round infectious particles of HIV-1.

Conclusions: The SNP rs1127888 causing A31T variant of UBXN6 was associated with LTNP phenotype. This variant is located in the UBXN6 N-terminal region implicated in UBXN6/VCP interaction, which in turn regulates endolysosomal sorting of CAV1. The accumulation of CAV1 in cell periphery as a consequence of UBXN6 silencing reduced HIV-1 replication but did not alter virus entry. Tetherin clusters into CAV1-enriched membrane domains, pointing to a role of UBXN6 silencing in preventing HIV-1 release by tetherin restriction through the regulation of CAV1 turnover.

OR-15. ISOLATION OF A BROADLY NEUTRALIZING ANTIBODY WITH LOW SOMATIC MUTATION FROM A CHRONICALLY INFECTED HIV-1 PATIENT

A. Fabra García¹, C. Beltrán Pávez², A. Merino Mansilla², C. Xufré¹, I. Crespo¹, J.M. Gatell³, F. García³, E. Yuste² and V. Sánchez Merino¹

¹IDIBAPS, Barcelona. ²Instituto de Salud Carlos III, Madrid. ³Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

Background: The identification of potent human broadly neutralizing antibodies (bNAbs) opens the possibility of new intervention strategies for the effective suppression of virus replication in the absence of ART. One of the main limitations of the use of long-term antibody-based therapies is the appearance of host immune responses against the antibody-based molecules. These constraints have been confirmed in NHP and a correlation between the magnitude of this effect and the distance from the germline of the delivered antibody has been observed. This aspect is particularly limiting considering that most of the bNAb against HIV described to date are highly

mutated as a result of a complex checkpoint system during B cell development within the host.

Methods: We have selected a chronically infected patient with broadly neutralizing activity against HIV-1 characterized against a previously described minipanel of 6 recombinant viruses from 5 different subtypes (A, B, C, D and AE). PBMCs from this patient were used to isolate, by single B cell sorting, memory B cells that express antibodies able to recognize the HIV-1 envelope protein. Amplification of the variable Ig gene segments from these antibodies was carried out by RT-PCR and its products were subsequently cloned into expression vectors containing the constant immunoglobulin regions. The corresponding heavy and light chain expression vectors were co-transfected into FreeStyle™ 293F cells and the antibodies were purified from the supernatant. Next, the purified immunoglobulins were tested against gp120 and gp41 by ELISA and western blotting. Finally, neutralization breadth was characterized against as described above.

Results: We have identified a patient with a significant neutralization breadth in sera. From this patient, we were able to isolate memory B cells that express antibodies against HIV-1. Antibodies isolated from these cells were tested *in vitro*. Two out of six recognized gp120 and no antibody was capable of recognizing gp41 by ELISA. One antibody (A7-572-006) was capable of neutralizing 5 viruses from 4 different subtypes (B, C, A and D) with an IC50 below 20 µg/ml (three of them with an IC50 of 1 µg/ml) with no significant neutralization of the VSV pseudotyped control. Remarkably, the level of somatic mutation was significantly low (7.9 and 6.7% for the heavy and light chains respectively).

Conclusions: Our results confirm that broadly neutralizing antibodies with low somatic mutation can be isolated from memory B cells from patients with chronic HIV infection.

OR-16. LA RECODIFICACIÓN SINÓNIMA DEL GEN GAG MODIFICA SU EXPRESIÓN PROTEICA EN EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 1

M. Nevot Banús, A. Jordán-Paiz, S. Franco Cirera y M.Á. Martínez de la Sierra

IRSICAIXA (Institut de Recerca de la SIDA), Badalona.

Introducción: Cada vez existen más evidencias que muestran que las mutaciones sinónimas no son tan neutrales como se creía, afectando la capacidad replicativa y la expresión proteica de los virus aunque el mecanismo subyacente se desconoce (Martínez et al. Trends in Microbiology 2016). El objetivo de este trabajo ha sido explorar uno de los posibles mecanismos implicado en la alteración de la capacidad replicativa viral y de la expresión proteica tras la modificación sinónima del gen gag del VIH-1.

Métodos: Las secuencias de gag se sintetizaron *de novo* según el uso de codones en humanos: los más frecuentes (MAX), los de igual frecuencia que WT(NEU) y los menos frecuentes (MIN). De estas secuencias se generaron variantes con la región p17WT. Éstas, se clonaron en el plásmido de un solo ciclo pNL4-3-deltaE-EGFP y se transfectaron en células 293T. A las 72h post-transfección, los sobrenadantes se filtraron a través de un filtro de 0,22 µm y guardaron a -80 °C. Las células transfectadas se utilizaron para analizar la expresión de GFP y de la proteína p24 por citometría de flujo así como para obtener el RNA celular y los lisados proteicos. A partir del RNA celular se aislaron los mRNAs y la producción de proteína se analizó a través de Western-Blot.

Resultados: A partir de los resultados obtenidos por citometría de flujo se calculó el ratio p24/GFP como medida de la capacidad replicativa de cada variante. Todos presentaron valores similares al WT excepto los MAX con p17-wt que presentaron un menor ratio p24/GFP. En cuanto a los niveles de transcritos, los virus optimizados presentaron valores más elevados que el WT. El análisis de la expresión proteica por Western-Blot mostró que las construcciones con p17

modificada, tanto el MAX como el NEU presentaron niveles de expresión similares al WT mientras que el MIN mostró menor expresión proteica. En los virus p17-wt, las mayores diferencias se detectaron en MAX en los que la expresión fue mucho menor que el WT a pesar de los elevados niveles de mRNAs. En cuanto a los NEU y MIN no se observó ninguna diferencia significativa respecto al WT.

Conclusiones: Este trabajo ha permitido establecer la importancia de la región p17 en la replicación viral aunque se desconoce a través de qué mecanismo. Asimismo se ha corroborado el efecto en la traducción de las mutaciones sinónimas aunque parece que existiría un mecanismo adicional responsable de lo observado en las variantes optimizadas.