

Sesión Póster Oral 1 - Clínico-epidemiológicos I - Miércoles, 11 de diciembre, 15:00-16:45h

PO-01. IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES VIH CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y FIBROSIS SIGNIFICATIVA MEDIANTE EL USO DE LAS ESCALAS HSI Y NAFLD FIBROSIS SCORE

J.F. Jofre Vidal y M. Riera Jaume

Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Objetivos: Identificar a los pacientes con infección por VIH e hígado graso no alcohólico con fibrosis significativa que acuden al Hospital Universitario de Son Espases (hospital de 3^{er} nivel) mediante el uso de la escala HSI (Hepatic Steatosis Index) y la escala NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) fibrosis score.

Métodos: Estudio transversal de pacientes infectados por VIH, mayores de 18 años, en seguimiento en consulta externa de VIH durante el último año (2018). Se realizó un cálculo automático de la escala HSI sobre la base de datos eVIHa, en la cual se encuentran todos los pacientes en seguimiento, utilizando la última determinación (año 2018) de las siguientes variables: sexo, IMC, AST, ALT y presencia o no de diabetes. Se estableció el diagnóstico de diabetes en aquellos pacientes que estaban bajo tratamiento con antidiabético oral y/o insulina y/o presentaban una hemoglobina glicosilada mayor a 6,5%. Valores del score HSI igual a 36 o mayor, se consideró positivo. A los pacientes con un score de HSI superior o igual a 36 se les aplicó la escala NAFLD fibrosis score, utilizando las siguientes variables: edad, IMC, AST, ALT, recuento de plaquetas, albúmina y diabetes sí o no. NAFLD fibrosis score igual o superior a 0,675 se consideró positivo.

Resultados: Se aplicó el HSI a 2.090 pacientes con infección por VIH en seguimiento activo, siendo la puntuación de 36 puntos o mayor en 701 pacientes (33,5%). De estos 701 pacientes, se descartaron 245 (35%) que tenían algún factor de riesgo para presentar hígado graso (VHB, VHC, antirretrovirales esteatogénicos y consumo abusivo de alcohol principalmente). La hepatitis B se descartó por presencia de antígeno de superficie, la hepatitis C se descartó por la presencia de anticuerpos totales contra el virus y el consumo de alcohol y los fármacos mediante historia clínica. A los pacientes restantes, se les aplicó el NAFLD fibrosis score, quedando un total de 15 pacientes (0,72%) con score sugestivo de fibrosis significativa. Ninguno presentaba elevación significativa de las transaminasas, y sólo 4 presentaban plaquetopenia.

Conclusiones: Los niveles normales de transaminasas y plaquetas no excluyen la presencia de fibrosis significativa en pacientes con hígado graso no alcohólico. El NAFLD fibrosis score es una escala de fácil

aplicabilidad en la práctica clínica, que permite identificar pacientes con fibrosis avanzada. La idea es en un segundo tiempo, biopsiar a estos pacientes para confirmar el diagnóstico y realizar un seguimiento específico.

PO-02. NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE DIAGNOSED BY NON-INVASIVE MARKERS IN HIV-INFECTED PATIENTS

C. Busca Arenzana, A. Oliveira Martín, V. Moreno, E. Valencia, L. Martín Carbonero, R. Montejano, J.I. Bernardino, I. Pérez-Valero, R. Micán, R. de Miguel, F. Arnalich, J.R. Arribas, J. González-García y M.L. Montes Ramírez

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Introducción y objetivos: Actualmente, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) es la principal causa de daño hepático en sujetos infectados por el VIH. La identificación de sujetos con NAFLD con herramientas simples es un desafío importante en el cuidado de los sujetos infectados por el VIH. Nuestro objetivo fue evaluar una gran cohorte de sujetos estables infectados por VIH para detectar esteatosis hepática con los marcadores no invasivos disponibles.

Métodos: Estudio transversal (febrero-2019) en 4009 sujetos infectados por VIH de una unidad clínica. Analizamos los registros demográficos, clínicos y analíticos de todos los pacientes con infección por VIH seguidos regularmente en nuestra cohorte. Calculamos marcadores de esteatosis (HSI, TyG), marcadores de fibrosis (APRI, FIB4) y analizamos CAP (parámetro atenuado controlado) cuyo valor > 238 dB/m diagnóstica esteatosis hepática > 5%, y elastografía transitoria (TE) por Fibroscan®. Los marcadores no invasivos se calcularon con los últimos registros de pruebas de laboratorio disponibles realizados no antes de 6 meses antes de la fecha de estudio transversal.

Resultados: Las principales características clínicas y demográficas: mujeres 20%, vía de transmisión MSM 47%, hetero 22%, UDI 23%, etnia 85% caucásica, CDC estadio C 23%, mediana nadir CD4 + recuento de células 220 (103-336), recuento real de células CD4 + 697 (505-914), 93% con carga viral de VIH indetectable, mediana de IMC 25 kg/m² (23-28). Menos del 1% de los sujetos tienen hepatitis B o C crónica no tratada. Los marcadores no invasivos y los parámetros metabólicos se muestran en la tabla.

		n/N	%
NAFLD	Diabetes Mellitus or abnormal fasting glucose	509/4009	13
	Dyslipemia	1937/4009	48
	Hypertriglyceridemia	1313/4009	33
	HTA	1136/4009	28
	Metabolic-syndrome	637/4009	16
	Clinical-records	736/3261	24
	HIS	1033/3493	30
	TyG > 8.38	2461/3913	63
	Insulin-resistance	1645/3913	42
	Advanced-liver-fibrosis	199/3914	5
Transient-elastography	APRI > 0.5	49/3574	1
	CAP > 238 db/m	1031	53
	Liver-tiffness > 9.6 Kpa	272/2153	13

Conclusiones: La esteatosis hepática está presente en uno de cada 3 pacientes infectados con VIH. La resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia, componentes clave del síndrome metabólico, tienen una prevalencia muy alta en esta población. Aunque la fibrosis avanzada no es muy prevalente, la alta prevalencia de resistencia a la insulina de la NAFLD causarán un aumento significativo en los próximos años. Los marcadores no invasivos de esteatosis hepática y fibrosis son una herramienta fácil de usar que debe implementarse de manera rutinaria en la atención de pacientes infectados con VIH.

PO-03. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHÓLICA (EHGNA) MEDIANTE PRUEBAS NO INVASIVAS EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH EN TAR ESTABLE

M.L. Montes Ramírez¹, C. Busca¹, M. Rico¹, M. Rosas², E. Valencia¹, A. Moreno², V. Moreno¹, L. Martín Carbonero¹, S. Moreno², I. Pérez Valero¹, J.I. Bernardino¹, J. González-García¹, J.R. Arribas¹, A. Oliveira¹ y M. Sánchez-Conde²

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid. ²Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción: La EHGNA es la causa principal de enfermedad hepática en la población general, no siendo bien conocida su prevalencia y gravedad en los pacientes infectados por VIH en TAR estable, entre otras razones por la falta de validación de pruebas diagnósticas fiables y de fácil aplicación.

Objetivos: Validación de las pruebas no invasivas para el diagnóstico de EHGNA y de fibrosis hepática en pacientes infectados por VIH no coinfectados por virus hepatotropos.

Métodos: Cohorte prospectiva de dos hospitales de pacientes infectados por VIH en TAR estables, con elevación persistente de transaminasas (separadas 6 meses) sin hepatopatía conocida. A todos se les realizó: analítica, ecografía abdominal, elastografía de transición (incluyendo CAP) y se calcularon índices no invasivos de esteatosis (TyG, HSI, FLI) y de fibrosis (FIB-4 y APRI), ofreciéndose biopsia hepática a todos los pacientes y realizándose en los que aceptaron. Se realizó un análisis de curvas ROC para estimar la capacidad diagnóstica de las pruebas no invasivas tanto de esteatosis como de fibrosis comparándose con la biopsia hepática.

Resultados: Se incluyeron un total de 204 pacientes: mujeres 10%, estadio CDC C3 17%. Mediana edad 50 años (42-55), IMC 27 (24-30), CD4+ basales mediana 722 células/μl (581-930). Presencia de síndrome metabólico 33%, diabetes mellitus/prediabetes 23%. Mediana ALT 47 UI/l (36-67), AST 33 UI/l (26-43), GGT 53 UI/l (31-101). Se realizaron 72 biopsias hepáticas: cualquier grado de esteatosis 90%; esteatohepatitis 56%; fibrosis F3-4 7%. En la tabla se muestran las AUROC.

Prueba	AUROC	p	Cut-off	S	E	VPP	VPN	CP+	CP-
Esteatosis									
CAP	0,95 (0,88-1)	< 0,001	≥ 238	0,89	0,83	0,98	0,45	5,3	0,4
ECO	0,89 (0,7-1)	0,001	Sí	0,92	0,86	0,98	0,54	6,4	0,1
FLI	0,85 (0,7-1)	0,02	≥ 60	0,74	0,75	0,97	0,19	3,0	0,4
HSI	0,75 (0,6-0,9)	0,04	> 36	0,91	0,17	0,91	0,17	1,1	0,5
TyG	0,65 (0,4-0,9)	0,2	≥ 8,38	0,92	0,43	0,93	0,37	1,6	0,2
Fibrosis avanzada (F3-4)									
ET	0,93 (0,85-1)	0,01	> 9,6	1	0,84	0,21	1	6,1	0
APRI	0,95 (0,90-1)	0,003	> 1,5	0,20	0,99	0,50	0,94	13,4	0,8
FIB-4	0,96 (0,90-1)	0,002	≥ 2,67	0,20	0,97	0,33	0,94	6,7	0,8

Conclusiones: Para el diagnóstico de esteatosis hepática el CAP y la ecografía abdominal son las pruebas no invasivas con mejor rentabilidad. HSI y TyG son los índices serológicos con mejor sensibilidad y VPP, destacando la fácil aplicabilidad clínica de TyG. Para el diagnóstico de fibrosis avanzada, la elastografía de transición y FIB-4 ajustado a EHGNA (punto corte > 2.67) muestran un excelente rendimiento diagnóstico.

PO-04. LA EXPOSICIÓN CRÓNICA A EFVIRENZ FAVORECE EL DESARROLLO DE ESTEAHEPATITIS EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH

M.L. Montes Ramírez¹, C. Busca¹, M. Rico¹, G. Starita², V. Moreno¹, A. Moreno², E. Valencia¹, L. Martín Carbonero¹, S. Moreno², J.I. Bernardino¹, I. Pérez Valero¹, J.R. Arribas¹, J. González-García¹, A. Oliveira¹ y M. Sánchez-Conde²

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid. ²Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción: Son conocidas desde hace años la hepatotoxicidad y las alteraciones en los lípidos secundarias al uso de efavirenz. Su uso a dosis terapéuticas induce un estrés bioenergético en los hepatocitos por inhibición aguda de la función mitocondrial, lo que conduce a una acumulación de lípidos en el citoplasma mediado por AMPK (proteína quinasa activada por AMP). Se desconoce si estos efectos tóxicos podrían desencadenar enfermedad por hígado graso en pacientes infectados por VIH. Nuestro objetivo ha sido evaluar si existe asociación entre el uso de efavirenz y el daño hepático por depósito de grasa no alcohólica.

Métodos: Cohorte prospectiva de dos hospitales de pacientes infectados por VIH en TAR estables, con elevación persistente de transaminasas (separadas 6 meses) sin hepatopatía conocida. A todos se les realizó: analítica, ecografía abdominal, elastografía de transición (incluyendo CAP) y se calcularon índices no invasivos de esteatosis (TyG, HSI, FLI) y de fibrosis (FIB-4 y APRI), ofreciéndose biopsia hepática a todos los pacientes y realizándose en los que aceptaron. Se realizó un análisis multivariante para estudiar la asociación entre EFV y la presencia de esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis avanzada por biopsia.

Resultados: Se incluyeron un total de 204 pacientes: mujeres 10%. Estadío CDC C3 17%. Mediana edad 50 años (42-55), IMC 27 (24-30), CD4+ basales mediana 722 células/ μ l (581-930). Presencia de síndrome metabólico 33%, diabetes mellitus/prediabetes 23%. Mediana ALT 47 UI/l (36-67), AST 33 UI/l (26-43), GGT 53 UI/l (31-101). Se realizaron 72 biopsias hepáticas: cualquier grado de esteatosis 90%; esteatohepatitis 56%; fibrosis F3-4 7%. Recibían una pauta basada en efavirenz 16 (5,8%) pacientes en el momento de la evaluación y 121 (67%) lo había recibido en algún momento: tiempo mediano de exposición 56 (23-85) meses. Se analizó la exposición a efavirenz, rilpivirina, raltegravir, inhibidores de proteasa, AZT, ddI, d4T y su asociación con esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis avanzada. Se encontró una asociación significativa entre la exposición a EFV, y la presencia de esteatohepatitis en las biopsias analizado tanto como exposición cuantitativa (por cada año de exposición) OR 1,3 (IC95% 1,1-1,6; $p < 0,001$), como cualitativa (tiempo exposición mayor de 36m vs. no expuesto) OR 7,8 (IC95% 1,7-36; $p < 0,01$), ajustado por tiempo de duración de infección por VIH, edad, género, DM/prediabetes e IMC. No se encontró asociación con ninguno de los otros TAR estudiados.

Conclusiones: El uso de EFV se asocia al desarrollo de esteatohepatitis en pacientes infectados por VIH independientemente de otros factores de riesgo metabólicos.

PO-05. ELIMINACIÓN DE LA HEPATITIS C EN PACIENTES COINFECTADOS, MUY LEJOS DE LA REALIDAD EN POBLACIONES VULNERABLES

P. Ryan¹, G. Cuevas¹, A. Rodríguez², A. Ramírez³, A. Martín³, J. Paz³, C. Cabezon³, J. Gutiérrez³, D. Lozano³, M. Matarranz¹, A. Morro³, J. Troya¹, S. Vázquez⁴, O. Brochado-Kith⁴, S. Resino⁴ y J. Valencia³

¹Hospital Universitario Infanta Leonor, Vallecas. ²Fundación SEIMC-GESEDA, Madrid. ³Madrid Positivo, Vallecas. ⁴Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Introducción: La infección activa por el virus de la hepatitis C (VHC) en pacientes con el VIH en España se situó en 2018 en el 3,7%. Esta reducción en prevalencia ha sido en parte gracias al seguimiento hospitalario de estos pacientes. Existen grupos poblacionales sin recursos económicos, que por sus características están en una situación desfavorable para poder acceder a un cribado, diagnóstico y tratamiento de cualquier enfermedad infecciosa; son las llamadas poblaciones vulnerables. Se desconoce la prevalencia del VIH y hepatitis C en estas poblaciones.

Métodos: Mediante una unidad móvil de cribado (UMC) y un equipo sanitario interdisciplinar se detectaron aquellos lugares en Madrid donde se concentran estas poblaciones. Desde enero hasta julio del

2019 se realizó cribado mediante prueba rápida de VIH, VHC y VHB en estos lugares. A los participantes con resultado positivo, se les realizó una PCR mediante Xpert en la propia UMC para detectar carga viral de VHC. A todos aquellos con infección activa se le ofrecía derivación y acompañamiento a su hospital de referencia.

Resultados: Durante el primer semestre del 2019 la UMC cribó a 1.162 sujetos en Madrid (8% en calle, 16% en poblados marginales y 76% en centros de personas sin hogar). Con una mediana de edad 43 (35-53), 71% varones, 513 (44%) nacidos fuera de España, 105 (9%) en situación irregular y 803 (70%) eran personas sin hogar. El 30% consumían alcohol (> 50 g/día). Del total de participantes el 46% había consumido drogas alguna vez en la vida, de estos, 348 (66%) tenían un consumo problemático en la actualidad y 110 (32%) se inyectaban drogas de forma activa. Del total de sujetos cribados, 93 (9%) tenían infección activa por VHC (8,6% reinfectados) y 81 (7%) infección por VIH (5% no conocida previamente). De los pacientes con infección por VIH, 52 (36%) no recibían TARV ni eran seguidos en el hospital. De los pacientes VIH +, 61 (75%) presentaban anti-VHC positivos y 17 (21%) presentaban infección activa y de estos 12 (70%) eran seguidos en un hospital.

Conclusiones: La prevalencia de infección VHC y VIH en poblaciones vulnerables es alta. Además, la prevalencia de infección activa por hepatitis C en los infectados por VIH fue mayor del 20%, a pesar de ser seguidos en las consultas de infecciosas.

PO-06. HIV-POSITIVE DONOR TO POSITIVE RECIPIENT LIVER TRANSPLANTATION: A NATIONWIDE SURVEY

C. Manzardo¹, M. Subirana², D. Paredes², A. Moreno², C. Fondevila², A. Rimola², B. Mahillo³, G. de la Rosa³ and J.M. Miró Meda²

¹Hospital Universitari de Santa Maria, Lleida. ²Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. ³Organización Nacional de Trasplante, Madrid.

Introduction: HIV+ donor organs (mostly kidney) can now be transplanted into HIV+ recipients (HIV D+/R+) with end-stage organ disease in some countries (S. Africa, USA, Europe). Spain has the world's highest donor rate but using HIV+ donor organs is forbidden by law since 1987. This nationwide survey canvassed liver transplant (LT) teams on this new strategy and their attitude toward HIV D+/R+ LT.

Methods: The survey was performed in 2018 and was sent to the four members of LT teams (specialists in HIV/infectious diseases (HIV/ID), hepatology (HEP), liver surgery (SURG) and transplant coordination (TC)) in the 23 Spanish adult LT centers participating in the FIPSE LT in HIV-infected recipients. The standardized questions were answered through a personalized questionnaire (REDCap software) using an analog scale from 0 (fully disagree) to 10 (fully agree). The responses were correlated according to the specialty of the LT team.

Results: At least one member of the 23 LT teams (100%) participated. Mean (SD) time working in transplantation/donation was 19 (8.5) years. Results are in the table.

Conclusions: Most Spanish LT team specialists would use livers from virologically suppressed HIV-infected deceased or living donors for HIV-infected recipients with indications for LT. The results of this survey could initiate a change of the donor law in Spain.

	Overall n, 64, (70%)	HIV/ID n, 17 (74%)	HEP n, 21 (91%)	SURG n, 13 (57%)	TC n, 13 (57%)	p-value
Deceased donor (0-10, median (IQR))						
Virologically suppressed (VS) on ART	8.5 (6.10)	10 (8.10)	7 (6.8)	10 (5.10)	9 (3.10)	0.047
No VS off ART	2 (0.5)	3 (0.7)	2 (0.5)	0 (0.2)	3 (0.5)	0.442
HIV diagnosed at transplant evaluation	1.5 (0.4)	3 (0.5)	1 (0.4)	0 (0.2)	3 (0.4)	0.160
High risk donor, HIV-Living donor (0-10, median (IQR))						
VS on ART	7 (4.9)	8 (6.10)	7 (5.8)	5 (0.10)	8 (0.10)	0.555
Willingness to participate in a HIV D+/R+ trial, n (%)	55 (86%)	17 (100%)	18 (86%)	11 (85%)	9 (69%)	0.099

ART = Antiretroviral therapy; D = Donor; R = Recipient.

PO-07. VALIDACIÓN DE UN CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN DEL RIESGO DE INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C EN POBLACIÓN GENERAL MAYOR DE 50 AÑOS

J. Martínez-Sanz¹, M.J. Vivancos¹, M. Sánchez Conde¹, A. Moreno¹, S. del Campo¹, A. Muriel¹, B. Romero¹, J.C. Galán¹, P. Pérez-Elías², A. Uranga², M. Herrero³, R. Barea⁴, C. Chamorro⁵, S. Moreno¹ y M.J. Pérez-Elías¹

¹Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ²Centro de Salud García Noblejas, Madrid. ³Centro de Salud Mar Báltico, Madrid. ⁴Centro de Salud Canal de Panamá, Madrid. ⁵Centro de Salud Aquitania, Madrid.

Introducción: Desde 2012 se han realizado múltiples estudios para evaluar la viabilidad del cribado del virus de la hepatitis C (VHC) según la cohorte de nacimiento (Smith et al. MMWR Recomm reports. 2012;61:1-32). En España, la mayor prevalencia de infección por VHC se ha encontrado en personas nacidas entre 1955 y 1970 (Mena et al. PLoS One. 2014;9:e113062). Nuestro objetivo es determinar la precisión del cribado dirigido mediante un autocuestionario de evaluación del riesgo de exposición y condiciones indicadoras de VIH y VHC y se les realizó la prueba rápida en consecuencia. En aquellas personas de 50 a 70 años se realizó la prueba del VHC aunque tuvieran cuestionario negativo. En este subanálisis calculamos la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud del autocuestionario en este subgrupo de participantes.

Métodos: Subanálisis del estudio DRIVE03 (NCT03145753), realizado en 4 centros de salud en Madrid, en el que se incluyeron prospectivamente pacientes no infectados por el VIH de entre 18 y 70 años. A todos los participantes se les realizó un autocuestionario de evaluación del riesgo de exposición y condiciones indicadoras de VIH y VHC y se les realizó la prueba rápida en consecuencia. En aquellas personas de 50 a 70 años se realizó la prueba del VHC aunque tuvieran cuestionario negativo. En este subanálisis calculamos la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud del autocuestionario en este subgrupo de participantes.

Resultados: Se incluyeron 7.991 participantes, 2.549 (32%) entre 50 y 70 años. De ellos, 867 (34%) presentaron un cuestionario positivo de riesgo de infección por VHC. Se obtuvieron 30 pruebas rápidas positivas para VHC, 4 (13%) de ellas en participantes que no habían reportado ningún factor de riesgo. La tabla muestra los datos de validación del cuestionario, que presenta un porcentaje de falsos negativos del 13.3% en este grupo de población.

Conclusiones: El cribado dirigido por el cuestionario de evaluación de riesgo no parece adecuado en el grupo de población de personas entre 50 y 70 años, ya que presenta un porcentaje significativo de falsos negativos. Por tanto, consideramos que el cribado universal debería seleccionarse como estrategia principal en este grupo de población.

Tabla 1. Validación del cuestionario en participantes de 50 -70 años.

	Estimado	Intervalo de confianza 95%
Sensibilidad	86.7%	70.3 - 94.7
Especificidad	66.6%	64.7 - 68.4
Falsos positivos	33.4%	31.6 - 35.3
Falsos negativos	13.3%	5.31 - 29.7
Razón de verosimilitud positiva	2.60	2.23 - 3.02
Razón de verosimilitud negativa	0.20	0.08 - 0.50
Valor predictivo positivo	3.00%	2.05 - 4.36
Valor predictivo negativo	99.8%	99.4 - 99.9
Prevalencia en la muestra	1.18%	0.83 - 1.68

PO-08. ANÁLISIS DE LA PRESENTACIÓN TARDÍA AL DIAGNÓSTICO EN LOS ADOLESCENTES CON NUEVO DIAGNÓSTICO DE VIH EN ESPAÑA: 1983-2017

E. Cervantes Hernández¹, C. Epalza¹, P. Rojo Conejo¹, S. Jiménez de Ory², C. Díez², M. Masiá³, E. Bernal⁴, C. Fortuny⁵, M.A. Frick⁶, T. Sainz⁷, S. Domínguez¹, D. Fernández Torres¹, A. Manzanares¹, J.T. Ramos Amador⁸ y M. Navarro²

¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ²Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ³Hospital General Universitario, Elche. ⁴Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia. ⁵Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat. ⁶Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. ⁷Hospital Universitario La Paz, Madrid. ⁸Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Introducción: Los adolescentes representan una proporción creciente entre los nuevos diagnósticos de VIH. La presentación tardía (PT) constituye un desafío mundial que también afecta a los adolescentes, pero existen escasos datos publicados.

Objetivos: Estudiar los adolescentes españoles con nuevo diagnóstico de VIH y presentación tardía y analizar posibles variables sociodemográficas asociadas a ésta.

Métodos: Estudio retrospectivo de los nuevos diagnósticos de VIH en adolescentes (12-20 años) con PT (< 350 CD4/ul o SIDA al diagnóstico) incluidos en las cohortes de VIH CoRIS y CoRISpe, desde 1983 hasta finales de 2017. Se recogieron datos sociodemográficos, inmunológicos y la vía de infección. Analizamos la tendencia temporal y se estudió la relación de la PT con las variables recogidas mediante regresión univariante. Se analizó el subgrupo diagnosticado entre 2013-2017.

Resultados: Se observaron 354 nuevos diagnósticos de VIH en adolescentes, 123 (34,7%) con PT. Como en la cohorte global, los PT fueron mayoría hombres (69,9%) y españoles (57,7%), siendo los extranjeros mayoritariamente latinoamericanos (69,2%). La principal vía de infección fue sexual (64,2% (HSH 35,8%; heterosexuales 28,4%)), seguida de UDIs (21,1%). Al analizar los factores de riesgo para la PT, encontramos mayor riesgo entre los infectados vía heterosexual vs. HSH (OR 2,35 [IC95% 1,35-4,08]). Al analizar la vía heterosexual por género y origen, encontramos mayor proporción de PT entre las mujeres heterosexuales extranjeras (50%) frente a las españolas (31%) y frente a hombres heterosexuales tanto españoles (40%) como extranjeros (43%), sin significación estadística. Durante 2013-2017 se observaron 110 nuevos diagnósticos, 32 (29,1%) con PT. La transmisión fue exclusivamente sexual (HSH 62,5% y heterosexuales 37,5%), presentando mayor riesgo de PT los infectados por vía heterosexual (OR 3,3 [IC95% 1,26- 8,95]) y las mujeres (OR 3,4 [IC95% 1,14 -10,2]). Encontramos mayor proporción de PT en los extranjeros frente a españoles (37,8% vs. 25%), especialmente los procedentes de África (50%), sin significación estadística. La incidencia de la PT disminuyó a lo largo del tiempo pero permanece estable los últimos 15 años.

Conclusiones: Más de un tercio de los nuevos diagnósticos de VIH adolescentes tuvieron una PT. La tendencia inicialmente descendente

permanece estancada el último quindenio, predominando la vía sexual. Los adolescentes heterosexuales tuvieron mayor riesgo de diagnóstico tardío durante todo el periodo de estudio, y las mujeres en los últimos 5 años. Los adolescentes extranjeros parecen ser un grupo vulnerable sobre el que actuar. Precisamos estrategias específicas que aborden la población adolescente.

PO-09. EVALUACIÓN DE MUESTRAS DE SANGRE SECA (DBS) PARA ANALIZAR LA PRESENCIA DE MARCADORES SEROLÓGICOS DE ENFERMEDADES PREVENIBLES CON VACUNACIÓN EN NIÑOS INFECTADOS POR VIH

A. Rodríguez-Galet¹, A. Valadés-Alcaraz¹, M. Rubio-Garrido¹, M. Rodríguez-Domínguez¹, J.C. Galán¹, G. Reina², S. Carlos³, A. Ndarabu⁴ y Á. Holguín¹

¹Hospital Ramón y Cajal-IRYCIS, Madrid. ²Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. ³Universidad de Navarra, Pamplona.

⁴Hospital Monkole, Kinshasa.

Introducción: Las muestras de sangre seca (DBS) son una alternativa a las muestras de suero/plasma para la detección de anticuerpos en países de recursos limitados, ya que son fáciles de recoger, almacenar y transportar sin necesidad de refrigeración.

Objetivos: Este estudio analiza, por primera vez, la validez de los DBS para testar, en pacientes VIH+, la inmunidad a diferentes patógenos para los que se dispone de vacuna, estableciendo los *cut-off* que ofrecen la sensibilidad y/o especificidad óptima para este tipo de muestra.

Métodos: Se seleccionaron muestras pareadas de DBS/plasmas de 43 pacientes pediátricos VIH+ recogidos entre 2017 y 2018 en dos hospitales (Monkole y Kalembelembe) en Kinshasa (República Democrática del Congo). Se enviaron a nuestro centro para analizar la inmunidad efectiva o contacto previo de los niños frente a los patógenos responsables de 6 enfermedades prevenibles por vacunación (difteria, tétanos, tosferina, sarampión, parotiditis y rubeola) utilizando 5 µl de plasma y 1 dot del DBS (70 µl de sangre), eluido en 770 µl de buffer PBS para cada kit específico (VirClic[®] IgG, Vircell). Tomando como referencia el resultado generado en plasma (recomendado por el fabricante), que considera los *cut-off* de positividad de la OMS para alcanzar 96-100% sensibilidad y 100% especificidad, analizamos la sensibilidad/especificidad de cada ensayo en DBS. Generamos curvas ROC con R *software*, para identificar el nuevo *cut-off* que ofrecía la máxima sensibilidad y/o especificidad para la detección de IgG protectores para cada patógeno en sangre seca.

Resultados: El estudio reveló que, cuando se mantenía el mismo *cut-off* para plasma, la especificidad media de los ensayos con DBS disminuía a 38,8% (0% difteria-rubeola, 7,7% parotiditis, 40% sarampión, 87,5% tétanos, 97,6% tosferina) y la sensibilidad al 91,1% (66,7% tétanos, 82,1% sarampión, 97,5% rubeola, 100% tosferina/difteria/parotiditis). La media de falsos positivos (FP) fue de 16% (rango: 2,3% para tosferina-27,9% para difteria-parotiditis) y de falsos negativos (FN) del 2,72% (rango: 0% para tosferina/difteria/parotiditis-11,6% sarampión). Identificamos el nuevo *cut-off* para cada marcador que ofrecía una sensibilidad y/o especificidad óptima en sangre seca, siendo siempre superior al establecido para plasma.

Conclusiones: Las muestras de sangre seca son una excelente alternativa al plasma/suero para determinar la inmunidad frente a tosferina, ofreciendo la máxima sensibilidad y especificidad con sólo aumentar el *cut-off*. Igualmente, el empleo de un *cut-off* optimizado puede permitir estudiar la seroprevalencia frente a difteria, tétanos, sarampión, rubeola y parotiditis con una correcta sensibilidad y especificidad.

PO-10. LATE PRESENTATION FOR HIV IMPAIRS IMMUNOLOGICAL BUT NOT VIROLOGICAL RESPONSE TO ART TREATMENT

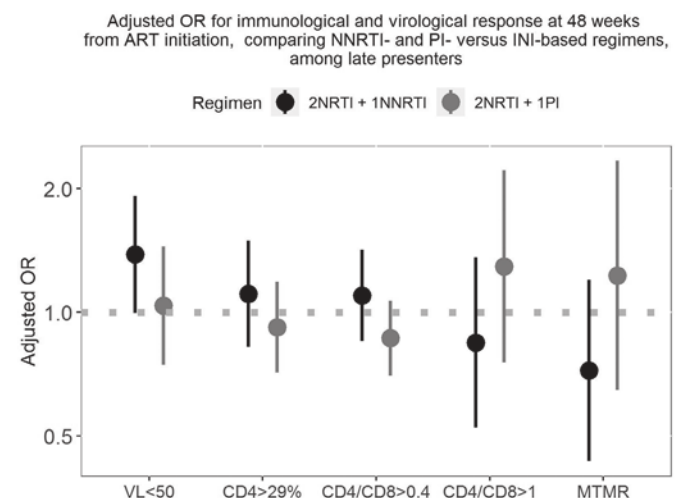
M. Rava¹, L. Domínguez², J.A. Iribarren³, O. Bisbal², J. del Romero⁴, F. Gutiérrez⁵, G. Samperiz⁶, M. de la Peña⁷, M. Cervero⁸, S. Moreno⁹, R. Rubio² and I. Jarrín¹

¹Centro Nacional de Epidemiología (ISCIII), Madrid. ²Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ³Hospital Universitario Donostia, San Sebastian. ⁴Centro Sanitario Sandoval, Madrid. ⁵Hospital General Universitario, Elche. ⁶Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ⁷Hospital de Basurto-Osakidetza, Bilbao. ⁸Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid. ⁹Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Introduction: We aimed to assess (i) the impact of late presentation on virological and immunological response at 48 weeks from antiretroviral treatment (ART) initiation and (ii) whether ART initiation with a INI-based regimen is associated with a better response at 48 weeks among late presenter (LP) patients.

Methods: We analyzed ART-naïve adults from the Cohort of the Spanish HIV/AIDS Research Network (CoRIS) starting triple ART (2 NRTI plus either 1 NNRTI or 1 boosted PI or 1 INI) between 2010 and 2018. Virological response (VR) was defined as viral load ≤ 50 copies/ml and different markers were used for immunological response: change in CD4+ T-cell count, CD4% normalization ($> 29\%$), CD4+/CD8+ cell ratio (CD4/CD8) normalization (> 0.4 and > 1), and multiple T-cell marker recovery (MTMR) (CD4+ > 500 cells/ μ L plus CD4% $> 29\%$ plus CD4/CD8 > 1). Multivariable linear and logistic regression models were used where appropriate.

Results: Of 7,501 patients included, 49% were LP: 46% of them initiated ART with a NNRTI-based regimen (mostly TDF/FTC/EFV), 34% with a PI (mostly TDF/FTC + boosted DRV) and 21% with an INI-based regimen (mostly ABC/3TC/DTG). Late presentation was not associated with VR, that was 84% in LP and 89% in non-late presenters (no-LP) (adjusted OR: 0.93, 95%CI 0.51, 1.68), but was associated with lower mean change in CD4+ T-cell count (218 in LP and 137 in no-LP; adjusted mean difference: -65.4, 95%CI -87.7, -43.1), and lower chance to achieve CD4% $> 29\%$ (19% in LP and 60% in no-LP; adjusted OR: 0.58, 95%CI 0.44, 0.76), CD4/CD8 > 0.4 (53% in LP and 91% in no-LP; adjusted OR: 0.60, 95%CI 0.39, 0.94), CD4/CD8 > 1 (8% in LP and 28% in no-LP; adjusted OR: 0.63, 95%CI 0.37, 1.10), and MTMR (5% in LP and 26% in no-LP, adjusted OR: 0.5, 95%CI 0.25, 1.00). Among LP, patients treated with NNRTI-based regimens had higher chances of achieving VR than those treated with INI-based regimens, while no association was observed between the initial regimens nor with achievement of CD4% and CD4/CD8 normalization neither with MTMR attainment as well as CD4+ mean change (adjusted mean difference: -8.57, 95%CI -23.26, 6.11 for NNRTI-based regimens and 3.97, 95%CI -13.55, 21.49 for PI-based regimens).



Regimen	VL<50 copies/ml	CD4>29%	CD4/CD8>0.4	CD4/CD8>1	MTMR
2NRTI+1INI	644 (84%)	129 (20%)	356 (55%)	52 (8%)	31 (6%)
2NRTI+1NNRTI	1451 (86%)	291 (22%)	615 (59%)	76 (7%)	32 (4%)
2NRTI+1PI	998 (80%)	155 (14%)	368 (44%)	62 (7%)	32 (4%)

Multivariable logistic regression models estimates adjusted for sex, age at ART initiation, transmission category, educational level, country of origin, CD4+ T-cell count and viral load 6 months before ART initiation, presence of hepatitis C virus antibodies, presence of hepatitis B virus surface antigen and year at ART initiation

Conclusions: LP had similar virological but worse immunological response to treatment than patients treated at earlier stages. LP treated with NNRTI-based regimens had better virological response than those treated with INI-based regimens, while achievement of immune response appeared to be unrelated to the initial treatment.

PO-11. STRATEGIES TO MINIMIZE TIME FROM HIV ACQUISITION TO CART INITIATION IN A COHORT OF INDIVIDUALS WITH ACUTE/RECENT HIV INFECTION IN BARCELONA

L. Bailón¹, A. Rivero¹, C. Loste¹, P. Coll², J. Saz³, M. Meulbroeck³, P. Cobarsi¹, J. Puig¹, C. Brander², J. Moltó¹ and B. Mothe²

¹Fundació Lluita Contra la Sida, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. ²IrsiCaixa AIDS Research Institute-HIVACAT, Badalona. ³Projecte dels NOMS-Hispanosida, BCNCheckpoint, Barcelona.

Introduction and objectives: Diagnosis of acute/early HIV infection and immediate cART initiation remains challenging. The combination of point-of-care diagnostic tools and fast-referral systems from a community center for MSM to HIV units offers a unique opportunity to better implement test-and-treat strategies in the HIV phase with highest risk of transmission. We here present the results of a prospective cohort started in 2014 in Barcelona in collaboration with the community center BCN Checkpoint.

Methods: Early_cART cohort is a longitudinal cohort of HIV-positive individuals that initiate cART in acute/early HIV infection, defined as < 6 months after estimated date of HIV acquisition. Acute/recent infection was diagnosed based on any of the following criteria: i) positive plasma HIV-1 RNA with negative serology, ii) positive Gag p24 antigen; iii) indeterminate Western blot; iv) absence of the p31 band in a positive Western blot in the context of a known exposure/reported acute retroviral syndrome and/or v) positive serology within < 24 weeks of negative serology or point-of-care test. Days since estimated HIV-1 acquisition and Fiebig staging was calculated at time of cART initiation. Link-to-care was defined as days between 1st positive HIV test and the 1st appointment at the HIV unit.

Results: Between 2014-2018, 325 individuals with suspected acute/recent infection were referred to our HIV unit. 270 cases (83%) were confirmed as acute/recent infection and included in the cohort, representing the 36.6% of total new HIV diagnoses in our site. Individuals were mostly MSM (n = 265, 98%) with a mean age of 33 years (18-62). Most individuals were started on integrase inhibitors-based regimens (n = 240, 88.8%) with median (range) pre_cART HIV-1 RNA of 5.00 log10 copies/ml (1.59-7.79). cART was started at Fiebig I-IV in 34 individuals (12.5%). Link-to-care and time since HIV acquisition to cART initiation was significantly reduced from 2014 to 2018 (median link-to-care of 10 and 6 days in 2014 and 2018, Mann-Whitney p = 0.001 and 69 and 46 days between HIV and cART initiation in 2014 and 2018, Mann-Whitney p = 0.0329).

Conclusions: Acute/early infections were confirmed in one third of new HIV diagnoses. Progressive reduction in referral time and diagnosis in earlier phases translated into a shorter time with untreated highly HIV viremia. There is still room for further improvement, both in the number of new diagnoses occurring in the acute phase (Fiebig I-IV) and implementing new strategies to reduce the cases with delayed link-to-care, which ultimately -along with PrEP- will reduce new HIV transmissions in the MSM population.

PO-12. DETERMINACIÓN DE LA PREVALENCIA DE INFECCIÓN DE RECIENTE ENTRE LOS NUEVOS DIAGNÓSTICOS DE VIH N ESPAÑA, 2015-2016. USO DE DATOS DE COHORTES EN SALUD PÚBLICA

V. Hernando¹, M.T. Cuevas², M.T. Pérez-Olmeda², J.C. López³, R. Palacios⁴, P. Rincón⁵, A. Camacho⁶, I. Jarrin¹, A. Díaz¹ y CoRIS¹

¹Centro Nacional de Epidemiología-ISCIII, Madrid. ²Centro Nacional de Microbiología-ISCIII, Majadahonda. ³Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ⁴Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ⁵Hospital Nuestra Señora de Valme, Sevilla. ⁶Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Objetivos: Estimar la prevalencia de infección reciente (IR) entre los nuevos diagnósticos de infección por VIH en España, 2015-2016.

Métodos: Se calculó el tamaño muestral para una prevalencia IR esperada de 22% con una precisión del 5%. Se realizó un muestreo estratificado con asignación proporcional según la categoría de transmisión de los datos del Sistema de Vigilancia de Nuevos Diagnósticos 2015-2016, de los pacientes de la cohorte de la Red de Investigación en SIDA (CoRIS) diagnosticados en 2015-2016 que disponían de una muestra en BioBancoVIH dentro los 6 meses posteriores al diagnóstico. Las muestras se analizaron mediante el kit comercial Sedia TM HIV-1 LAg-Avidity EIA, que permite determinar si la infección se produjo en los 130 días anteriores al diagnóstico. Se utilizaron métodos ponderados para estimar la prevalencia nacional de IR e intervalos de confianza al 95% (IC95%) y determinar los factores asociados mediante regresión logística multivariable.

Resultados: De los 669 sujetos incluidos, 55,1% eran de Hombres que tenían sexo con Hombres (HSH), 24,6% de Heterosexuales (HTX) y 20,3% No-HSH-No-HTX. La media de edad al diagnóstico fue 38,4 años [IC95% 37,3-39,4], 85% eran hombres, 52,7% españoles, 25,1% de Latinoamérica, 6,2% de África y 14,2% de Europa. El 41,5% tenían < 350 cel CD4/mm³, 22,9%, entre 350-499 y 34,2%, > 500 cel CD4/mm³. La prevalencia global de IR fue 11,8% [IC95% 9,4-14,8%]; 15,5% [12,2-19,4%] en HSH; 6,3% [3,9-10,0%] en HTX y 8,6% [3,2-20,9%] en No-HSH-No-HTX. Los factores asociados con IR fueron: HSH (OR 2,05; IC95% 1,02-4,14) frente HTX, ser español (OR 2,92; IC95% 1,36-6,26) o europeo (OR 3,42; IC95% 1,28-9,13) frente Latinoamérica, recuento CD4 entre 350-499 (OR 3,26; IC95% 1,46-7,30) o > 500 células/mm³ (OR 2,97; IC95% 1,36-6,47) vs. < 350 y nivel estudios secundarios o superiores (OR 3,08; IC95% 0,95-1,00) vs. primarios.

Conclusiones: La mayor prevalencia de infección reciente se encontró entre los HSH, colectivo más afectado por la epidemia actualmente, sugiriendo una mayor frecuencia de realización de la prueba del VIH. También fue superior en españoles y europeos, lo que puede reflejar un mejor conocimiento y accesibilidad a los sistemas sanitarios frente a los procedentes de otras regiones. A falta de datos directos de los sistemas de vigilancia, la utilización de datos y muestras de cohortes permite conocer datos imprescindibles para el seguimiento y evolución de la epidemia en nuestro entorno.

Sesión Póster Oral 2 - Investigación básica- Inmunología/Vacunas - Miércoles 11 de diciembre, 15:00-16:45h

PO-13. CONTROL OF HIV-1 REPLICATION IN THE HUMANIZED BLT MOUSE MODEL AFTER VACCINATION WITH TBK1-ENGINEERED DCS IS ASSOCIATED WITH POLYFUNCTIONAL T CELL RESPONSES

M. Calvet-Mirabent¹, M. Deruaz², S. Tanno², C. Delgado-Arévalo¹, I. Sánchez-Cerrillo¹, C. Serra³, M.J. Buzón³, I. de los Santos¹, J. Sanz¹, L. García-Fraile¹, M.A. Muñoz-Fernández⁴, A. Balazs², V. Vrbancac² and E. Martín-Gayo¹

¹Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. ²Ragon Institute of MGH, MIT and Harvard, Boston. ³Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ⁴Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Introduction and objectives: Dendritic cells (DC) are critical to induce protective antiviral T cell responses. Failure of previous HIV-1 vaccines suggests that further fine-tuning of DC function is essential for boosting HIV-1 specific immunity. TANK-binding Kinase 1 (TBK-1) is a key regulator required for maturation of DC in response to HIV-1 and to prime polyfunctional specific T cells linked to viral control. Our objective is to evaluate the efficacy of a vaccine based on TBK1-engineered DCs controlling HIV-1 infection *in vivo* using the humanized bone marrow, liver and thymus (hBLT) mouse model.

Methods: A total of 24 humanized hBLT-mice were generated from NOD/SCID/IL2R γ -deficient (NSG) mice transplanted with human fetal thymus, liver and CD34+ hematopoietic stem cells (HSC). DC were differentiated from autologous HSCs in the presence of FLT3L, IL-7, SCF and GM-CSF. Three separate groups of 8 humanized hBLT-mice were injected with HSC-derived DCs cultured in media (MED), gag peptides alone (GAG) or in combination with 2'-3'-c-AMP and Poly-I:C TBK-1 adjuvants (GAG-ADJ) and infected intravenously with 10,000 TCID₅₀ of JRCSF HIV-1 after 2 weeks. Plasma HIV-1 viral loads and polyfunctional T cell responses in peripheral blood were assessed at 3 and 6 weeks post-infection. CD4+ T cell counts in blood and polyfunctional profiles of splenic T cells were also determined at 6 weeks post-infection. Presence of CD8+ T cells and p24+ infected cells was determined by immunofluorescence in lymph nodes.

Results: All groups of hBLT-mice became infected with HIV-1, however animals vaccinated with autologous GAG-ADJ-DCs exhibited a 0.5Log partial but significant reduction of HIV-1 plasma viral loads at 3 weeks p.i. compared to control groups. These differences were accompanied by higher polyfunctional profiles in circulating CD8+ and CD4+ T cells in the GAG-ADJ group, suggesting partial control of viral replication at early time points. At 6 weeks post-vaccination, plasma viral loads were similar across different groups of vaccinated mice, however a significantly lower depletion of CD4+ T cell lymphocytes was detected in the GAG-ADJ mice. Interestingly, higher levels of Polyfunctional CD8+ and CD4+ T cells were also specifically observed in the spleen from GAG-ADJ at 6 weeks pi. Moreover, increased clusters of CD8+ T cells excluding infected HIV-1 p24+ cells from specific areas within the lymph node were also observed in these animals.

Conclusions: Engineered TBK-1 DCs are able to improve parameters of immune control of HIV-1 infection in the hBLT-mouse model and might be useful for subsequent vaccine studies.

PO-14. COMPARACIÓN DEL PERFIL TRANSCRIPTÓMICO EN CÉLULAS DENDRÍTICAS DE PRIMATES NO HUMANOS EN EL CONTEXTO DE UNA INFECCIÓN PATOGENICA (SIVMAC) VS. UNA INFECCIÓN NO PATOGENICA (SIVAGM)

E. Calonge¹, F. Díez-Fuertes², M. Muller-Trutwin³, R. Legrand⁴ y J. Alcamí¹

¹Centro Nacional de Microbiología-ISCIII, Majadahonda. ²Unidad VIH, Hospital Clínic, Barcelona. ³Institute Pasteur, Paris. ⁴CEA-IDMIT, Paris.

Introducción: La infección por HIV/SIV desencadena una importante respuesta inmune en el hospedador que marca la posterior progresión de la infección. SIV es capaz de replicar eficientemente en su huésped natural (Mono Verde Africano (AGM)) aunque los animales infectados no desarrollan inmunodeficiencia (Infección no patogénica). Sin embargo, la infección experimental de especies de macacos con SIVmac da como resultado un síndrome similar a la inmunodeficiencia humana (infección patogénica). La infección de células dendríticas de macacos ha revelado datos interesantes sobre la activación de rutas de interferón e inhibición de quimiocinas y demuestra que el control de la inflamación es crucial en la evolución posterior y desarrollo de SIDA.

Objetivos: Comparar los perfiles de expresión entre células dendríticas infectadas y no infectadas de distintas especies de primates no humanos. Estudiar y comparar distintos modelos de infección viral patogénica y no patogénica.

Métodos: A partir de muestras de sangre periférica de dos especies de primates distintas (Cynomolgus macaque y African Green Monkey) se diferenciaron células dendríticas (IDCs) *in vitro* añadiendo IL4 y GM-CSF, posteriormente se maduraron la mitad de las células (MDC) con un coctel de citocinas (TNF α , IL6, IL1). Las células fueron infectadas con clones virales de SIVmac y SIVagm. Tras extraer el ARN total se generaron librerías de CDNA con TruSeq Stranded Total RNA kit. Las librerías se secuenciaron utilizando NextSeq 500/550 de Illumina. Las secuencias fueron alineadas con los genomas de referencia de los primates correspondientes y se comparó el perfil transcripcional en respuesta a la infección en las distintas condiciones experimentales mediante Cuffdiffv2. Las distintas rutas funcionales encontradas entre la infección patogénica y la no patogénica se analizaron mediante IPAsoftware.

Resultados: En AGM la infección provocó el cambio de expresión en un número de genes mucho menor que en CM, tanto en IDCs (960 vs 2736) como en MDCs (460 vs. 641). En AGM se encontraron cambios relacionados con la represión de transcripción mediante metilación y con apoptosis sugiriendo un mayor control de la inflamación y en CM se modifica la expresión de ISGs y de rutas de señalización por interleucinas lo que sugiere mayor activación de rutas inflamatorias.

Conclusiones: La respuesta a la infección en células dendríticas, medida en expresión génica, fue distinta en modelos patogénicos con respecto a los no patogénicos. En un sistema no patogénico la respuesta inflamatoria fue menor y más controlada mientras que en una infección patogénica se produce un aumento de actividad de las rutas proinflamatorias.

PO-15. ROLE OF MARAVIROC AND/OR RAPAMYCIN IN INTERLEUKIN 10 KNOCKOUT FRAIL MICE MODEL

L. Pérez-Martínez¹, L. Romero¹ and J.R. Blanco²

¹Centro de Investigación Biomédica de La Rioja, Logroño. ²Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño.

Introduction: As age increases, the risk of developing frailty also increases, suggesting an association between them. Frailty is a syndrome characterized by a state of increasing vulnerability, decreased physical function, and adverse outcomes. The physical phenotype of frailty shows significant overlap with sarcopenia. Interleukin (IL)-10 homozygous knockout mice (IL-10^{tm/tm}[IL10KO]) constitute an excellent tool for the study of frailty. Increasing evidence suggests that aging is a regulated process, and its course can be modified by modulation of signal transduction pathways. Rapamycin (RAPA), a macrolide antibiotic with antiproliferative properties, not only extended the life span of mice but also has a variety of aging-related conditions in old mice. Indeed, RAPA is able to decrease CCR5 mRNA expression, a chemokine expanded in frailty patients. In this sense, CCR5 antagonist maraviroc (MVC) could be also a therapeutic option for the treatment of frailty.

Methods: A total of 80 male IL10KO mice were randomly assigned (n = 20) to one of 4 groups and fed for 24 weeks: i) the IL10KO control group (IL10KO); ii) the preventive MVC group (received MVC in their drinking water); iii) the preventive RAPA group (received RAP in the drinking water); and finally, iv) the preventive MVC plus RAPA group (MVC-RAPA). Survival analysis, frailty index and functional assessment were performed. All the animals were sacrificed at week 24. Blood and muscle samples were collected.

Results: Serum CK levels, a sensitive marker of muscle injury, were significantly lower in the MVC ($p < 0.002$) and RAPA ($p < 0.01$) groups. Muscle myostatin, which overexpression causes muscle atrophy, was reduced in all the therapeutics groups but only statistically significant for RAPA and MVC-RAPA ($p < 0.001$ for both of them). Similar findings were observed after analyzing serum myostatin levels ($p < 0.01$ for all of them). In the same way, lower significant differences in AST levels (myocyte injury could raise it) were observed in favor of all the therapeutics groups ($p < 0.05$ for all of them). No differences were observed after analyzing survival, weight increase, or frail parameters.

Conclusions: This data could support that MVC and RAPA preserves muscle quality in this model of frailty. Maraviroc and rapamycin were a generous gift from Pfizer.

This study was partially supported by the Project Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI16/00127) & Convocatoria FEDER-La Rioja (FRS-ABC007).

PO-16. CHARACTERIZATION OF CD8⁺ RESIDENT MEMORY T CELLS TOWARDS THE CONTROL OF THE HIV RESERVOIR IN THE CERVICAL MUCOSA

J. Cantero Pérez¹, N. Massana Martinell¹, J. Grau Expósito¹, L. Luque Ballesteros¹, J. Castellví², L. Mañalich Barrachina², C. Centeno Mediavilla², V. Falcó², M.J. Buzón¹ and M. Genescà¹

¹Vall d'Hebron Research Institute (VHIR), Barcelona.

²Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Introduction: The major hurdle to HIV-1 eradication is the establishment of viral reservoirs harboring latent HIV and low levels of viral replication while on antiretroviral therapy (ART). In tissues, where most of the HIV burden persists, resident memory CD8⁺ T cells (T_{RM}) are most likely necessary to eliminate latent cellular reservoirs and transcriptionally-active infected cells. However, T_{RM} core signature includes expression of immune checkpoints, molecules associated to exhausted phenotypes during chronic viral infections. Here we aimed to address the functional capacity of CD8⁺ T_{RM} cells located in the cervical mucosa of HIV-infected women on ART to determine the most effective phenotypes at limiting viral persistence.

Methods: To determine T_{RM} signature, we first phenotyped cervical CD8⁺ T cells from HIV-uninfected women undergoing hysterectomy for non-neoplastic reasons based on CD69 expression. Frequency and activation of CD103⁺/CD8⁺T_{RM} subsets were compared between healthy and ART-suppressed HIV⁺ women. In a subset of these patients, we determined total vDNA in blood and cervix. A functional assay was established to determine suppression of viral reactivation by CD8⁺T_{RM} cells in ART-suppressed HIV⁺ women.

Results: Cervical CD69⁺ CD8⁺ T cells protein profile was compatible with > 90% of them belonging to bona fide CD8⁺T_{RM} cells, as determined by the expression levels of CCR7, S1PR1, T-bet, Eomes, Hobit, CD49a and PD-1. Further, cervical CD8⁺T_{RM} cells, which expressed the retaining integrin CD103 in ~50% of these cells, expressed more frequently CXCR3, CCR2, CCR5 and CD161 compared to CD8⁺ non-T_{RM}, and less frequently $\alpha 4\beta 7$, CD122 and $\gamma \delta$ TCR compared to CD8⁺ non-T_{RM}. Cervical samples from ART-suppressed HIV patients were enriched in total CD8⁺T cells compared to uninfected women, including higher frequencies of non-T_{RM} and T_{RM} subsets, which also showed higher levels of activation measured by HLA-DR expression. Importantly,

only the frequency of cervical CD8⁺T_{RM} cells correlated with proviral HIV-1 DNA in both, blood and cervix. Finally, tissue CD8⁺ T_{RM} cells showed a better control of the reservoir in reactivated cells than effector circulating CD8⁺ T cells.

Conclusions: Alterations of the CD8⁺ T cell compartment within the cervical mucosa remain in HIV⁺ women even after several years of effective ART-suppression. The association between higher proportion of CD8⁺T_{RM} cells in cervix and less proviral HIV-1 DNA in cervix and blood, together with preliminary data showing higher control of virally-reactivated infected cells by CD8⁺T_{RM} cells indicates that these cells may be critical to control persisting virus in tissues.

PO-17. TRAINING OF DC WITH RNA SENSOR LIGANDS PROMOTES HIGHLY FUNCTIONAL CYTOTOXIC CD16⁺ NK CELLS IN TREATED CHRONIC HIV-1 INFECTED PATIENTS

I. Sánchez Cerrillo¹, M. Calvet Mirabent¹, C. Delgado Arévalo¹, I. de los Santos¹, J. Sanz¹, L. García Fraile¹, M.J. Buzón², M.A. Muñoz³, F. Sánchez Madrid¹ and E. Martín Gayo¹

¹Hospital de La Princesa, Madrid. ²Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ³Hospital Gregorio Marañón, Madrid.

Introduction and objectives: Cytolytic CD16⁺ CD56dim Natural Killer (NK) cells are in principle capable of eliminating cells infected with HIV-1 by either direct natural cytotoxicity or through antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) mechanisms. However, these cells lose CD56 expression and become dysfunctional in chronic HIV-1 patients. Manipulation of Dendritic cells (DC) with ligands for intracellular DNA or RNA sensors improves their ability to activate T cells but the potential of these strategies to stimulate CD16⁺ NK cells in chronic HIV-1+ patients is unknown. In this study, we evaluated whether stimulating of DNA or RNA sensing pathways allow DC to preserve highly functional CD16⁺ NK cells.

Methods: Monocyte-derived dendritic cells (MDDCs) were generated *in vitro* from CD14⁺ monocytes from the blood of healthy donors or chronic HIV-1 patients on ART with undetectable HIV-1 viral load in the presence of GM-CSF and IL-4. MDDCs were cultured for 24 hours with polymeric nanoparticles alone or loaded with either Poly I:C (P:IC) or dsDNA and subsequently incubated with autologous NK cells. Levels of phenotypical activation, expression of activating receptors on NK cells and ligands on MDDCs were analyzed by FACS. Natural cytotoxic function of DC-primed NK cells was assessed *in vitro* using the susceptible target cell line K562-GFP cell line. ADCC function was evaluated using susceptible CHO cell line transfected with HIV-1 HXB2 gp120 in the absence or the presence of a cocktail of VRC01, PGT121 and 3BNC117 Abs with broadly neutralizing activity against HIV-1. ADCC activity was calculated by subtracting the percentage of dying CHO cells induced the presence of Abs minus basal background cell death.

Results: Proportions of CD16⁺ NK increased after incubation with P:IC and DNA-trained MDDCs but upregulation of the degranulation marker CD107a was more effective after exposure to P:IC-MDDCs. Interestingly, higher levels of phenotypical activation of CD16⁺ NK cells in response to P:IC-treated MDDC were associated with increased ability to kill susceptible K562 cells and increased ADCC-mediated killing of gp120-expressing cell line. Importantly, MDDC from chronic patients treated with P:IC induced significantly higher levels of ligands for the activating receptor NKG2D/2C, suggesting that P:IC-trained MDDCs could mediate activation of NK cells. Supporting this possibility, P:IC-trained MDDC preserved significantly higher proportions of antiviral memory-like NKG2C + CD57 + NK cells.

Conclusions: Training of DC with P:IC facilitate survival and cytotoxic function of CD16⁺ NK cells from chronic ART-treated HIV-1 infected patients and could potentially might be useful as a therapeutic strategy to target the HIV-1.

PO-18. LAS ENVUELTAS DE LOS CLUSTERS DE SUBTIPO F1 DE RECIENTE EXPANSIÓN EN EUROPA OCCIDENTAL PRESENTAN UNA UTILIZACIÓN DIFERENTE DE CCR5 FRENTE A LAS ENVUELTAS DE SUBTIPO B

J. García-Pérez, M.T. Cuevas, A. Cascajero, F. Díez-Fuertes, M. Bermejo, J. Cañada, E. Delgado, M. Pérez-Olmeda, M. Sánchez, C. Carrera, L.M. Mielu, M. López, V. Montero, S. Benito, M. Thomson, J. Alcamí y Grupo de Estudio de Envoltas de VIH Red de investigación en SIDA

Instituto de Salud Carlos III (CNM), Majadahonda.

Introducción y objetivos: En Europa occidental, la epidemia del VIH entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH) es predominantemente de subtipo B. Sin embargo, ha sido llamativa la expansión de *clusters* F1 durante la última década. En España se han descrito dos *clusters* F1: uno relacionado con virus de Brasil y mayoritario en Galicia (F1_1), y otro relacionado con virus de Rumania y localizado principalmente en el País Vasco (F1_3). Se ha descrito que los pacientes infectados con virus del *cluster* F1_1 presentan peor respuesta virológica al tratamiento en comparación con los pacientes infectados con virus de subtipo B. En este trabajo hemos analizado y comparado fenotípicamente las envoltas de estos *clusters* y del subtipo B para intentar comprender los mecanismos que expliquen este fenómeno.

Métodos: A partir del ARN del plasma de los pacientes se amplificó el gen de la envuelta mediante RT-PCR y se clonaron en el vector viral pNL-lacZenv-Renilla. Las diferentes construcciones recombinantes 16 F1_1, 9 F1_3 y 8 de subtipo B, se transfectaron en células HEK-293T. Las poblaciones virales obtenidas se normalizaron por p24 y se utilizaron para infectar: células U87.CD4.CCR5/CXCR4 para determinar el tropismo fenotípico; células Affinofile para valorar la eficacia de utilización del receptor CD4 y HEK293-CCR5/CD4 para valorar la susceptibilidad a maraviroc (MVC).

Resultados: El análisis de tropismo confirmó la alta frecuencia de variantes duales X4/R5 en el *cluster* F1_1, donde un 31% (5/16) de los virus presentaron tropismo dual. El resto de los virus presentaron tropismo R5, salvo uno de los virus de subtipo B con tropismo dual. No se observaron diferencias significativas entre los tres grupos a nivel de capacidad replicativa, ni en la eficacia de utilización de CD4. Tampoco se observaron diferencias significativas en la eficacia de utilización del receptor CCR5, aunque se observaron valores de IC50 a MVC levemente mayores en F1_1 que en F1_3. Sin embargo, si se observaron diferencias significativas en la resistencia a concentraciones saturantes de MVC de los *clusters* F1_1 ($p < 0,005$) y F1_3 ($p < 0,05$) en comparación con el subtipo B.

Conclusiones: La capacidad de las envoltas de los *clusters* de subtipo F1 para reconocer el receptor CCR5 unido a MVC en comparación con las envoltas de subtipo B sugiere un reconocimiento más heterogéneo del receptor. Esta característica podría facilitar el tropismo de algún tipo celular que nos ayude a comprender su peor respuesta virológica o el incremento de este subtipo entre HSH en la última década.

PO-19. GUT MUCOSAL T-CELLS OF PATIENTS WITH INCOMPLETE CD4-RECOVERY SHOW A REDUCED CAPACITY OF IL22 PRODUCTION, WHICH IS RELATED WITH THE INFLAMMATORY MUCOSAL DAMAGE

I. Rosado Sánchez¹, I. Herrero-Fernández¹, S. Sobrino¹, E. Carvajal¹, M. Genebat¹, R. Martínez de Pablos¹, R. Ruiz¹, J. Sánchez Villegas², M. Leal¹ and Y.M. Pacheco López¹

¹IBiS, Sevilla. ²Hospital de Osuna, Sevilla.

Introduction: Gut mucosal immunity plays a central role in the HIV pathogenesis but still large gaps of knowledge remain, particularly in the scenario of the incomplete CD4-recovery. Impaired gut junctional complexes and increased markers of intestinal permeability and damage have been described in such scenario. Our aim was to ex-

plore gut mucosal T-cell function and its potential relationship with the mucosal damage in subjects with incomplete CD4-recovery.

Methods: Biopsies of both, caecum (CA) and terminal ileum (TI) of non-HIV subjects ($n = 8$) and treated, virally-suppressed HIV-infected subjects were obtained: subjects with CD4 T-cell counts below 250 cell/ul after two years of suppressive-treatment (INR, $n = 9$) and control subjects overcoming such threshold (IR, $n = 7$). Histological assessment of mucosal damage was performed using a semi-quantitative scale of five physical parameters. MMCs were digested, isolated and stimulated (with PMA/Iono) to quantify the T-cell production of different cytokines by flow-cytometry. Th22, Th17, Th1 and Treg cells were analyzed. In a subset of subjects, the expression of mucosal caspase-3, gal-3, Zo-1 and mucin was also analyzed by immunofluorescence. Finally, potential correlations were explored using Spearman rank test.

Results: Higher mucosal damage was observed in both types of biopsies from INR subjects. INR showed the lowest frequencies of IL-22+CD4+ mucosal T-cells, whereas the highest IL17+/IL22+CD4 T-cells ratios, independent of the location. INR showed increased frequencies of FoxP3+CD4+ mucosal T-cells, particularly at TI, whereas reduced Th17/Treg and Th22/Treg ratios at both locations. IL22+CD4+/Treg ratios negatively correlated with mucosal damage ($p < 0.001$ at both locations). At TI, the % IL22+CD4+ T-cells correlated with the mucosal expression of caspase-3 and Zo-1 (negatively), as well as with the expression of gal-3 (positively).

Conclusions: Subjects with incomplete CD4-recovery show a reduced capacity of their gut mucosal T-cells to produce IL22. This is a critical cytokine in modulating tissue responses during inflammation, with a dual-natured role "inflammatory-protective", depending on the context. In this scenario, IL22 seem to have a protective-regenerative potential on the gut potentially leading to a normal CD4-recovery.

PO-20. REVERSION OF CD4+ T-CELL EXHAUSTION MEDIATED BY PLASMACYTOID DENDRITIC CELLS AFTER TOLL LIKE RECEPTORS AGONIST STIMULATION

M.R. Jiménez-Leon, C. Gasca Capote, M. López Verdugo, L. Tarancón-Díez, M. Trujillo-Rodríguez, A. Gutiérrez-Valencia, C. Roca, N. Espinosa, P. Vicianá, L. López-Cortes and E. Ruiz-Mateos

Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Instituto de Biomedicina de Sevilla/Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla.

Introduction and objectives: Non AIDS events (NAEs) are the main cause of death in HIV-infected patients on effective combination antiretroviral treatment (cART). Low grade persistent chronic inflammation seems to be the main trigger of these events. The source of this inflammation is the deleterious activation of components of the innate immune system that eventually may deregulate T-cell function causing T-cell exhaustion. This T-cell exhaustion is not reverse by effective cART. In addition, this T-cell exhaustion phenotype has been associated with HIV persistence during cART. The plasmacytoid dendritic cells (pDCs) sense viral and bacterial products through TLR-7 and 9 and translate this sensing in IFN- α production and T-cell polarization. It is unknown whether pDCs can reverse T-cell exhaustion in HIV-infected patient on long-term suppressive cART. The objective of the present study was to analyze through a pDC/T-cell co-culture whether pDCs after stimulation with different TLR agonist were able to reverse T-cell exhaustion.

Methods: Patients on suppressive cART (cART, $n = 5$) were compared with healthy donors (HD, $n = 5$) and viremic patients naïve for cART (VIR, $n = 4$). pDCs, CD4+ and CD8+ T-cells were isolated from 450 ml of whole blood using magnetic negative selection. After pDC overnight stimulation with HIV inactivated with aldritol (AT-2-HIV),

CpGA, CpGC, and GS9620 or no stimuli, stimulated pDCs were cocultured for 6h with autologous CD4+ or CD8+ T-cells. The expression of PD-1, TIGIT, TIM-3 and LAG-3 in different T-cell subsets was quantified *ex vivo* and *in vitro* by multiparametric flow cytometry.

Results: *Ex vivo* the expression of PD1, TIGIT, TIM3 or LAG3 were increased in several CD4+ T-cell memory subsets from cART compared to HD (e.g.: PD1+TIGIT+TIM3+LAG3-CD4+CD45RA-CD27+, $p = 0.002$). After the coculture, we observed a trend to decrease in the expression of these markers after AT-2 and CpG-A pDC stimulation ($p = 0.047$ and $p = 0.06$, respectively). This reversion in CD4+ T-cell exhaustion phenotype was specially patent after CpG-C and GS9620 pDC stimulation with normalization compared to HD ($p = 0.117$, $p = 0.144$, respectively). This decrease of CD4+ T-cells exhaustion markers occurs at the same time of an increase in the polyfunctionality of different CD4+ T-cell subsets in terms of cytokine production (e.g.: CD107a+IL2-IL17a+INF γ +TNF α -CD4+CD45RA+CD27- expression were significant increase in cART respect HD after CpG-C and GS9620 stimulation $p = 0.047$, $p = 0.037$; respectively).

Conclusions: The modulation of the pDCs through TLR agonists reverted CD4+ T-cell exhaustion in HIV-infected patients on cART. These results may have important implications in the reduction of deleterious effect of pDCs and T-cells causing NAEs and may decrease HIV-reservoir levels.

PO-21. PERFIL TRANSCRIPTÓMICO DE CÉLULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFÉRICA DE INDIVIDUOS CONTROLADORES DE ÉLITE Y NO PROGRESORES A LARGO PLAZO

F. Díez Fuertes¹, H.E. de la Torre Tarazona², M. Ruiz-Riol³, B. Oriol³, E. Calonge², M. Pernas², L. Capa², J. García-Pérez², C. Brander³ y J. Alcamí¹

¹ISCIH-IDIBAPS-Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. ²ISCIII, Majadahonda. ³IrsiCaixa-Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

Introducción: El fenotipo controlador de elite-no progresor a largo plazo (EC-LTNP) constituye un modelo de control espontáneo del VIH-1 debido a la habilidad de estos pacientes de mantener altos recuentos de linfocitos T CD4+ y controlar parcialmente la replicación del virus por largos periodos de tiempo en ausencia de tratamiento. Se buscan mecanismos moleculares exclusivamente encontrados en EC-LTNPs que permitan la caracterización del modelo de activación inmune más favorable observado en la naturaleza.

Métodos: El transcriptoma de células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) obtenidas de 8 individuos EC-LTNP fue secuenciado mediante RNA-Seq y comparado con el transcriptoma de otros fenotipos de progresión de la enfermedad, incluyendo 8 LTNP virémicos (vLTNP), 7 progresores típicos no tratados y los mismos 7 individuos tras recibir tratamiento. La metilación de genes diferencialmente expresados fue estudiada en una cohorte mayor formada por 15 EC-LTNPs y 23 vLTNP.

Resultados: Los análisis de expresión diferencial entre fenotipos mostraron una alteración de la homeostasis del calcio en EC-LTNPs evidenciada principalmente por una regulación positiva de varios receptores de membrana implicados en cascadas de señalización del calcio y de su movilización intracelular (*FPR1*, *CCR2*, *NTSR1*, *ITPR3*), así como por una alta presencia de sitios de unión a factores de transcripción relacionados con la señalización del calcio (NFAT1/Elk-1) en las regiones promotoras de los genes diferencialmente expresados en estos pacientes. También se observó una regulación positiva y coordinada de genes celulares asociados con la maquinaria de retrotranscripción y transcripción de genes virales en EC-LTNPs que no pudo determinarse en los demás grupos de pacientes (incluyendo *CDKN1A/p21*, *TNF*, *IER3* y *GADD45B*). Se han descrito 64 interacciones de estos 4 genes con hasta 13 proteínas estructurales, reguladoras y ac-

cesorias del virus. El mecanismo tras esta regulación positiva podría deberse a la hipometilación observada en las regiones promotora y 5'-UTR de *CDKN1A* y *TNF*, respectivamente, teniendo en cuenta que *TNF* regula, a su vez, la expresión de *IER3*. Un aumento de la respuesta a interferón tipo I se observó claramente asociada a la viremia, especialmente para *IFI27* pero también en genes con conocida actividad antiviral (*OAS1*, *TRIM22*, *ISG15*, *APOBEC3A*, *MX2*, *TLR7* y *SIGLEC1*).

Conclusiones: Una regulación positiva, coordinada y controlada parcialmente por mecanismos epigenéticos de varios genes celulares implicados en la transcripción de genes virales así como un incremento en la señalización dependiente del calcio han podido asociarse a la no progresión y al control de la viremia simultáneamente observados en individuos EC-LTNP.

PO-22. CD300A INHIBITS CD16-MEDIATED NK CELL EFFECTOR FUNCTIONS IN HIV-1-INFECTED PATIENTS

J. Vitallé¹, I. Terrén¹, A. Orrantía¹, R. Pérez-Garay¹, F. Vidal², J.A. Iribarren³, C. Rodríguez⁴, A.M. López Lirola⁵, E. Bernal⁶, O. Zenarruza⁷ and F. Borrego⁷

¹Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Barakaldo.

²Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, IISPV, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona. ³Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Donostia, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, Donostia. ⁴Centro Sanitario Sandoval, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos, Madrid. ⁵Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife. ⁶Department of Clinical Medicine, Universidad de Murcia and Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia. ⁷Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Barakaldo.

Introduction: CD300a is an inhibitory receptor highly expressed on NK cells among others. CD300a has the capacity to reduce NK cell-mediated killing of tumor cells and pseudorabies virus-infected cells through the interaction with its ligands phosphatidylserine (PS) and phosphatidylethanolamine (PE). Our group has previously described that CD300a expression is modulated by HIV-1 infection on B cells and CD4+ T lymphocytes. However, its expression and function on NK cells during HIV infection is still unknown.

Methods: Donors samples were obtained from HIV Biobank and clinical data from CoRIS. Using multiparametric flow cytometry, CD300a expression was determined on NK cell subsets from healthy donors ($n = 13$), untreated HIV-1 infected subjects ($n = 14$) and patients under combined antiretroviral therapy (cART) ($n = 13$). Redirected lysis assays were carried out with the mouse P815 cell line as a target. Anti-CD16 monoclonal antibodies (mAb) were used to activate NK cells and anti-CD300a mAb were added to determine the inhibitory capacity of the receptor. The ability of NK cells to degranulate (CD107a) and produce cytokines (IFN γ , TNF and MIP1 β) was analyzed.

Results: A higher percentage of CD300a+ cells was found in the CD56- NK cell subset from untreated HIV-1 infected patients than in healthy donors. Different CD300a expression levels were associated to the expression of other NK cell markers such as CD57, NKG2A, NKG2C or NKp46 in the three groups studied. Moreover, we demonstrated that CD300a reduces the capacity of NK cells to degranulate and produce cytokines in all subjects. Importantly, we observed a higher percentage of CD300a-mediated inhibition in NK cells from HIV-1 infected patients.

Conclusions: CD300a down-regulates CD16-mediated NK cell activation in healthy and HIV-1 infected subjects, mainly in patients under cART.

PO-23. MASSIVE RELEASE OF PLATELET-DERIVED EXTRACELLULAR VESICLES AND MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION DURING HIV INFECTION: NEW BIOMARKERS OF HIV PATHOGENESIS?

E. Poveda¹, A. Tabernilla¹, Á. Salgado-Barreira², M. Grandal¹, A. Pérez³, L. Patiño¹, A. Mariño⁴, H. Álvarez⁴, N. Valcarce⁴, J. González-García⁵, J.I. Bernardino⁶, F. Gutiérrez⁶, H. Fujioka⁷, M. Crespo³, E. Ruiz-Mateos⁸, M.M. Lederman⁹, M.L. Freeman⁹ and Spanish AIDS Research Network

¹Group of Virology and Pathogenesis, Galicia Sur Health Research Institute (IIS Galicia Sur)-Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, SERGAS-UVigo, Vigo. ²Methodology and Statistics Unit, Galicia Sur Health Research Institute (IIS Galicia Sur)-Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, SERGAS-UVigo, Vigo. ³Infectious Diseases Unit, Department of Internal Medicine, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, IIS Galicia Sur, SERGAS-UVigo, Vigo. ⁴Infectious Diseases Unit, University Hospital Ferrol, Ferrol. ⁵Infectious Diseases Unit, Hospital Universitario La Paz/IdiPAZ, Madrid. ⁶Infectious Diseases Unit, Hospital General de Elche and Miguel Hernández University, Alicante. ⁷Cryo-Electron Microscopy Core, School of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland. ⁸Clinical Unit of Infectious Diseases, Clinical Microbiology and Preventive Medicine, Institute of Biomedicine of Seville (IBiS), Virgen del Rocío University Hospital, CSIC, University of Seville, Sevilla. ⁹Division of Infectious Diseases and HIV Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland.

Introduction and objectives: Extracellular vesicles (EVs) are found in circulation in health and disease. However, their role in HIV pathogenesis is poorly understood. We examined the origin of plasma EVs, the presence of mitochondria in circulating EVs, and the relationship of mitochondria-containing EVs to circulating cell-free mitochondrial DNA (ccf-mtDNA) in a cohort of HIV-infected patients and controls. **Methods:** Five groups were defined: 30 ART-naïve; 30 ART-exposed with non-detectable viremia (ND), 30 elite controllers (EC); 30 viremic controllers (VC), and 30 HIV-uninfected controls. EVs (< 1 µm, CD9+) were quantified and characterized from plasma samples by flow cytometry using monoclonal antibodies targeting platelets (CD61/CD41) and neutrophil (CD16/CD11b) receptors. MitoTracker-DeepRed identified EVs containing mitochondria, and ccf-mtDNA was quantified using a quantitative real-time PCR assay.

Results: The Table 1 shows the main results. Circulating EV numbers were expanded at least 10-fold in all HIV-infected groups compared to controls. Most of the EVs in HIV-infected groups had platelet markers (> 79%). Proportions of EVs containing mitochondria (22.3% vs. 41.6%, $p < 0.001$) and EV mitochondrial density (706 vs. 1346, $p = 0.003$) were lower among HIV-infected subjects than among controls, with the lowest levels for those on ART. ccf-mtDNA levels were higher among HIV-infected patients, especially for EC and VC. Moreover, a positive correlation between ccf-mtDNA levels and EV containing mitochondria and platelet-derived mito+ EVs was observed.

Conclusions: A massive release of platelet-derived EVs occurs during HIV infection. Some EVs contain mitochondria, but their proportion mitochondrial densities were lower in HIV infection than among controls. These findings highlight platelet-derived EVs and mito-

chondrial dysfunction as potential surrogate biomarkers of platelet activation and HIV pathogenesis in settings of HIV control.

PO-24. AUTOPHAGY INHIBITION PREVENTS HIV REPLICATION, CELL DEPLETION AND CELL-TO-CELL HIV TRANSMISSION IN HUMAN LYMPHOID TISSUE CULTURED EX VIVO

S. Pedreño López¹, E. García¹, M.D. Guerrero Gilabert², E. Gómez Mora¹, B. Clotet Sala¹ and C. Cabrera Navarro¹

¹Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa, Badalona. ²Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.

Introduction: Autophagy is an essential host defense pathway against viral infections, which orchestrates pathogen degradation, innate immune signaling and adaptive immunity. However, the mechanisms by which autophagy restricts HIV-1 infection remain to be elucidated. Here, we sought to evaluate the therapeutic potential of autophagy inhibition in HIV infection using an *ex vivo* model of human lymphoid tissue.

Methods: Human histocultures and human lymphoid aggregate culture (HLAC) were performed with tonsils from healthy individuals, both were preincubated for 2 hours in the presence of different autophagy inhibitors like Chloroquine (CQ 30-50 µM), 3-Methyladenine (3-MA 1-10 mM) and Bafilomycin (BAF 25 nM) and infected *ex vivo* with an X4-tropic virus. In histocultures, medium was replaced every 3 days. The presence of HIV-1 Gag (p24) was measured on supernatant by ELISA. Tonsil cells were isolated from tissue and CD4⁺ T cell depletion and intracellular p24 were analyzed by flow cytometry. HLACs were infected by spinoculation and subsequently treated with fresh drugs for 3 days. Proviral DNA was quantified by real time PCR. On the other hand, non-infected CFSE-labeled isolated cells, preincubated for 2 hours with drugs, were co-cultured with infected cells and incubated in the presence of drugs for 2 days. Cell depletion and intracellular p24 content were measured by flow cytometry.

Results: In histocultures, after 12 days of culture, the addition of autophagy inhibitors resulted in a strong inhibition of viral replication (52% CQ, 72% 3-MA and 87% BAF) compared to the control without drug. CD4⁺ T cell depletion in the absence of drugs (40% remaining cells relative to the uninfected control) was reduced in the presence of autophagy inhibitors (56%, 77% and 60% with CQ, 3-MA and BAF respectively). In addition, it was observed a decrease in the intracellular p24 content with all tested drugs (46% CQ, 72% 3-MA and 43% BAF). On a HLAC system, blocking autophagy led to a mean reduction of > 90% in HIV-1 proviral DNA levels with all tested drugs. Furthermore, by using a co-culture system the inhibition of the autophagy process was also able to prevent HIV cell-to-cell transmission (44%, 72% and 63% with CQ, 3-MA and BAF respectively) and diminished cell depletion (22% CQ, 23% 3-MA and 41% BAF).

Conclusions: In human lymphoid tissue the inhibition of the autophagy process prevented viral replication, T cell depletion and cell-to-cell HIV transmission. Therefore, our results suggest that targeting the autophagy pathway can be a novel valid therapeutic approach against HIV-1.

PO-23. Table 1. EVs profile, mitochondrial density, and ccf-mtDNA levels among the study population

	Control (n = 30)	ART-naïve (n = 30)	ART-exposed (n = 30)	EC (n = 30)	VC (n = 30)	p-value
EVs (count/ml)	6,982 [5,185-8,971]	68,468 [27,299-145,591]	116,385 [66,713-220,466]	120,009 [29,266-377,811]	139,602 [81,729-259,127]	< 0.001
Platelet-derived EVs (%)	40.6 [25.6-51.1]	84.8 [71.9-89.9]	91.8 [85.5-94.5]	79.7 [64.7-91.4]	81.9 [72.0-89.6]	< 0.001
Neutrophil-derived EVs (%)	6.2 [2.7-24.2]	1.1 [0.3-2.4]	0.1 [0.1-0.5]	1.04 [0.3-6.6]	1.88 [0.3-4.5]	< 0.001
mito+ EVs (%)	41.65 [21.5-56.10]	24.30 [19.6-31.7]	17.35 [11.3-24.0]	24.20 [16.4-38.0]	23.40 [13.2-31.4]	< 0.001
Platelet-derived mito+ EVs (%)	29.4 [19.3-37.2]	22.1 [16.6-25.1]	13.4 [11.1-21.7]	20.9 [10.6-36.7]	21.3 [10.8-29.6]	< 0.001
Neutrophil-derived mito+ EVs (%)	88.9 [72.5-93.1]	88.6 [57.9-98.1]	48.2 [34.8-81.7]	65.9 [31.4-84.3]	64.1 [30.1-85.9]	< 0.001
Mitochondrial density (MFI)	1,346 [1,101-1,799]	720 [691-1260]	628 [584-754]	764 [567-1038]	711 [632-796]	< 0.001
ccf-mtDNA levels (copies/µl)	26.6 [13.3-45.8]	29.3 [11.1-58.0]	33.6 [14.8-83.0]	64.5 [36.1-159.0]	100.5 [51.0-172.0]	< 0.001

Sesión Póster Oral 3 - Clínico-Epidemiológicos II - Jueves, 12 de diciembre, 15:00-16:45 h

PO-25. EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN ESPAÑA: PREVALENCIA Y DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS EN POBLACIÓN COINFECTADA CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

A. Aguilera¹, D. Navarro¹, F. Rodríguez-Frías², I. Vicianá³, A.M. Martínez-Sapiña⁴, M.J. Rodríguez⁵, E. Martró⁶, M.D.C. Lozano⁷, A. Orduña⁸, L. Cardeñoso⁹, A. Suárez¹⁰, M. Trigo¹¹, J. Rodríguez-Granjer¹², N. Montiel¹³, A. de la Iglesia¹⁴, J.C. Alados¹⁵, C. Vegas¹⁶, S. Bernal¹⁷, F. Fernández-Cuenca¹⁸ y F. García¹⁹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. ²Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ³Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. ⁴Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. ⁵Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁶Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. ⁷Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ⁸Hospital Clínico Universitario Valladolid, Valladolid. ⁹Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. ¹⁰Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid. ¹¹Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. ¹²Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. ¹³Hospital Universitario Costa del Sol, Marbella. ¹⁴Complejo Hospitalario Universitario de Huelva, Huelva. ¹⁵Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera. ¹⁶Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ¹⁷Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. ¹⁸Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. ¹⁹Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

Introducción y objetivos: La información sobre la prevalencia y distribución de genotipos del VHC en pacientes coinfectados por VIH es relevante para conocer la epidemiología molecular de la infección por VHC ante el horizonte de su eliminación. Como la información conocida es local y limitada, presentamos los datos sobre la distribución de los genotipos del VHC en pacientes con VIH en España, y su relación con factores epidemiológicos, clínicos y virológicos, durante el período 2000-2015.

Métodos: GEHEP 005 es un estudio epidemiológico retrospectivo y anonimizado realizado con datos de 48.947 pacientes, 6.596 coinfectados con el VIH, no seleccionados infectados crónicamente por VHC y procedentes de 30 hospitales de 11 CCAA. En él, los datos del genotipo y el subtipo de VHC se evaluaron en relación con el género, la edad, la ruta de transmisión, la coinfección por virus de la hepatitis B (VHB), la respuesta al tratamiento antiviral y la distribución geográfica. También se calculó la tendencia en la distribución y el índice de biodiversidad de Shannon.

Resultados: Población de estudio: edad media de 48 años (RIC, 52-43), 77,7% hombres, infectados un 78,2% y un 7,4% por vía parenteral y sexual respectivamente y un 49,1% coinfectados con VHB. Distribución de genotipos: 59,7% GT1 (37,8% 1a y 19,0% 1b), 1,7% GT2, 19,9% GT3 y 18,6% GT4. No encontramos diferencias significativas en la edad ni en la distribución de genotipos entre hombres y mujeres coinfectadas, excepto para 1b (más prevalente en mujeres). Los genotipos 1 y 1b fueron más prevalentes en pacientes de edad avanzada. Los genotipos 1a, 3 y 4 se asociaron con transmisión parenteral y menor edad y además el 4 fue significativamente más prevalente (24,7%) en infectados por transmisión sexual, así como en la triple infección VHC/VIH/VHB. Por último, se observaron diferentes patrones en la distribución geográfica de los genotipos y también a lo largo del tiempo, donde observamos un aumento de prevalencia en GT1a y GT4 así como una disminución en GT3, atribuida esta última a la mejor respuesta a los regímenes basados en IFN (70,2% vs. 47,2% RVS 12).

Conclusiones: En España entre los pacientes coinfectados con el VIH la distribución de genotipos varía según la edad, el sexo, la coin-

fección por VHB, la distribución geográfica y la vía de transmisión. Esta información puede ser útil para conocer mejor la epidemiología molecular de la infección por el VHC en España de cara a su eliminación.

PO-26. ¿TIENEN LOS PACIENTES VIH MAYOR RIESGO DE INFECCIÓN POR VHE? RESULTADOS DE UN METANÁLISIS

P. López-López, M. Frías, Á. Camacho, I. Zafra-Soto, L. Ruiz-Torres, I. Ruiz-Cáceres, V. Muñoz-Moreno, J. Caballero-Gómez, L. Milla-Serrano, A. Rivero-Juárez y A. Rivero

*Instituto de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).
Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, Córdoba.*

Introducción y objetivos: La infección por el virus de la hepatitis E (VHE) es la causa más común de hepatitis aguda en el mundo. No está bien establecido si las personas infectadas por el VIH son más susceptibles a la infección por el VHE que las personas no infectadas por el VIH. El objetivo de este metanálisis fue evaluar si los pacientes con infección por VIH constituyen un grupo de riesgo para la infección por VHE.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática y metanálisis en línea con PRISMA. Se compararon la seroprevalencia de VHE entre poblaciones infectadas por VIH y no infectadas. Se realizaron dos análisis: i) incluyendo estudios en el que se comparó la seroprevalencia de IgG frente a VHE entre pacientes infectados por el VIH y no infectados por el VIH, y ii) estudios de casos-controles en el que se comparó la seroprevalencia de infección por el VHE en pacientes infectados por el VIH y no infectados por el VIH emparejados por sexo, edad y área geográfica.

Resultados: En la búsqueda bibliográfica se encontraron un total de 195 citas en la base de datos PubMed, de las cuales se seleccionaron 53 estudios que potencialmente se relacionaron con el objetivo de nuestro estudio. Para el primer metanálisis se seleccionaron 17 artículos acorde a los criterios de selección. El resultado del análisis mostró un OR de 1,07 (IC95%: 0,71-1,61) por efectos aleatorios, con I² = 91%, y el gráfico en embudo no mostró ausencia de sesgo de publicación. Para el segundo metanálisis se seleccionaron 3 artículos. El OR para los pacientes con VIH fue 0,87 (IC95%: 0,74-1,03) en el metanálisis de efectos fijos, y 0,88 (IC95%: 0,70-1,11) por efectos aleatorios, con I² = 47%, y el gráfico en embudo mostró la ausencia de sesgo de publicación.

Conclusiones: Nuestro metanálisis no demostró que la infección por VIH sea un factor de riesgo para la infección por VHE en comparación con individuos no infectados por el VIH.

PO-27. REAL-WORLD DATA ON ELBASVIR/GRAZOPREVIR FOR HCV INFECTION IN HIV/NON-HIV PATIENTS

M.L. Montes¹, J. Berenguer², Á. Gil³, T. Aldámiz-Echevarría², L. Domínguez⁴, M.J. Téllez⁵, A. Moreno⁶, I. Santos⁷, J. Sanz⁸, B. Álvarez⁹, L. Benítez¹⁰, J.E. Losa¹¹, P. Ryan¹², D. Rincón², J. García-Samaniego¹, I. Fernández⁴, A. Albillos⁶, I. Jarrin¹³, M.J. Calvo³ and J. González-García¹

¹Hospital Universitario La Paz, Madrid. ²Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ³Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (SERMAS), Madrid. ⁴Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁵Hospital Clínico San Carlos, Madrid. ⁶Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ⁷Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. ⁸Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares. ⁹Fundación Jiménez Díaz, Madrid. ¹⁰Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda. ¹¹Hospital Fundación Alcorcón, Alcorcón. ¹²Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. ¹³Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Introduction: There are few real-world data on the effectiveness of elbasvir/grazoprevir (EBV/GZR) for treatment (Rx) of chronic hepatitis C (CHC). We assessed the effectiveness and safety of EBV/GZR in a large prospective registry of individuals receiving DAAs for HCV.

Methods: RUA-VHC is a prospective registry of HCV-monoinfected (MoP) and HIV/HCV-coinfected (CoP) individuals receiving all-oral DAAs in hospitals of the Madrid Regional Health Service. RUA-VHC was created in November 2014. We selected patients with CHC who had received EBV/GZR and were scheduled to finish Rx on or before 01/03/2018. Retreatment after all-oral DAA was excluded. We assessed SVR at 12 wk by intention-to-treat (ITT) and by a modified intention-to-treat approach (m-ITT), in which non-virological failures for reasons other than discontinuation of Rx after adverse events or death were not analyzed.

Results: A total of 1,620 patients (1,486 MoP/134 CoP) met the inclusion criteria. Duration of Rx was 12 wk in 1,459 patients (1351 MoP/108 CoP), 16 wk in 159 patients (133 MoP/26 CoP), and 8 wk in 2 MoP. Ribavirin (RBV) was used in 8.1% of patients. Median age was 58 y. Men accounted for 52.5% of patients, 23.5% were previously treated, and 15.2% had cirrhosis. Genotype distribution was as follows: G1b, 69.9%; G1a, 16.9%; G4, 12.2%; G1 not subtyped, 1.0%. HCV-RNA was ≥ 800 K IU/ml in 66.5%. Statistically significant differences between MoP and CoP were observed for age, gender, genotype distribution, Rx duration, and use of RBV. SVR rates were 93.8% (95%CI, 92.5-94.9%) by ITT and 96.9% (95%CI, 96.0-97.7%) by m-ITT analysis. HIV infection was not associated with Rx failure in the adjusted multivariable analysis including age, sex, liver stiffness, HCV genotype, HCV RNA, HIV, Rx duration, and RBV use (ITT and m-ITT). Factors independently associated with Rx failure by m-ITT included HCV G1a or G4, taking G1b as a reference (aOR 2.59 [95%CI, 1.32-5.08] and 2.96 [95%CI, 1.38-6.37], $p = .003$) and HCV RNA ≥ 800 K IU/ml taking < 800 K IU/ml as a reference (aOR 2.16 [95%CI 1.06-4.42], $p = .035$).

Conclusions: In this large prospective cohort, Rx outcomes for EBV/GZR against HCV were similar to those found in pivotal clinical trials. Factors associated with Rx included infection by HCV G1a or G4 and HCV RNA ≥ 800 K IU/ml.

PO-28. EFFECTS OF ERADICATION OF HCV ON BONE MINERAL DENSITY AND BIOMARKERS OF BONE REMODELING IN HIV/HCV COINFECTED PATIENTS

A. Carrero¹, J. Berenguer², V. Hontañón³, J.M. Guardiola⁴, J. Navarro⁵, M.A. Von Wichmann⁶, M.J. Téllez⁷, C. Quereda⁸, I. Santos⁹, J. Sanz¹⁰, M.J. Galindo¹¹, J. Hernández-Quero¹², L. Pérez-Latorre², L.M. Medrano¹³, J.M. Bellón², S. Resino¹³, H. Esteban¹⁴ and J. González-García³

¹Hospital General de Segovia, Segovia. ²Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. ³Hospital Universitario La Paz, Madrid.

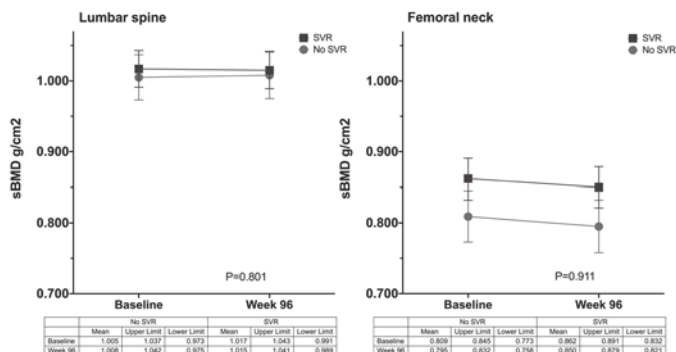
⁴Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. ⁵Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ⁶Hospital Donostia, San Sebastián. ⁷Hospital Clínico San Carlos, Madrid. ⁸Hospital Ramón y Cajal, Madrid. ⁹Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. ¹⁰Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares. ¹¹Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia. ¹²Hospital Universitario San Cecilio, Granada. ¹³Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda. ¹⁴Fundación SEIMC/GESEDA, Madrid.

Objectives: To assess the effects of eradication of HCV on bone mineral density (BMD) and biomarkers of bone remodeling in HIV/HCV coinfected patients.

Methods: Design: prospective cohort study. We assessed standardized BMD (sBMD) at lumbar spine (LS) and femoral neck (FN), WHO BMD categories at both sites, and plasma concentrations of soluble receptor activator of nuclear factor-kappa-beta ligand (sRANKL), and osteoprotegerin (OPG) at baseline and 96 weeks (wk) after initiation

of anti-HCV therapy (Rx) in HIV/HCV-coinfected patients. Linear mixed models for longitudinal data were used in analyses to account for repeated measures of sBMD and biomarkers, with SVR and time and their interaction taken as fixed effects, and the patient as a random effect.

Results: A total of 238 patients were included. Anti-HCV therapy comprised pegylated interferon and ribavirin (PR) plus 1 direct-acting antiviral (DAA) in 47.5%, PR in 34.5%, and all-oral DAA in 18.0%. A total of 145 (60.9%) patients achieved sustained viral response (SVR). No significant effect of SVR was observed on sBMD for the interaction between time and SVR either in the lumbar spine ($p = 0.801$) or the femoral neck ($p = 0.911$) (Figure). Likewise, no significant effect of SVR was observed in plasma levels sRANKL ($p = 0.205$), OPG ($p = 0.249$), and sRANKL/OPG ratio ($p = 0.123$) for the interaction between time and SVR.



Conclusions: In coinfected patients, eradication of HCV had no effect on BMD and biomarkers of bone remodeling. Our data do not support a role of HCV in bone loss in coinfected patients.

PO-29. BARRERAS AL TRATAMIENTO DE HEPATITIS C CON LOS ANTIVIRALES DIRECTOS

E.J. González Jiménez-Ortiz, J.A. Iribarren Loyarte, F. Rodríguez Arrondo, M. Ibarburen Pinilla, A. Azkune Galparsoro, M.J. Bustinduy Odriozola, X. Kortajarena Urkola, M.A. Goenaga Sánchez, X. Camino Ortiz de Barrón, I. Álvarez Rodríguez, L. Pascual Tomé, M.J. Aramburu Bengoetxea y M.A. Von Wichmann de Miguel

Hospital Donostia, San Sebastián.

Introducción: Los antivirales directos han cambiado radicalmente el tratamiento del VHC. Sin embargo, ciertas situaciones dificultan el tratamiento de esta población. Presentamos la experiencia basada en datos de práctica clínica real de nuestra área.

Objetivos: Definir las características de los pacientes coinfectados que aún no han iniciado tratamiento frente al VHC en la provincia de Guipúzcoa (población de 720.592 habitantes).

Métodos: Estudio retrospectivo mediante historia electrónica de pacientes VIH en seguimiento, incluyendo los datos de coinfección. Estimación de la infección oculta en pacientes VIH, basada en los últimos datos del Ministerio de Sanidad y la Cohorte de la Red de Investigación en SIDA (CoRIS).

Resultados: 1.568 pacientes VIH+ en seguimiento, con 766 con anti-VHC positivo. De ellos, excluyendo curación espontánea o tras tratamiento, quedan 32 pacientes RNA-VHC+. De los 32 casos 7 están pendientes de confirmar RVS tras tratamiento completo, 2 han iniciado tratamiento, 2 está previsto su inicio. 2 pendientes de completar estudio. De los 17 restantes, en 2 se desestima inicio por comorbilidad (hipertensión pulmonar grave y secuelas tras parada cardiorrespiratoria). Hemos registrado 4 pérdidas (3 por cambio de comunidad autónoma, 1 por motivos desconocidos). Finalmente, de los 13/32

(40,63%) que quedan, 3 lo han rechazado y 10 no lo han recibido por problemas de adherencia y retención en cuidados. De estos 13 últimos, 10 (76,9%) están bajo tratamiento psiquiátrico y/o seguimiento en centros de salud mental, 6 (46,2%) en tratamiento con metadona en centro especializado y 8 (62,5%) presentan distocia social documentada en historia clínica. Con estos datos, nuestro porcentaje de pacientes en seguimiento aún sin curar sería de 2,04%. Tomando un 13,7% [IC 11,1-17,9] de infección oculta de VIH según el Ministerio, y un 5,4% de coinfección en el diagnóstico según la CoRIS, estimamos entre 13 y 122 casos de coinfección oculta en nuestra área.

Conclusiones: En nuestros pacientes aún sin tratamiento por diversos motivos, encontramos un 76,9% de falta de adherencia por problemas de salud mental y un 62,5% de problemática social. Esto refuerza nuestra convicción de que es necesario un abordaje individualizado y multidisciplinar junto con servicios sociales y equipos de salud mental para lograr tratarlos. Así mismo, identificar nuevos casos de coinfección sigue siendo un objetivo primordial para aproximarnos a la erradicación del virus.

PO-30. HEPATITIS C AGUDA EN HOMBRES QUE TIENEN SEXO CON HOMBRES CON VIH. UNA EPIDEMIA EN AUGE

A. Cabello Úbeda, L. Prieto-Pérez, R. Pérez-Tanoira, R. Cano, J.M. Benito, N. Rallón, C. Restrepo, M. García, R. Téllez, M.L. Fernández-Guerrero y M. Górgolas

Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

Introducción: A pesar de la introducción de los antivirales de acción directa (AAD), la hepatitis C aguda muestra una incidencia elevada entre HSH. Nuestro objetivo es evaluar los factores de riesgo asociados a la adquisición de la infección.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de los casos con hepatitis C aguda entre el 1/1/2010 y el 31/12/2018 en pacientes con infección por VIH. Se consideraron caso aquellos pacientes con serología para VHC previa negativa y posterior adquisición de la infección.

Resultados: Se incluyeron 157 casos de hepatitis C aguda. La mediana de edad fue de 37 años (IQR 33-43), siendo el 99,4% HSH, en su mayoría de España (65,6%) y Latinoamérica (27,2%). En relación al VIH, el 84,8% presentaba control virológico (< 200 cop/ml) y el 95% con CD4 > 350 células/μl. El 34% eran fumadores y el 31% consumían alcohol habitualmente. El 76,4% describía no tener pareja estable y el 41% practicaba *chemsex*, siendo el 24% de éstos (9,6% del total) con mefedrona intravenosa. El 36,9% tuvo una ITS concomitante (17,8% sífilis). El 13,4% tuvo una proctitis severa con afectación ulcerativa en canal anal (62% por *C. trachomatis* y 38% por *N. gonorrhoeae*). La mediana de tiempo entre la adquisición del VIH y la infección por VHC fue de 46 meses (IQR: 13-96). El 60% fue genotipo 1a y el 36% genotipo 4; el 46% tuvo una CV-RNAVHC 1.000.000 cop/ml. El 83,4% mostró un aumento silente de transaminasas, presentando sólo el 10,2% ictericia. El 77,1% mantuvo un grado de fibrosis F0-F1, llegando a presentar un aclaramiento espontáneo el 14% de los pacientes. El 70,7% recibió tratamiento, principalmente con AAD (71,2%), con una mediana de duración de 12 semanas (IQR: 12), una tasa de respuesta viral rápida (RVR) del 94,6% y de respuesta viral sostenida (RVS) del 93,7%. Un 5,1% presentó una reactivación de la infección, precisando nuevo esquema de tratamiento. La tasa de reinfección fue del 13,7% (72,2% genotipo 1a; 22,2% genotipo 4) (mediana de tiempo de 94 semanas; IQR: 60-142); 16 de ellos ya han recibido nuevamente tratamiento, alcanzando todos aquellos en seguimiento la RVS.

Conclusiones: La hepatitis C aguda se mantiene muy presente en HSH con infección por VIH. Algunas ITS como las proctitis, y las prácticas sexuales de alto riesgo como el *chemsex* con uso drogas intravenosas (*slamming*) aumentan exponencialmente el riesgo de adquirirla. A pesar de la alta eficacia de los tratamientos actuales, la tasa de reinfecciones es alarmante.

PO-31. PREDICTION OF VIROLOGICAL FAILURE IN PATIENTS WITH LOW LEVEL HIV-1 VIREMIA USING A JOINT LATENT CLASS MODEL

E. Bernal¹, M.A. Muñoz¹, A. Alcaraz¹, M.J. Alcaraz¹, S. Valero¹, A. Cano Sánchez¹, P. Vicianá², L. García-Fraile³, J. Muñoz Sánchez⁴, J.A. Pineda⁵, M.J. Galindo⁶ and F. Gutiérrez⁷

¹Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia. ²Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ³Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. ⁴Hospital Universitario Basurto, Bilbao. ⁵Nuestra Señora de Valme, Sevilla. ⁶Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia. ⁷Hospital General Universitario de Elche, Elche.

Objectives: To identify HIV infected patients at risk of virological failure (VF) by generating a dynamic predictive model that takes into account their viral loads (VL) trajectories.

Methods: A joint latent class and competing risk model investigating the impact of plasma VL time-trajectories after viral suppression on VF was developed. We analyzed data from the cohort of the Spanish AIDS Research Network (CoRIS) from January 2004 to 2017. Eligible patients were those who achieved plasma VL < 50 copies/ml within 3-9 months after ART initiation. The capacity of the model to calculate individual predicted probabilities of VF over time was evaluated in 6,441 independent patients. The model classified the patients in latent classes with significantly different VL time profiles and different VF (2 consecutives HIV VL ≥ 200 or 1 VL ≥ 1,000 copies/ml). Death was considered as a competitive risk. The LCMM packages in R version 3.1.1. software were used.

Results: Four latent classes according to trajectories of viral load and cumulative incidence of VF were identified. Class 1 (4.65% of the sample) and 2 (86.58% of the sample) with mean VL time-trajectories < 50 copies/ml were associated with a very low risk of VF (1% and 2.8%, resp.), whereas class 3 (4.84% of the sample) and class 4 (3.91% of the sample) with mean VL time-trajectories 54 copies/ml and 150 copies/ml resp., were strongly associated with VF (96.2% and 98.8%, resp.). Injecting drug users, no or compulsory education, country of origin other than Spain, AIDS diagnosis, ART regimen including 2NRTI+1 PI/booster, CD4 cell count < 200 cell/μl, basal HIV-1 viral load ≥ 100,000 copies/ml and HCV coinfection were higher in high-risk compared to low-risk classes (p < 0.001). The model had excellent dynamic predictive accuracy.

Conclusions: We provide an excellent dynamic prognostic tool for individual predictions in the short term, which allows us to anticipate viral failure in patients with low level HIV-1 viremia.

PO-32. VIREMIA Y ENFERMEDAD ORGÁNICA POR CMV EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH AVANZADA: UN ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO

P. Suanzes, A. Albasanz, J. Esperalba, C. Fernández, J. Sellarés, A. Torrella, B. Planas, A. Segura, M. Martín, J. Navarro, J. Burgos, A. Curran, E. Ribera y V. Falcó

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Introducción y objetivos: Un 30% de los pacientes con infección por VIH y < 100 CD4/μl presentan viremia por CMV. Nuestra hipótesis es que la recuperación de la inmunidad al iniciar tratamiento antirretroviral (TAR) conseguiría controlar esta viremia sin necesidad de tratamiento específico en pacientes sin enfermedad orgánica por CMV (EO-CMV). El objetivo de este estudio es evaluar la dinámica de replicación del CMV en pacientes con infección por VIH avanzada y la evolución de la respuesta inmune específica frente a CMV tras iniciar TAR.

Métodos: Estudio observacional, prospectivo, incluye pacientes mayores de 18 años con infección por VIH avanzada (CD4 < 100/μl y/o < 10%) entre septiembre-2015 y julio-2018. Se determinaron carga viral (CV) VIH, CD4 y CV CMV basal, a las 4, 12, 24 y 48 semanas. Se deter-

PO-32. Tabla 1

	Basal (n = 52)	Semana 4 (n = 49)	Semana 12 (n = 39)	Semana 24 (n = 41)	Semana 48 (n = 39)
Infección por VIH					
CD4 (células/ μ l), mediana [RIC]	30 [20-60]	120 [60-190]	140 [82,5-197,5]	145 [100-240]	190 [130-305]
CV VIH (copias/ml), mediana [RIC]	4.515.000 [179.750-1.285.000]	394 [123,8-2.665]	180 [24-667]	41 [24-159]	24 [24-101]
CV VIH indetectable (< 50 copias/ml), n (%)	2 (3,8)	7 (14,3)	12 (30,7)	21 (51,2)	26 (66,7)
Infección por CMV					
PCR CMV positiva, n (%)	17 (32,7)	19 (35,8)	4 (10,3)	1 (2,4)	0 (0)
Respuesta inmune específica frente a CMV (QuantiFERON-CMV®)					
Reactivo, n (%)	37 (71,2)				27 (69,2)
Respuesta específica IFN- γ frente a CMV (UI/ml), mediana [RIC]	1,44 [0,15-5,582]				2,5 [0,1-7,425]

minó la respuesta inmune frente a CMV (QuantiFERON-CMV®) basal y a las 48 semanas. Se inició TAR en todos los pacientes y tratamiento anti-CMV solo en aquellos con EO-CMV. Se realizó un análisis estadístico descriptivo.

Resultados: Se incluyeron 52 pacientes (36,5% mujeres) con edad mediana 43,8 años (RIC 36,5-53,1). La mediana de CD4 basal fue 30/ μ l (RIC 20-60) con CV VIH mediana de 451.500 copias/ml (RIC 179.750-1.285.000). Diecisiete (32,7%) pacientes presentaban viremia por CMV basalmente, 4 (10,3%) a las 12 semanas y ninguno a las 48 semanas. Solo 1 paciente desarrolló EO-CMV (estomatitis) durante el seguimiento. Se perdieron 6 pacientes y 7 fallecieron (ninguno por causas relacionadas con la viremia por CMV). Treinta y siete (71,2%) pacientes tenían respuesta específica frente a CMV basalmente frente a 27 (69,2%) a las 48 semanas (tabla 1).

Conclusiones: La prevalencia de viremia por CMV en pacientes con infección por VIH avanzada es elevada. Sin embargo, la incidencia de EO-CMV es baja y la viremia negativiza con el TAR sin necesidad de tratamiento específico.

PO-33. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA Y NEUROANATÓMICA MEDIANTE TÉCNICAS DE RESONANCIA MAGNÉTICA EN ADULTOS JÓVENES CON INFECCIÓN POR VIH ADQUIRIDA PERINATALMENTE

G. García-Rodríguez¹, I. Portilla-Tamarit¹, A. Bernabeu¹, L. Concepción¹, M. Díez-Martínez¹, M. Carreres¹, N. Ruiz-Robledillo², S. Reus¹, V. Boix¹, I. Agea Durán¹, L. Giner¹, J. Portilla¹.

¹Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. ²Universidad de Alicante, Alicante.

Introducción y objetivos: Durante el crecimiento, la plasticidad de la microestructura de la sustancia blanca (SB) cerebral es importante para el desarrollo de la memoria, lenguaje y velocidad de procesamiento, entre otros dominios cognitivos. La tractografía basada en tensor de difusión (DTI) analiza las fibras axonales de la SB. Objetivos del estudio: analizar la prevalencia de trastorno neurocognitivo (TNC), evaluar los dominios cognitivos afectados y las alteraciones de la SB en adultos jóvenes con infección por VIH perinatal (VIHp).

Métodos: Estudio observacional transversal. Criterios inclusión: > 18 años; infección VIHp; firma consentimiento informado. El TNC fue diagnosticado utilizando los criterios Frascati. Se analizaron 7 dominios cognitivos: atención y memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, memoria a largo plazo, aprendizaje, funciones ejecutivas, fluencia verbal y funcionamiento motor. La estructura neuroanatómica fue estudiada mediante Resonancia Magnética (RM) con el equipo Philips Achieva 3T, utilizando un protocolo predefinido que incluía imágenes estándar (T2, FLAIR, SWI) así como imágenes por DTI e imágenes isotrópicas T1 analizadas mediante tractografía y volumetría.

Resultados: Se incluyeron 11/15 (73%) pacientes de nuestra cohorte de VIHp. Edad media 23,9 $\pm$ 3,5 años, varones 72,7%, sida previo: 6 (54,54%); 3 encefalopatía por VIH, 2 linfoma de Burkitt y 1 mielopatía

asociada a VIH. En la visita basal, todos recibían TAR, recuento linfocitos CD4+ 864,6 $\pm$ 353,03 cels/ μ l; CV-VIH < 50 cop./ml: 6 (54,54%). La prevalencia de TNC fue de 54,6% (IC95%: 23,4-83,3). Dominios cognitivos afectados: memoria a largo plazo (54,5%), fluencia verbal (54,5%), velocidad de procesamiento (45,5%), funcionamiento motor (36,4%), funciones ejecutivas (27,3%), atención y memoria de trabajo (27,3%). 9 pacientes aceptaron voluntariamente ser evaluados mediante RM y DTI. En la RM un paciente mostró cambios morfológicos indicativos de atrofia global y cambios en sustancia blanca probablemente relacionados con la encefalopatía por VIH y otros 3 pacientes presentaron lesiones inespecíficas. Todos los pacientes mostraron anomalías en el estudio con tractografía, específicamente en el fascículo longitudinal inferior (n = 7), fascículo inferior frontocipital (n = 4), tracto corticoespinal (n = 4), cuerpo calloso (n = 6), cíngulo (n = 2) y fascículo uncinado (n = 1).

Conclusiones: Existe una elevada prevalencia de TNC en adultos con infección por VIH adquirida perinatalmente. Los dominios cognitivos más alterados fueron la memoria a largo plazo, la fluencia verbal y velocidad de procesamiento. Los resultados de tractografía confirman la existencia de afectación de la integridad de la SB a diversos niveles, viéndose afectados fascículos de SB asociados a la memoria, fluencia verbal, funciones ejecutivas, motoras y emociones.

PO-34. SHORTER TIME TO TREATMENT FAILURE IN PLHIV SWITCHED TO DOLUTEGRAVIR PLUS RILPIVIRINE OR LAMIVUDINE COMPARED TO INI-BASED TRIPLE THERAPY IN A SPANISH COHORT - VACH

R. Teira¹, H. Diaz Cuervo² and F. Aragao³

¹Hospital de Sierrallana Infectious Diseases, VACH. ²Gilead. ³Maple Health Group.

Objectives: Randomized controlled trials have demonstrated non-inferiority of two-drug combinations (2DC) of dolutegravir (DTG) plus either rilpivirine (RPV) or lamivudine (3TC) compared to triple therapy (TT). Data on real-world effectiveness of 2DC strategies are limited. This study compared time to discontinuation due to treatment failure (TF) and adverse events (AEs) of DTG-based 2DC versus integrase inhibitor (INSTI)-based TT in a real-world setting.

Methods: A retrospective analysis was performed using data from the VACH cohort (prospective, multicenter, Spanish cohort of adult HIV patients). All patients switching to INSTI-based TT or to a 2DC consisting of DTG+RPV or DTG+3TC between 02/05/2016 and 15/05/2019 were included. Unit of analysis was patient-regimen. Relevant endpoints were time to discontinuation due to TF (defined as clinician report of virological failure (VF), immunologic failure or disease progression), VF and AEs. Patients were censored at loss-to-follow-up, death or end of observation period (20/06/2019). Kaplan-Meier curves and Cox proportional hazard models (controlling for demographics, viral load, CD4, number of previous regimens/VFs, and years on antiretroviral therapy) were conducted.

Results: 5,047 TT and 617 2DC patient-regimens were analyzed. Baseline patient-regimen characteristics differed between groups (Table); 2DC were older and more experienced but a higher proportion was virologically suppressed at switch. Time to TF was significantly shorter for 2DC ($p < 0.0001$). The hazard ratio (HR) for discontinuation due to TF on 2DC vs. TT was 2.334 ($p = 0.003$). No difference was observed for discontinuation due to AEs ($HR = 0.797$, $p = 0.488$). Results were maintained when looking at discontinuations due to VF ($HR = 2.236$, $p = 0.024$) and when restricting to patients with viral load < 50 copies/ml at regimen initiation.

	INSTI-based triple therapy	DTG+3TC OR DTG+RPV	p-value
Age (years), Mean (SD)	48.1 (10.7)	52.0 (10.3)	< 0.001
Gender,% Female	23.39	28.36	0.002
AIDS diagnosis,% Yes	23.18	26.74	0.026
CD4 count,% > 350 cells/ μ l	81.80	82.90	0.453
Viral Load,% < 50 copies/ml	80.99	90.23	< 0.0001
Illicit drug consumption,% Yes	26.64	30.31	0.029
Number of previous ART regimens, Mean (SD)	5.3 (3.6)	7.4 (4.6)	< 0.0001
ART regimens duration (years), Mean (SD)	12.0 (8.4)	14.9 (8.1)	< 0.0001
Number of previous virologic failures, Mean (SD)	1.1 (2.4)	1.5 (2.9)	< 0.0001
HCV,% Yes	32.55	35.37	0.132
HBV,% Yes	4.13	1.84	0.004

Conclusions: In real-world setting, the risk of discontinuation due to TF and VF was more than two-times higher in patients switching to DTG-based 2DC compared to INSTI-based TT, with no difference in discontinuation due to AEs.

PO-35. 48-WEEK EFFECTIVENESS AND SAFETY OF FIRST-LINE ANTIRETROVIRAL REGIMENS IN CLINICAL PRACTICE: A COHORT STUDY (CORIS, 2014-2018)

B. Alejos Ferreras¹, I. Suárez-García², O. Bisbal³, M. Riera⁴, E. Bernal⁵, V. Asensi⁶, M. de Zárraga⁷, S. Moreno⁸, I. Jarrín¹ and CoRIS Cohort¹

¹Instituto Salud Carlos III, Madrid. ²Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes. ³Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. ⁴Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. ⁵Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia. ⁶Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. ⁷Hospital San Agustín, Avilés. ⁸Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

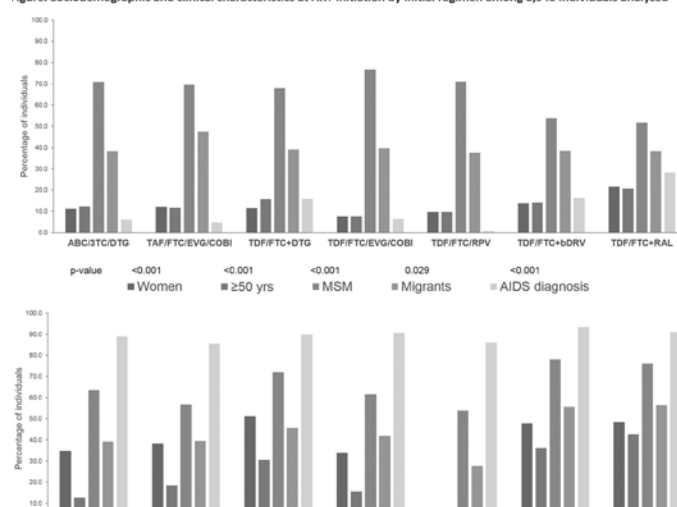
Objectives: We compared 48-week effectiveness and safety of first-line antiretroviral regimens (ART).

Methods: We analyzed HIV treatment-naïve adults from the Cohort of the Spanish HIV/AIDS Research Network (CoRIS) starting the most commonly used ART regimens from September 2014 to November 2018. We used multivariable regression models to assess the impact of initial regimen on i) virological response (VR) (viral load < 50 copies/ml), ii) change in CD4+ T-cell count, iii) CD4/CD8 ratio normalization (cut-offs: > 0.4 and > 1), iv) CD4% normalization ($> 29\%$), v) multiple T-cell marker recovery (MTMR: CD4+ count > 500 cells/ml plus CD4% $> 29\%$ plus CD4/CD8 ratio > 1), vi) changes in lipids, creatinine and transaminases and vii) discontinuations due to adverse events (AE).

Results: Among 3,945 individuals analyzed, the most frequently prescribed regimens were ABC/3TC/DTG (34.0%), TAF/FTC/EVG/COBI (17.2%), TDF/FTC+DTG (11.9%), TDF/FTC/EVG/COBI (11.7%), TDF/FTC/RPV (11.5%), TDF/FTC+bDRV (8.3%) and TDF/FTC+RAL (5.3%). Differences by initial regimen in sociodemographic and clinical characteristics at ART initiation were found (Figure). At 48 weeks, 89.7% of individuals achieved VR with no significant differences by initial regimen ($p = 0.152$). CD4+ mean increase was 257.8 (249.3; 266.2) cells/

ml, and it was lower with TAF/FTC/EVG/COBI (adjusted mean difference, 95%CI: -56.64, -86.70; -26.58) and TDF/FTC/RPV (-46.82, -70.95; -22.69) compared to ABC/3TC/DTG. Proportions of patients achieving CD4% $> 29\%$, CD4/CD8 ratio > 0.4 and > 1 , and MTMR was 55.1%, 79.5%, 25.7% and 20.0%, respectively. Compared to ABC/3TC/DTG, CD4% normalization was less likely with TAF/FTC/EVG/COBI (adjusted OR, 95%CI: 0.69, 0.48; 0.98) and MTMR was less likely with TAF/FTC/EVG/COBI (0.59, 0.44; 0.80) and TDF/FTC+RAL (0.48, 0.27; 0.86). Compared to ABC/3TC/DTG, cholesterol and LDL mean increases were higher with TAF/FTC/EVG/COBI and lower with TDF/FTC+DTG, TDF/FTC/RPV. LDL increase was also lower with TDF/FTC+RAL. HDL increase was lower with TDF/FTC/RPV and TDF/FTC+bDRV. Higher mean increases in triglycerides were significantly associated with TAF/FTC/EVG/COBI. Regimens containing DTG showed higher creatinine increases. ALT mean decrease was significantly lower with TDF/FTC/RPV, compared to ABC/3TC/DTG, while significant differences in AST increases were not found. Proportions of discontinuations due to AE were similar with TAF/FTC/EVG/COBI (4.0%), ABC/3TC/DTG (4.3%), TDF/FTC/RPV (4.4%) and TDF/FTC+RAL (6.7%), while proportions were significantly higher with TDF/FTC+DTG (7.9%), TDF/FTC/EVG/COBI (9.5%) and TDF/FTC+bDRV (9.7%). These three regimens had also the highest proportion of neuropsychiatric AE (3.3%, 3.0% and 4.5%, respectively). Similar results in 96-week effectiveness and safety, evaluated in a limited number of individuals, were observed.

Figure. Sociodemographic and clinical characteristics at ART initiation by initial regimen among 3,945 individuals analyzed



Conclusions: The significantly greater effectiveness and safety of some combinations may be useful for making decision when initiating ART.

PO-36. PREVALENCE AND FACTORS ASSOCIATED TO THE DETECTION (POPULATION AND NEXT GENERATION SEQUENCING) OF ARCHIVED 3TC RESISTANCE MUTATIONS IN AVIREMIC HIV-INFECTED ADULTS (GEN-PRO)

R. Montejano¹, L. Domínguez-Domínguez², A. Esteban-Cantos¹, M. García², N. Stella¹, O. Bisbal², R. de Miguel¹, D. Rial², P. Araguren², J.I. Bernardino¹, J.M. Castro¹, L. Bermejo², M. Mayoral¹, M. Santacreu², B. Alejos³, R. Delgado², R. Rubio², J.R. Arribas¹, F. Pulido² and GEN-PRO Pi16/00837-Pi16/00678 Study Group

¹Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ, Madrid. ²Hospital Universitario 12 de Octubre-Imas12, Madrid. ³Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Objectives: To evaluate the frequency of M184V/I and/or K65R/E/N in proviral DNA (pvdNA), by population sequencing (PS) and next generation sequencing (NGS), and predictive factors for persistence of mutations.

Methods: We analyzed pvdNA of HIV-infected participants on stable ART and virologically suppressed for ≥ 1 year by PS (whole blood) and NGS (PBMCs). Mutations were identified and quantified using the PASEq system (IrsiCaixa).

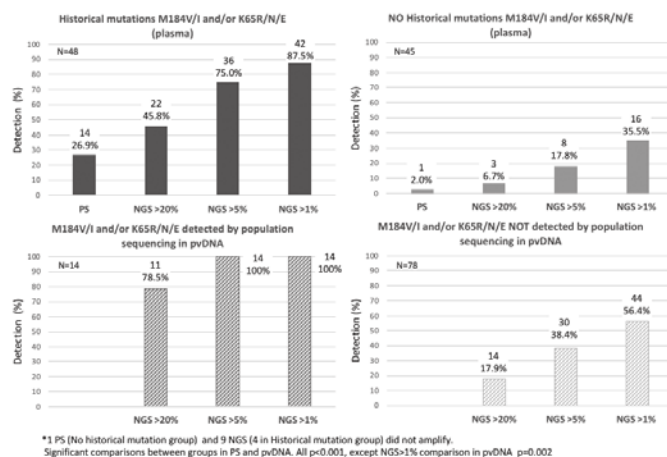
Results: 102 participants (Table), 50 without M184V/I and K65R/E/N in historical resistance genotype in plasma, and 52 with prior history. In the group with historical resistance, pvdNA analysis by PS showed 3TC-mutations in 14/52 (26.9%). NGS detected mutations in $> 1\%$, $> 5\%$ or $> 20\%$ in 42/48 (87.5%), 36/48 (75%) and 22/48 (45.8%) respectively (Figure 1). Univariate analysis of factors associated to clearance/persistence of 3TC-mutations in pvdNA by PS analysis showed that current ART including 3TC/FTC [OR 0.22 (95CI%: 0.05-0.92; $p = 0.038$)] and triple therapy [OR 0.14 (95CI%: 0.02-0.79; $p = 0.026$)] were associated to clearance, while time on ART-per year-was associated with persistence [OR 1.14 (95CI%: 0.99-1.33; $p = 0.077$)]. Using NGS $> 20\%$, current treatment with triple therapy was associated with clearance [OR 0.13 (95CI%: 0.03-0.60; $p = 0.009$)], regimen including 3TC/FTC had a trend towards association with clearance ($p = 0.07$) and time since HIV diagnosis with persistence ($p = 0.06$). When analysed with NGS $> 5\%$, predictive factors for persistence were time since HIV diagnosis [OR 1.16 (95CI%: 1.02-1.32; $p = 0.023$)] and IDU risk factor [OR 12.86 (95CI%: 1.29-128.14; $p = 0.029$)]. By NGS $> 1\%$, no predictive factors were found.

Baseline characteristics				
	Total population (n = 102)	Historical mutations M184V/I and/or K65R/E/N (n = 52)	No historical mutations M184V/I and/or K65R/E/N (n = 50)	p-value
Male sex, n (%)	77 (75.4)	36 (69.2)	41 (82.0)	0.132
Age (years), median (IQR)	51.2 (45.3-56.3)	52.2 (49.0-58.4)	47.6 (41.8-54.2)	0.017
Route of HIV transmission, n (%)				0.028
MSM	43 (42.1)	15 (28.8)	28 (56.0)	
Heterosexual	27 (26.4)	15 (28.8)	12 (24.0)	
IDU	24 (23.5)	17 (32.7)	7 (14.0)	
Other/Unknown	8 (7.8)	5 (9.6)	3 (6.0)	
Time since HIV diagnosis (years), median (IQR)	18.4 (11.8-23.3)	21.9 (17.5-24.7)	12.7 (6.7-20.3)	< 0.001
CD4 count (cells/mm ³), median (IQR)				
Nadir	195 (91-320)	152 (84-262)	274 (96-383)	0.006
Baseline			626 (500-853)	0.617
Time on ART (years), median (IQR)	17.0 (9.1-20.9)	19.3 (17.0-22.6)	9.7 (5.9-16.1)	< 0.001
Current ART, n (%)				< 0.001
Include 3TC/FTC	71 (69.6)	24 (46.2)	47 (94.0)	0.001
2NRTIs+NNRTI or bPI	56 (54.9)	21 (40.4)	35 (70.0)	
1NRTIs+bPI	27 (26.4)	15 (28.8)	12 (24.0)	
bPI monotherapy	19 (18.6)	16 (30.8)	3 (6.0)	
Time on current ART (years), median (IQR)	4.1 (2.6-6.9)	4.5 (3.0-7.1)	3.5 (2.2-6.5)	0.428
Time of HIV viraemia suppression (years), median (IQR)	7.7 (5.1-12.1)	8.8 (5.7-12.3)	6.3 (4.2-10.9)	0.09

Conclusions: Historical 3TC-mutations are not detected in pvdNA in the majority of patients using PS. NGS increases sensitivity, but with the 5% cutoff NGS still misses one quarter of historical mutations. A regimen including 3TC is associated with clearance of resistance mutations. The therapeutic relevance of detecting 3TC-mutations in pvdNA by NGS requires further research.

ART-PRO clinical trial, NCT03539224.

Figure 1. Detection of M184V/I or K65R/E/N by population sequencing (PS) or next generation sequencing (NGS) in proviral DNA (pvdNA)



Sesión Póster Oral 4 - Investigación básica -
Virología/Patogenía/Epidemiología molecular -
Jueves, 12 de diciembre, 15:00-16:45 h

PO-37. PRECLINICAL ASSESSMENT OF SELF-REPLICATING DNA/RNA VACCINE ENCODING HIV GP140

M. Bargalló¹, A.C. Guardo¹, K. Ljungberg², L. Leal¹, I. Szurgot², L. Miralles¹, M. Maleno¹, N. Climent¹, J. Gatell¹, F. García¹, P. Lijestrom² and M. Plana¹

¹Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer-HIVACAT, Barcelona. ²Karolinska Institutet, Stockholm.

Introduction: Among nucleic acid vaccines, replicon based vaccines have emerged as very promising alternatives due to their safety and immunogenic profiles. The potential success of these vaccine candidates depends on the uptake by dendritic cells (DC) as they play essential roles determining efficacy of vaccine delivery. Using an *in vitro* human DC model we have tested both a DNA- or RNA launched alphavirus replicon vectors (DREP/RREP) codifying for a trimeric recombinant HIV clade C gp140.

Methods: We evaluated by flow cytometry cell viability (7-AAD and annexin V) and maturation (CD83+ and HLA-DR+) profiles of the transfected (either by electroporation or by lipofection) immature monocyte-derived DC (iDC) from healthy or HIV-infected individuals. CD4 and CD8 T-cell proliferation was measured by CFSE staining in 6-days co-cultures with autologous T cells. Analysis of 25-cytokines on culture supernatants was performed using Luminex assay. Moreover, induction of IFN-gamma-specific T cells against env was evaluated by Elispot.

Results: Cell viability determinations revealed a good survival rate of the transfected iDCs ($> 60\%$). An increase in CD83 and HLA-DR expression levels was observed with both RREP gp140 and DREP gp140 (up to 40%, $n = 6$). In this matured DC subpopulation we detected a higher expression of HIV gp140 after DREP transfection (10-20% at 24h). CFSE assays showed that CD8 T-cells had a higher proliferative capacity (up to 20%) than CD4 T cells ($< 10\%$) in response to RREP/DREP gp140-transfected DC. By contrast, increased secretion of pro-inflammatory (IL-1 β , TNF- α , IFN- α and IL-6) and Th-1 (IFN- γ , MIP-1 β , IP-10) cytokines was mainly seen after co-culture with RREP gp140-transfected DC. Lastly, the addition of

DREP gp140-transfected DC on a 6-days autologous co-culture after an overnight stimulation with env peptide pools induced an increase of IFN- γ -specific T cells.

Conclusions: Our findings suggest that these RREP and DREP replicons were able to activate DC and efficiently deliver HIV gp140. Moreover, by inducing env-specific immune responses, DREP vector seems to be a more promising candidate to be used in the preventive vaccine approaches against HIV.

PO-38. EVALUACIÓN DE LA INMUNOACTIVACIÓN EN PACIENTES JÓVENES QUE PRESENTAN ACORTAMIENTO TELOMÉRICO

M.J. Alcaraz García¹, A. Alcaraz García¹, R. Teruel Montoya², C. Báguena Pérez Crespo¹, G. Puche Palao¹, E. García Villalba³, Á. Muñoz Pérez¹, L. Ferraro¹, C. Tomás Jiménez¹, A. Cano Sánchez¹, M.D.C. Villalba Sánchez¹, A. Minguela⁴ y E. Bernal Morell¹

¹Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia. ²Centro Regional de Hemodonación, Murcia. ³Hospital Los Arcos, Santiago de la Ribera.

⁴Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Introducción: El acortamiento telomérico (ATM) se asocia a envejecimiento precoz. Se desconoce la relación entre el ATM y los marcadores inmunológicos en pacientes con infección por VIH que reciben TAR estable.

Objetivos: Evaluar la asociación entre el ATM y los marcadores inmunológicos en pacientes VIH jóvenes (menores de 50 años) que reciben TAR estable.

Métodos: Estudio transversal descriptivo realizado sobre un grupo de pacientes con infección por VIH menores de 50 años a los que se le determinó la longitud telomérica (LT) a partir de ADN purificado de leucocitos procedentes de sangre completa. Los análisis de LT se llevaron a cabo por PCR Cuantitativa Multiplex Monocromática. Se consideró ATM si el valor de LT fue inferior a 200. Se utilizó el software SPSS v.24 para la realización del análisis estadístico.

Resultados: Se incluyeron 69 pacientes VIH (85,5% varones) de 41 (36-46) años. El 88,4% estaba con carga viral < 20 copias/ml y una mediana de CD4 de 769 [434-970] cels/ml. Los pacientes recibían IP (n = 14, (20,3%), ITINN (n = 26, 37,7%) o IIS (n = 34, 49,3%) en combinación con ITIAN. El 45% de los pacientes tenían ATM. En comparación con los pacientes sin ATM, aquellos con ATM tuvieron mayor edad (43 $\pm$ 5 vs. 39 $\pm$ 7 años; p = 0,01) y presentaron niveles de marcadores inmunológicos más elevados CD38+CD8 (3,94 [2,46-5,51] vs. 2,34 [1,68-4,55]; p = 0,07), CD38+CD19 (3,07 [2,46-3,99] vs. 2,10 [1,59-2,98]; p = 0,004), CD38+CD28-CD4 (870 [466,5-1.472] vs. 405 [242,75-912,5]; p = 0,03) y CD38+CD28+CD8 (609 [475,5-1.212,5] vs. 508,5 [328-861,25]; p = 0,05). En el análisis multivariante los factores asociados con ATM fueron la edad (OR = 1,14; IC95% = 1,043-1,25; p = 0,04) y con CD38+CD8+ (OR = 1,18; IC95% = 1-1,39; p = 0,05).

Conclusiones: Los pacientes jóvenes con acortamiento telomérico tienen un mayor grado de inmunoadactivación que los pacientes sin este acortamiento lo que podría asociarse a un envejecimiento precoz y mayor riesgo de eventos no sida.

PO-39. EARLY AND LATE ALTERATIONS IN B-CELL SUBSETS DURING ACUTE HIV INFECTION

M. Jiménez¹, L. Pastor², V. Urrea¹, E. Parker³, L. Fuente-Soro², C. Jairoce⁴, I. Mandomando⁴, B. Clotet¹, J. Carrillo¹, D. Naniche² and J. Blanco¹

¹Fundació IrsiCaixa, Badalona. ²ISGlobal, Barcelona.

³School of Paediatrics and Child Health, Perth. ⁴Centro de Investigaçao em Saúde da Manhica, Maputo.

Introduction: The B cell compartment is strongly affected by HIV infection; however, little is known on the early changes induced by pri-

mary HIV infection (PHI) and how these changes impact chronic B cell dysregulation in HIV infected individuals.

Methods: We studied longitudinal changes in B-cell subsets in individuals at PHI (n = 40) followed for 1 year after primoinfection. HIV-uninfected individuals (n = 58) and treated or untreated chronic HIV infected (CHI, n = 56). All participants were recruited at the Manhica District in Mozambique. B-cell immunophenotyping was assessed by multicolor flow-cytometry while anti-HIV humoral response was assessed by Luminex-based technology.

Results: Plasma HIV viremia peaked at one month and immunological (CD4 and CD8 counts) and virological (VL) setpoint was reached after four months. The absolute number of circulating B cells was stable. However, Naïve and Resting Memory B cells decreased already at the earliest time point analyzed (2 months after infection). Concomitantly, Activated and Tissue-Like Memory B cells increased and remained at high frequency over the follow-up and in chronic infection. A similar pattern was observed for IgM only cells, a subset known to be increased by HIV infection. In contrast, Marginal Zone B cells, which are depleted by chronic HIV infection, showed a remarkable constant frequency over the first year of follow-up. As expected, a rapid expansion of plasmablasts was noticed, peaking at month 2 after infection and showing a slow decay until month 12. We also analyzed PD-1 expression in different B cell subsets, showing a biphasic behavior particularly in Naïve and Resting Memory cells, with an early increase at month 2, followed by a slow decay and a late increase associated with chronic infection.

Conclusions: B-cell activation is readily observed in PHI consistent with the elicitation of a strong response against HIV. However, some of the alterations (Marginal Zone B cell depletion and increased PD-1 expression) seems to be associated to long-lasting infection. These data delineate early changes in B cells and confirm that early treatment would result in beneficial effects on the B-cell compartment.

PO-40. OBTENCIÓN DE UN REPOSITORIO DE ENVUELTAS DEL VIH-1 QUE INCLUYE MUESTRAS DE CLUSTERS DE TRANSMISIÓN

M.T. Cuevas González-Nicolás¹, M. Sánchez¹, C. Carrera¹, L.M. Mielu¹, M. López¹, E. Delgado¹, A. Fernández-García¹, A. Revilla¹, J. Alcamí², M. Thomson¹ y Grupo de Estudio de Envoltas del VIH¹

¹Instituto de Salud Carlos III, CNM, BVIH, Majadahonda. Madrid.

²Instituto de Salud Carlos III, CNM, Majadahonda. Madrid.

Introducción: Uno de los objetivos de la RIS es crear un repositorio de envoltas de VIH-1, de las que hemos obtenido 50 para su envío a Biobanco. Normalmente, durante la evolución de la infección, aumenta el número de sitios potenciales de N-glicosilación (PNGS), así como la longitud de los bucles hipervariables. El aumento en la longitud de algunos bucles variables se ha relacionado con sensibilidad disminuida a algunos anticuerpos neutralizantes. Aquí analizamos los bucles hipervariables, así como los sitios de N-glicosilación.

Métodos: Los clones de envuelta con funcionalidad > 50 (clon/control negativo) en células TZM-bl fueron secuenciados. Analizamos la envuelta con distintos programas de la base de datos de Los Álamos: Variable Region Characteristics, N-GlycoSite y Glycan Shield Mapping.

Resultados: De los 50 clones obtenidos, 23 son de subtipo F: 15 del cluster F1_1, de origen brasileño, 5 de un cluster de origen rumano y 2 del cluster F1_3, también de origen rumano; 9 de subtipo G, de una variante que circula en España y Portugal; 9 de subtipo A: 6 de la variante de la antigua Unión Soviética, 2 de un cluster que circula en España y Portugal; 6 de subtipo B: 4 de un cluster de rápida expansión; y 3 recombinantes únicos AG, BG y BF. Analizamos los clones agrupados por subtipos, indicando el valor medio. La longitud de V1+V2 fue superior a la del virus de referencia HXB2 en todos los clones, excepto en los de subtipo B, que serían más sensibles a los

anticuerpos neutralizantes frente a V2, V3 y el sitio de unión a CD4. En los clones de subtipo A encontramos menos PNGS, lo que podría indicar una menor evolución de la infección, y por tanto mayor susceptibilidad a anticuerpos neutralizantes.

	Longitud						PNGS totales	Falta de PNGS en sitios típicos
	V1	V2	V1+V2	V3	V4	V5		
Referencia HXB2	29	41	68	38	34	12	31	1
Subtipo A (n = 9)	34	47	79	41	35	14	29	5
Subtipo B (n = 6)	22	46	66	37	31	12	29	2
Subtipo F (n = 23)	31	43	71	37	23	13	28	2
Subtipo G (n = 9)	30	46	74	37	29	13	30	3
Recomb. (n = 3)	28	45	72	37	28	11	30	3

Conclusiones: Hemos obtenido un panel de 50 clones funcionales de envuelta del VIH-1, de diferentes formas genéticas, la mayoría pertenecientes a *clusters* de transmisión. La caracterización de la envuelta sugiere distinta susceptibilidad a anticuerpos neutralizantes.

PO-41. EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DE LA INFECCIÓN POR VIH-1 EN NUEVOS DIAGNÓSTICOS (2017-2019) DE UN CENTRO SANITARIO DE ETS EN MADRID

E. Delgado¹, C. Rodríguez², M. Sánchez¹, J.E. Cañada¹, S. Benito¹, V. Montero¹, M. Vera², O. Ayerdi², H. Gil¹, J. del Romero², M. Thomson¹ y Grupo de Estudio de Nuevos Diagnósticos de VIH en España¹

¹Centro Nacional de Microbiología, ISCIII, Majadahonda.

²Centro Sanitario Sandoval, IdISSC, Madrid.

Introducción: Desde enero de 2017 incorporamos una cohorte de nuevos diagnósticos (ND) del Centro Sanitario Sandoval (CSS) a nuestro estudio de vigilancia epidemiológica molecular de la infección por VIH-1 en España. El CSS diagnostica aproximadamente el 35% de las infecciones por VIH-1 de la CA de Madrid, al proporcionar atención médica gratuita para diagnóstico de ETS. Analizamos características epidemiológicas y virológicas de esta población, comparando con la diagnosticada en hospitales españoles (HE) en los 3 últimos años.

Métodos: Extracción de ARN de plasma. Amplificación y secuenciación de proteasa-retrotranscriptasa (PR-RT) y bucle V3 de env mediante RT-PCR/PCR anidada. Determinación de mutaciones de resistencia a antirretrovirales (HIV-db Stanford). Análisis filogenético (FastTree) incluyendo todas las secuencias de Latinoamérica y de España de PR-RT disponibles en nuestra Unidad y en la base de datos de Los Alamos, para definir clusters de transmisión (CT) de ≥ 4 pacientes con un soporte $\geq 0,95$.

Resultados: Analizamos muestras de 384 pacientes diagnosticados en el CSS. El 40% eran originarios de España y el 52% de Latinoamérica vs. 66% y 19%, respectivamente, en la cohorte de 1.285 ND en HE. En el CSS, el 95% eran hombres que tienen sexo con hombres (HSH). La forma genética predominante fue subtipo B (77% vs. 62% en HE). El 51% de los ND agrupaban en 110 CT vs. 50% en HE. El 69% de los individuos de origen español (OR 4,0, IC95%: 2,6-6,2) y el 37% de los latinoamericanos (OR 0,4, IC95%: 0,3-0,6) agrupaban en CT. 26 CT correspondían a virus circulantes en Latinoamérica (CT-LA) y 70 circulantes en España (CT-ES). El 20% de los latinoamericanos se infectaron con virus de CT-ES y el 8% de los españoles con virus de CT-LA. Se detectaron mutaciones de resistencia en 69 (19%) pacientes del CSS vs. 16% en HE, principalmente a NNRTIs y asociados a CT, y 27 virus probables recombinantes.

Conclusiones: La cohorte VIH-1 del CSS está compuesta mayoritariamente por HSH, con una alta proporción de pacientes de Latinoamé-

rica. Los individuos de origen español tienen mayor probabilidad de agrupar en CT. Se observa una asociación a CT circulantes en el área geográfica de origen, aunque se detecta frecuente agrupamiento de latinoamericanos en CT españoles y, en menor medida, de españoles en CT latinoamericanos, indicativo de frecuente transmisión del VIH-1 entre ambos grupos, probablemente determinada por afinidades culturales y lingüísticas. Se detecta transmisión de mutaciones de resistencia asociada a CT.

PO-42. IMPAIRED GENOTYPIC RESISTANCE INTERPRETATION DUE TO HIV-1 VARIANT SPECIFIC MARKERS

M.C. Burgos, T. Llácer, R. Reinos, M. Rubio-Garrido, A. González and A. Holguin

Hospital Ramón y Cajal-IRYCIS, Madrid.

Introduction: Several genotypic resistance online algorithms correlate genotypic drug resistance patterns with clinical or phenotypic data. HIV-1 variants can carry clade-specific amino acid related to drug-resistance (R-markers) fixed during viral evolution in the absence of ART. This study analyzes the impact of natural R-markers in antiretroviral resistance interpretation by 2 tools.

Methods: From March to May 2018 we downloaded 68,653 HIV-1 GenBank *pol* sequences from ART naïve subjects. They corresponded to 73 HIV-1 variants: groups O, P, N and M, including 16 subtypes/sub-subtypes and 54CRF. Using an in-house bioinformatic tool, we identified all R-markers present in 75-100% of each variant's sequences coincident with 275 drug resistance changes to NRTI, NNRTI, PI and INSTI considered major/accessory/rare/infrequent/other in IAS-USA-2017 and HIV-Drug-Resistance-Stanford-Database v8.5. We selected HIV-1 variants with the highest number of R-markers, comparing resistance interpretation and levels to 24 drugs by two tools: Stanford v8.4 (Stanford University) and Geno2Pheno v3.4 (Max Planck Institute).

Results: We identified 14 HIV-1 variants (620sequences) carrying the largest number of R-markers. In PR, groups O, P, and group M subtype H, CRF14_BG, CRF50_A1D and CRF63_02A had 5-9 R-markers. In RT for NRTI, group P carried 1 R-marker and for NNRTI, groups N, O, P and group M sub-subtype A1, CRF35_AD, CRF53_01B, CRF55_01B, CRF63_02A had 1-3 R-markers. In IN, group O and group M sub-subtype A6, CRF06_cpx, and CRF73_BG presented 1 R-marker each. Groups O and P carried the highest number of R-markers (9 in PR and 3 in RT), reporting resistance to PIs and to NNRTIs by both tools. We found discrepancies between tools, predicting resistance only by one or showing different resistance levels for the same variant and drug. We identified HIV-1 variants and R-markers leading to resistance to tipranavir, efavirenz, nevirapine, rilpivirine and etravirine according to at least one tool in non-M groups, so these providing intermediate resistance for some drugs.

Conclusions: Predicting *in vivo* drug activity from the same viral genotype can differ when using Stanford vs. geno2Pheno in HIV-1 variants carrying R-variant-markers, which could impact in resistance interpretation and clinical decisions. We strongly recommend the update of tools considering R-markers to reduce discrepancies across interpretation resistance algorithms.

PO-43. HIV-1 NEF ASSURES VIRAL PRODUCTION AND INFECTION TARGETING HDAC6

R. Cabrera-Rodríguez¹, S. Marrero-Hernández¹, D. Márquez-Arce¹, J. Estévez-Herrera¹, S. Pérez-Yanes¹, J. Barroso-González², R. Madrid³, J.D. Machado², J. Blanco⁴ and A. Valenzuela-Fernández¹

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de La Laguna (ULL)
²Instituto Universitario de Enfermedades Tropicales y Salud Pública de

Canarias (IUETSPC), Tenerife. ²Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de La Laguna (ULL), Tenerife. ³Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. ⁴Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa, Inst. de Recerca Germans Trias i Pujol (IGTP) y Universitat de Viç-UGC, Barcelona.

Introduction and objectives: HIV-1 Nef is a central auxiliary protein in HIV infection and pathogenesis. Although the involvement of Nef in HIV infection and pathogenesis in vivo, its role in triggering viral infection and in the development of AIDS is not mechanistically well understood. Moreover, we have recently reported some anti-HIV-1 activities for the cytoplasmic enzyme HDAC6. In this study, we aimed to seek the ability of Nef to target HDAC6 and its relevance for the proviral function of Nef.

Results and methods: Our results indicate that HDAC6 promotes the aggresome/autophagic degradation of the viral polyprotein Pr55Gag to inhibit HIV-1 production. Nef counteracts this antiviral activity of HDAC6 by inducing its degradation and subsequently stabilizing Pr55Gag and Vif viral proteins. Nef appears to neutralize HDAC6 by an acidic/endosomal-lysosomal processing and not need the downregulation function, since data obtained with the non-associated cell-surface Nef-G2A mutant, the cytoplasmic location of HDAC6, together with studies with chemical inhibitors and other Nef mutants point to this direction. Hence, the polyproline rich region P72xxP75 (69-77 aa) and the di-Leucin motif in the Nef-ExxxLL160-165 sequence of Nef, appear to be responsible for HDAC6 clearance and, therefore, required for this novel Nef proviral function. Nef and Nef-G2A co-immunoprecipitate with HDAC6, whereas the Nef-PPAA mutant showed a reduced interaction with the anti-HIV-1 enzyme. Thus, the P72xxP75 motif appears to be responsible, direct or indirectly, for the interaction of Nef with HDAC6. Remarkably, by neutralizing HDAC6, Nef assures Pr55Gag location and aggregation at plasma membrane, as observed by TIRFM, and promotes viral egress and enhances the infectivity of viral particles.

Conclusions: Altogether our results suggest that HIV-1 Nef is key to assure viral egress and virus infection capacity by targeting HDAC6. HDAC6 appears as an anti-HIV-1 restriction factor by inhibiting viral production and virus infectiveness, thus driving Pr55Gag and Vif to autophagic degradation, respectively. The interplay between HIV-1 Nef and cellular HDAC6 may determine viral infection and pathogenesis, representing both molecules key targets to battle HIV.

PO-44. EFECTOS INMUNOLÓGICOS Y METABÓLICOS DEL DASATINIB EN LINFOCITOS T CD4+ ESTIMULADOS CON INTERLEUCINA 7

H.E. de la Torre-Tarazona¹, C. Passaes², V. Monceaux², A. Chapel², F. Díez-Fuertes¹, A. Saéz-Cirión² y J. Alcamí¹

¹Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda. ²Institut Pasteur, París.

Introducción: IL-7 desempeña un papel importante en el mantenimiento a largo plazo de la memoria inmunológica a través de la proliferación homeostática, permitiendo que el reservorio latente del VIH-1 pueda perpetuarse y expandirse. El dasatinib (inhibidor de la tirosina quinasa) puede contrarrestar los efectos de la IL-7 y restablecer el estado de restricción al VIH-1. Sin embargo, los cambios inmunológicos, virológicos y metabólicos inducidos por la estimulación de IL-7 y/o dasatinib en subpoblaciones de células T CD4+, no se han explorado en profundidad.

Métodos: Las células T CD4+ purificadas se trataron con IL-7 y/o dasatinib. Las subpoblaciones de células T CD4+ (naïve CD45RA+CCR7+, memoria central CD45RA-CCR7+, memoria efectoras/transicionales CD45RA-CCR7-, terminales diferenciadas CD45RA+CCR7-), los marcadores de activación y expresión de receptores de células T, infectividad de virus de ciclo único y múltiple, se estimaron mediante citometría de flujo. Los cambios en las tasas metabólicas se evaluaron

con un analizador Seahorse XF96. El análisis estadístico se realizó mediante paired t-test.

Resultados: La estimulación con IL-7 indujo cambios significativos en la expresión de los marcadores de activación y receptores de células T, tanto en las células T CD4+ totales como en las subpoblaciones, alterando además significativamente la frecuencia y distribución de estas últimas. Las células tratadas con IL-7 aumentaron los niveles de infección por VIH-1 tanto en las células T CD4+ totales como en las subpoblaciones CD4+. IL-7 indujo un incremento en el metabolismo en las células T CD4+, tanto en las tasas de respiración glucolítica como mitocondrial. El dasatinib puede contrarrestar los efectos de IL-7: 1) revierte los cambios en la expresión de algunos marcadores de activación de células T (HLA-DR, CD25) y receptores de células T (CD25, CD127) en las células T CD4+; 2) revierte los cambios de la expresión de CD25 en células de memoria central y efectoras/transicionales; 3) restaura la frecuencia de las células naïve; 4) reduce los niveles de infectividad, de manera similar entre subpoblaciones de CD4+; y finalmente, 5) contrarresta el efecto de IL-7 en el metabolismo glicolítico (glicólisis) en las células T CD4+.

Conclusiones: IL-7 induce diferentes cambios inmunológicos y metabólicos en las células T CD4+, y el dasatinib puede contrarrestar algunos de estos efectos. Estos resultados proporcionan nuevas ideas para comprender el papel de las interleucinas involucradas en el mantenimiento de reservorios del VIH-1 en las subpoblaciones de linfocitos T CD4+ y fármacos capaces de contrarrestar sus efectos.

PO-45. VIRAL FACTORS AND T-CELL SENSITIVITY TO ACTIVATION DICTATE THE LOSS OF CONTROL IN TWO CASES OF HIV-1 VIREMIC NON-PROGRESSORS

M. Colomer Lluch¹, M. Pernas², R. Peña¹, E. Jiménez-Moyano¹, J. Dalmau¹, C. Casado², C. López-Galíndez², J. Martínez-Picado¹ and J. G. Prado¹

¹AIDS Research Institute IrsiCaixa, Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona. ²Unidad de Virología Molecular. LRIr. Centro Nacional de Microbiología (CNM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Introduction: HIV-1 viremic non-progressors (VNP) represent a very rare subgroup of HIV-1 infected individuals. VNPs sustain high plasma viremia while maintaining stable CD4+ T-cell counts for prolonged periods in the absence of treatment. However, the causes for the non-pathogenic infection of HIV-1 in VNPs remains to be fully understood. Here, we identified two unique cases of VNPs that after 13 years of infection lost the control of HIV-1 and experienced a rapid decay in their CD4+ T-cell counts. We investigated viral and host factors associated with the loss of control (LoC) in VNPs to unravel the correlates of disease outcome.

Methods: We obtained HIV-1 primary isolates from retrospective plasma samples pre- and post-LoC from the two VNPs. We tested viral factors including viral replication and coreceptor usage. In addition, we performed a detailed clonal phylogenetic analysis of the env region in primary isolates and plasma pre- and post-LoC. Finally, we evaluated host factors in terms of cellular susceptibility to activation. Briefly, VNPs-derived PBMCs were activated with PHA, ConA, or anti-CD3/CD28 for 72h and stained with antibodies for CD4+ and CD8+ T cell lineages (CD45RA, CCR7, CD27), and immune activation (HLA-DR, CD38) by polychromatic flow cytometry.

Results: Our data demonstrated a dramatic increase in viral replication during the loss of control in both VNPs. The enhanced viral fitness was concomitant with a switch in coreceptor usage from R5 to R5/X4-tropic virus in VNP-1, and from R5 to X4-tropic virus in VNP-2. Coreceptor usage phenotype was further supported by clonal env phylogenetic data without evidence of HIV superinfection overtime. Additionally, we observed a consistent increase of CD4+ and CD8+ T

cell susceptibility to activation stimuli in post-LoC samples. We found a > 5 fold (PHA and ConA) and a ≈ 3 fold (anti-CD3/CD28) increase in the frequency of HLADR+CD38+ CD4+ T cells in both VNP samples in post-LoC samples compared with pre-LoC. Similarly, the frequency of HLADR+CD38+ CD8+ T cells increased by 7.1 fold (PHA), 15.3 fold (ConA) and ≈ 3 fold (anti-CD3/CD28). However, no substantial differences in CD4+ and CD8+ T subsets dynamics were observed after stimuli in pre- and post-LoC samples.

Conclusions: Thus, viral factors, including the selection of particularly aggressive viral strains, and host factors driving increased susceptibility to activation of CD4+ and CD8+ T cells are associated with LoC in two cases of VNPs. Our study reports previously unknown insights into the correlates of disease outcome in non-pathogenic HIV-1 infection.

PO-46. INFLUENCE OF A SUPPLEMENTED MEDITERRANEAN DIET ON THE GUT MICROBIOME PROFILE IN HIV-1 INFECTED INDIVIDUALS

R. Pastor-Ibáñez¹, J. Blanco-Heredia², F. Etcheverry¹, F. Díez¹, C. Lucero¹, L. Leal¹, S. Sánchez-Palomino¹, R. Casas³, M.Á. Navarrete-Muñoz³, N. Rallón⁴, J.M. Benito⁴, M. Noguera-Julian⁵, R. Paredes⁵, R. Estruch³, D. Torrents⁶ and F. García¹

¹Hospital Clínic-HIVACAT, University of Barcelona, Barcelona.

²Computational Genomics Groups. Barcelona Supercomputing Center (BSC) & IrsiCaixa, Badalona. ³Department of Internal Medicine, Hospital Clínic, Institut d'Investigació Biomèdica August Pi I Sunyer (IDIBAPS), University of Barcelona, Barcelona. ⁴Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz/Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Madrid. ⁵Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. IrsiCaixa, Badalona. ⁶Computational Genomics Groups. Barcelona Supercomputing Center (BSC), Barcelona.

Introduction: Supplemented Mediterranean Diet (SMD) with extra virgin olive oil (EVOO) and walnuts has been associated with a decrease in mortality and other events in healthy population (Estruch et al, NEJM 2018). Data suggest some of these beneficial effects could be related to microbiota-mediated changes in immune-activation. We assessed whether a SMD can modify the gut microbiome profile and immune activation in ART treated, virologically suppressed HIV infected individuals.

Methods: HIV-1 infected patients (n = 102) on ART were randomized to either a SMD with 50 g/day of EVOO and 30 g/day of walnuts or continue their usual diet (UD) for 3 months. Individual's adherence to diet was monitored using the PREDIMED guidelines (Score: Low < 7 points; Normal from 7 to 10; High > 10 points). Clinical, metabolic, microbial translocation, inflammatory, immune system and microbiome parameters were assessed at baseline and 3 months after the initiation of SMD. Bioinformatic analysis: QIIME2, R 3.5.2.

Results: An improvement in the lipid profile was observed in SMD vs. UD groups [(delta total cholesterol -3.4 vs. 9.6 mg/dl, respectively, p = 0.02) and (delta b lipoprotein -2.1 vs. 7.8 mg/dl, respectively, p = 0.05)]. IFN γ -producing T cells significantly decreased at month 3 respect to baseline in SMD group (CD3+CD4+IFN γ +: p = 0.056; CD3+CD8+IFN γ +: p = 0.018; Tc17 IFN γ +: p = 0.036), but not in UD group. Regarding the microbiome composition, there were no statistically differences in the alpha diversity between randomized groups (Pielou, Simpson) after 3 months of supplemented diet, but less phylum diversity was observed in individuals with low Adherence Score (Faith PD, p = 0.06). Comparing the relative abundances at genus level between the SMD and UD at month 3 there weren't major differences in the most abundant bacterial populations (> 2%). Analyzing the relative abundances according to the SMD adherence Score, we found a substantial increase in High adherence vs. Low adherence group in Bacteroides (p = 0.013), Parabacteroides (p = 0.002), Butyr-

icimonas (p = 0.020) and Phascolarctobacterium (p = 0.004). The PERMANOVA test for the Adherence groups suggest strong differences between the Low adherence group and the others (Low-Normal, q = 0.03; Low-High, q = 0.015).

Conclusions: Our results show that the intervention with a SMD improves the metabolic and immune-activation parameters. It is likely that this could be mediated by the change in the composition of microbiome to a beneficial profile.

PO-47. EVALUACIÓN DE LA INFECCIÓN POR HTLV-2 SOBRE LA ACTIVIDAD CTL FRENTE AL VIH-1 Y LA CARGA PROVIRAL VIH-1 INTEGRADA EN INDIVIDUOS INFECTADOS POR EL VIH-1

F. Hernández-Walias, M.J. Ruiz de León, M.J. Vivancos, S. Serrano-Villar, F. Dronda, A. Moreno, J.L. Casado, C. Quereda, M.R. López-Huertas, S. Moreno y A. Vallejo

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Introducción: Se ha descrito un papel protector del HTLV-2 frente a la infección por el VIH-1 a través del aumento de la respuesta Th1 mediada por IFN, entre otros mecanismos. El objetivo de nuestro trabajo es evaluar si la infección por el HTLV-2 modula la respuesta citotóxica (CTL) frente al VIH-1 en individuos infectados por el VIH-1.

Métodos: Se estudiaron 69 individuos infectados por VIH-1, 39 coinfectados por HTLV-2 (grupo HT2+) y 30 monoinfectados por VIH-1 (grupo control). Todos presentaron anticuerpos frente al VHC, fueron usuarios de drogas inyectables (UDI) y estuvieron bajo ART superior al menos un año antes del estudio. Catorce individuos del grupo HT2+ (35.9%) y 14 del grupo control (46.6%) estaban infectados por el VHC. La capacidad citotóxica de las células T-CD8 (CTL) se midió in vitro mediante cuantificación de la reducción de los niveles de replicación viral (luciferasa) en cocultivos de células aisladas CD4:CD8 después de la infección con la cepa VIH-1-4E5-renilla. El provirus VIH-1 integrado se cuantificó utilizando ADN celular extraído de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) mediante qPCR específica (basada en secuencias genómicas Alu).

Resultados: Las características inmunovirológicas como la edad, género, tiempo de diagnóstico VIH-1, tiempo en ART supresor, infección por VHC, niveles de células CD4 y CD8, ratio CD4/CD8 y nadir CD4 de los dos grupos de individuos fueron estadísticamente similares. La inhibición de la replicación del VIH-1 in vitro (medida por la diferencia entre la replicación en células CD4 y cocultivo CD4:CD8) fue mayor en el grupo HT2+ (2,36 [1,18-3,54] log) comparado con el grupo control (1,68 [0,84-2,52], con significación estadística (p = 0,011). La carga proviral VIH-1 integrada en el grupo HT2+ (2,43 [1,21-3,64] $\times 10^4$ copias/10⁶ CMSP) fue significativamente menor (p = 0,016) comparada con el grupo control (3,39 [1,69-5,08] $\times 10^4$ copias/10⁶ CMSP).

Conclusiones: Los individuos coinfectados por el HTLV-2 presentan mayor capacidad CTL frente al VIH-1 y menores niveles de provirus VIH-1 integrado, apoyando el papel protector de esta infección en los individuos infectados por el VIH-1.

PO-48. SAFETY AND EFFICACY OF VEDOLIZUMAB COMBINED WITH ANTIRETROVIRAL THERAPY TO ACHIEVE PERMANENT VIROLOGICAL REMISSION IN HIV-INFECTED SUBJECTS WITHOUT PREVIOUS ANTIRETROVIRAL THERAPY

M.R. Jiménez-León¹, C. Gasca Capote², N. Espinosa², C. Roca², S. Sobrino³, M. Fontillón⁴, I. Rivas Jeremías², M. Trujillo-Rodríguez², A. Gutiérrez-Valencia², A. Cervera⁵, R. Mesones⁵, P. Vicianá², L. López-Cortes² and E. Ruiz-Mateos²

¹Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Instituto de Biomedicina de Sevilla/Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla. ²Enfermedades Infecciosas,

Microbiología y Medicina Preventiva. Instituto de Biomedicina de Sevilla/Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla. ³Servicio de digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ⁴Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. ⁵Unidad de Ensayos clínicos Fase I-II. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Introduction: Long-term virological remission was documented in SIV-infected macaques after the interruption of combination antiretroviral therapy (cART) and a monoclonal antibody against the gut associated lymphoid tissue homing molecule, $\alpha 4\beta 7$. This antibody, Vedolizumab, is safe and well tolerated in humans for the treatment of inflammatory bowel disease. In two clinical trials (NCT02788175/NCT03147859), Vedolizumab has been used in chronic HIV-infected patients on at least two years on suppressive cART. There are not clinical trials administering Vedolizumab in early stages of infection in naïve HIV-infected subjects for ART. The aim of the present clinical trial was to evaluate the safety and efficacy of Vedolizumab combined with ART to achieve permanent virological remission in naïve HIV-infected individuals after ART interruption.

Methods: This is an open-label, single-arm phase 2 clinical trial to assess the safety and virological effect of Vedolizumab (Entyvio™) in subjects with HIV infection and naïve for ART. Participants were required to have a CD4+ T cells count of > 350 cells/ μ l and viral load $> 10,000$ copies/ml. Patients started cART together with Vedolizumab infusions at week 0, 4, 8, 12, 16, 20 and 24 weeks. At this time point cART and Vedolizumab treatment were interrupted. During the treatment interruption phase, subjects were monitored every month by measuring CD4+ T cells counts and plasma viremia. Criteria to restart ART were a decrease in the levels of CD4+ T-cells below 350 cell/ μ l or viral load increases above 10^5 HIV-RNA copies/ml (two consecutive measurements).

Results: Between September 2018 and June 2019 ten patients were enrolled. Six of them completed the 24 weeks of ART and vedolizumab infusion and interrupted cART and Vedolizumab infusions. Vedolizumab was well tolerated and no serious adverse events occurred during the infusion or postinfusion period. Three patients restarted ART due to an increase of viral load ($> 100,000$ copies/ml). The other three patients did not present criteria to restart ART during the observation period. One of them completed the 6 months of interruption phase with a viral load of 1,500 HIV-RNA copies/ml. The other two are in the third and fifth month with viral load of 2000 and 11,300 copies/ml respectively. No decreases in CD4+ T-cell counts were observed.

Conclusions: Vedolizumab was safe and well tolerated. No dramatic virological remission after cART interruption was found in subjects treated with Vedolizumab on early phase of infection. These results are in accordance with recent findings in subjects treated with Vedolizumab in chronic phase of infection.