

ÍNDEX

AGRAÏMENTS	9
RESUM	11
ABREVIATURES	13
I. JUSTIFICACIÓ DEL TREBALL.....	15
II. INTRODUCCIÓ	19
1. Virus de la immunodeficiència humana (VIH)	19
1.1. VIH: estructura i genoma	19
2. Patogènesi de la infecció.....	21
2.1. Infecció aguda/primària	22
2.2. Infecció crònica.....	23
2.3. La SIDA.....	23
3. Controladors d'elit	23
3.1. Definicions i criteris de controlador d'elit	24
3.2. Fenotips de controladors d'elit	26
4. Factors associats al control persistent del VIH.....	20
4.1. Factors epidemiològics	21
4.2. Factors d'atenuació viral	21
4.3. Factors de l'hoste	22
5. La importància de la immunitat innata en el control natural del VIH	30
5.1. L'eficàcia antiviral de les cèl·lules T CD8 ⁺	31
5.2. Resposta de cèl·lules T CD4 ⁺ específiques en el control viral	33
6. Els controladors d'elit com a model de cura funcional	34
6.1. Tipus de cures del VIH	34
6.2. Estratègies de cura funcional	34
6.3. Estratègies de cura esterilitzant	35
6.4. Estratègia "Shock and Kill"	36
6.5. Teràpia antiretroviral combinada	30
6.6. El disseny d'una vacuna contra el VIH	30
7. Teràpia antiretroviral en controladors d'elit: una gran controvèrsia.....	32
8. Estudi dels mecanismes de control persistent del VIH mitjançant ciències òmiques	41
8.1. Genòmica i transcriptòmica i el seu impacte funcional.....	42
8.2. La proteòmica en la patogènesi del VIH	43
8.3. Metabolòmica i lipidòmica: biomarcadors en l'immunometabolisme.....	44

III. HIPÒTESI I OBJETIUS	42
IV. MATERIALS I MÈTODES	53
1. Disseny de l'estudi i participants.....	53
2. Protocol ètic	54
3. Perfil d'expressió de miRNA mitjançant TaqMan Advanced miRNA Human Plasma Cards (TLDA)	54
4. Prova de Liposcale: mesures del perfil lipídic i de lipoproteïnes	54
5. Determinació del perfil metabolòmic (mètode analític)	55
6. Determinació del perfil lipídomic (mètode analític)	56
7. Anàlisi estadística	56
V. RESULTATS.....	61
TREBALL 1.....	61
TREBALL 2.....	91
VI. DISCUSSIÓ.....	121
1. Estudi 1: el perfil d'expressió de miRNA està associat a la progressió virològica en els controladors d'elit.	121
1.1. Replicació i cicle cel·lular.	122
1.2. Activació immune i Inflamació	123
1.3. Immunometabolisme	124
2. Estudi 2: el perfil metabolòmic subjacent al fenotip de controladors d'elit a llarg termini associat al control viral i immunològic persistent	125
2.1. Perfil metabolòmic	126
2.2. Perfil lipídomic.....	127
VII. CONCLUSIONS.....	133
VIII. ALTRES PUBLICACIONS RELLEVANTS.....	137
IX. REFERÈNCIES.....	141