

GIBaren kontrako tratamendua. Berrikuspen historikoa

(HIV treatment. A historical overview)

Victor Torre¹, Begoña Ugarte-Uribe^{2,3,4}, Maier Lorizate^{2,3}, L. Ruth Montes^{*2,3}

¹ Biokimika eta Biologia Molekularreko Saila, Farmazia Fakultatea (UPV/EHU)

² Biofisika Institutua (CSIC-UPV/EHU)

³ Biokimika eta Biologia Molekularreko Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea (UPV/EHU)

⁴ Cell Biology and Biophysics Unit (EMBL Heidelberg)

LABURPENA: Giza immunoeskasiaren birusa (GIBa) oldar sartzea nahiko berria izan arren, mundu mailako osasun-arazo publiko bihurtu da. WHO [1]-aren arabera, 2016ra arte heriotza-arrazoieta lehenengo hamarretako bat zen, eta nahiz eta haren agerpenak herrialde garatu osasun-sistemetan erreakzio motela eragin, laster, gehien ikerituriko birusetakoa bilakatu zen. Gaur egun, haren biologiaren, bizi-zikloaren eta eragindako gaixotasuna den hartutako immunoeskasiaren sindromeari (HIESari) buruzko fisiopatologiaren inguruko xehetasun ugari ezagutzen dugu. Hau guztia ikerketa farmakologikoetara islatu da, non eraginkortasun mugatua zuten konposatu batzuetatik abiatuta, molekula-familia ugari sortu den. Molekula hauek ezin dute birusa ezabatu, baina infekzio hilkorra gaixotasun kroniko bihurtu dute; batez ere, lehen munduan, non konposatu hauen lorpena bermatuta dagoen. Molekula hauen garapena zaila izan da, eta, horretarako, teknikarik aurreratuenak erabili dira; hots, azken mendeen biologiaren, fisikaren eta farmazia-kimikaren alorretan egindako goren-mailako aurrerapenak. Hala eta guztiz ere, oraindik sendabide eraginkorren lorpenaren bidean gaude, eta GIBaren alde asko argitzeke dagoen arren, hurrengo urtetako terapeutikan aldaketa sakon batzuk aurreikus daitezke.

HITZ GAKOAK: GIB, HIES, erretrovirus-contrako terapia, HAART.

ABSTRACT: *Despite its relatively recent emergence, HIV has managed to become a public health problem on a global scale and according to the WHO[1] it standed in the top 10 causes of death until 2016. When it first appeared the reaction of health systems in developed countries was slow, but HIV soon became one of the most studied viruses. Nowadays we know many of the details of its biology, its life cycle and the pathophysiology of the disease it causes: the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). This knowledge prompted the pharmacological research, which, from a few compounds of limited efficacy, managed to create several families of molecules. Although these molecules are not capable to eradicate the virus, they have turned a deadly infection into a chronic disease, specially in the first world countries, where the provision of these drugs is guaranteed. The development of new drugs against HIV was arduous and it became possible thanks to the advances in molecular biology, physics and pharmaceutical chemistry that took place in the last century. However, there is still a long way to go and, although there are still many aspects of HIV to be elucidated, some deep changes in its treatment can be foreseen in the upcoming years.*

KEYWORDS: HIV, AIDS, antiretroviral therapy, HAART.

* **Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** L. Ruth Montes. Biokimika eta Biologia Molekularreko Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea (UPV/EHU), Sarriena auzoa, zg (48940, Leioa, Bizkaia, Euskal Herria). – lidia.ruth.montes@ehu.eus – https://orcid.org/0000-0002-4766-8417.

Nola aipatu / How to cite: Torre, Victor; Ugarte-Uribe, Begoña; Lorizate, Maier; Montes, L. Ruth (2020). «GIBaren kontrako tratamendua. Berrikuspen historikoa»; *Ekaia*, 38, 2020, 97-116. (https://doi.org/10.1387/ekaia.20855).

Jasoa: 15 maiatza, 2019; Onartua: 20 otsaila, 2020.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2020 UPV/EHU



Obra hau Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentziapean dago

1. SARRERA

Gaixotasun infekzioen kimioterapia xx. mendeko iraultza zientifiko handietako bat izan zen. Biologiaren arloan, farmakologikoki aktiboak ziren konposatuen gabezia nabarmena zen, eta 1981. urtean, GIBaren krisialdia mendebaldean hasi zenean, gabezia hau agerian jarri zen. Hala eta guztiz ere, hiru hamarkadako ikerketen ondoren, birusaren aurkako erantzun ugari sortu dira [2]. Horrela, gaixotasuna geldiarazteko tratamendu eraginkorragoak garatu dira. Terapia berriek bigarren mailako efektuak murriztu dituzte, eta, aldi berean, dosifikazio-erraztasunak ekarri dituzte. 1996. urteko gaixoak, adibidez, lau ordurik behin pilula ugari hartu behar zituen, 2020. urteko gaixoak, aldiz, egunero konprimatu bakarria hartzen du. Etorbizunean esparru honetan ere hobekuntza gehiago espero dira.

1.1. GIBaren eta hiesaren ezaugarriak

GIBa *Lentivirus* generoko erretrovirus ez-onkogenikoa da, eta HIESaren eragilea gizakiengan. Eragile infekzioso hau odolaren, bagina-fluxuaren, semenaren eta ama-esnearen bidez transmititzen da; hots, odol-produktuak (hemoderibatuak), sexu-harremanak eta droga injektagarrien kontsumitzaileen arteko materialen erabilera partekatua (orratzak, xiringak...) bitarteko direla, eta bertikalki zuzenean amarengandik haurraren-gana, haurdunaldian, erditzean eta edoskitzaroen zehar [2].

1.1.1. Jatorria

GIBaren mota desberdinak berrogei espezie baino gehiagok osaturiko birus talde batetik datoz, orokorki tximinoen immunoeskasiaren birusa (Simian immunodeficiency virus, SIV) izenez ezagutzen direnak. SIBek 12.000 urte baino gehiago daramatzate tximinoak infektatzen (gizakiak ez diren primateak). Hirurogeita hamarreko hamarkadako datu epidemiologikoek eta kontserbatutako lagin biologikoek giza espezieetarako agerraldia 1920 inguruan kokatzen dute.

Publikatutako lan baten arabera, pandemiaren epizentroa gaur egungo Kongoko Errepublika Demokratikoan kokatuko zen. 50-60ko hamarkadetan, GIBak transmisio-tasa altuena lortu zuen. Hipotesiak infekzio-tasa hau txertaketa-programetan txerto ez-esterilak berrerabiltzearen ondorioz agertu zela dio. Birusa Afrikatik kanpora 1960ko hamarkadaren amaieran hedatu zela pentsatzen da, Afrika eta Haitiren arteko migrazio-fluxuak zirela eta. Ondoren, AEBra ere sartu eta handik mundu osora sakabanatu zen [3].

HIESa 1981. urtean deskribatu zen lehen aldiz, *P. Jiroveci*-gatiko pneumonien agerraldien ondorioz. Handik gutxira, 1983. urtean, Barré-Si-

ren, mintzen arteko fusioa eta kapside konikoaren desegitea gertatzen dira. Azkeneko prozesu honetan, itu-zelularen zitoplasmara RNA eta entzima biralak askatzen dira. RNA molekula bakoitzak alderantzizko transkriptasaren bidez DNA molekula berria sintetizatzen du. Honela, integrasaren laguntzaz, birusa zelularen genomari tartekatze gaitasuna da, sistema immunitariotik babestuta, erreplikatzeko unera heldu arte. Hau gertatzean, DNA birikoa transkribatu daitezke zelula ostalariak dituen mekanismoak erabiliz. Horrela, birusa osatzen duten proteinen sintesia abiarazten da. Morfogenesia, hots, birus berrien sorrera, Gag polipeptido biralak mintz plasmatikoko barne-geruzara ainguratzean hasten da. Birusaren gemazioa izan bezain laster, edo aldi berean, proteasa biralak Gag polipeptidoa prozesatzen du, egitura konikodun kapsidea osatzen du eta askatutako birus heldu hau beste zelula berri bat infektatzeko gai izaten da (1B irudia) [6].

1.1.3. *Gaitzaren bilakabidea*

GIBak eragindako infekzioa bi fase desberdinetan banatu daitezke: **fase akutua**, sintomatikoa edo ez-sintomatikoa izan daitekeena, eta **fase kronikoa**. Azkeneko fase honek, tratatzen ez bada, HIESaren garapena eragin dezake [2].

Fase akutuan, birusek gongoil edo mukosetan dauden CD4+ T linfozitoak infektatzen dituzte batez ere [7]. Gure gorputzean agente infekziosoren bat sartzean, CD4+ T linfozitoak sistema immunologikoa aktibatzeaz arduratzen dira. Zelula horiek dira, hain zuzen ere, GIBak infektatu eta suntsitu egiten dituenak; horrela, HIESaren garapenari hasiera ematen dio. Hemendik aurrera birusa organo linfatikoetan zehar sakabana daitezke bertako CD4+ T linfozito ia gehienak deuseztatuz eta aldi berean karga birala maximo batera helduz. Fase akutua izan eta gero, egonkortasun-egoera bat gertatzen da; pixkanaka-pixkanaka, modu progresibo batean, CD4 zelularen kopurua jaisten da, eta fase kronikoa hasten da.

Fase kronikoan infekzioari aurre egiteko sortutako erantzun immunologikoa ez da nahikoa. Bereziki, birusaren mutazio-tasa altua delako. Horrela, fase kronikoak CD4+ T linfozitoen gainbehera progresiboa du ezagutgarri. HIESa 3-7 urte tartean agertu ohi da, CD4+ T linfozitoen maila odolean 200 zelula/ μ l-tik beherakoa denean. Hemendik aurrera, gaixoak HIESa definitzen duten infekzio eta neoplasiak jasan ditzake, eta tratamendurik gabe, haren biziraupena 1 edo 2 urteko epera mugatuko da.

Gaur egun, osasun-zentroek birusa detektatzeko sentzibilitate handiko laborategi-proba desberdinak dituzte [2]. Terapia hasierako fasean hastera oso abantailatsua da. Tratamendua GIBaren hedapena saihesteko tresnarik onenetakoa da; infektibitatea zerora murrizteaz gain, gaixoarentzako epe luzerako pronostiko hobea suposatzen duelako eta HIESaren garapena eragozten duelako.

1.2. Erretrovirus kontrako terapiaren eboluzioa

1.2.1. *Hasierako farmakoak: «What the hell drugs»*

Izendapen hau HIESaren progresioa geldiarazten edo haren sintomen aurka nolabaiteko eraginkortasuna erakusten zuten lehendabiziko farmakoek dute: tricosantina, T peptidoa, B anfotericina, eta albendazola, besteak beste. Substantzia horien ekintza-mekanismoa eta jatorria oso desberdinak ziren. Horietako batzuek HIESaren ondorioak arintzen zituzten, baina horietako asko ez ziren eraginkorrak edo, are gehiago, toxikoak ziren, tricosantina kasu. Haien lorpena «buyers clubs»-ek (erosle klubak, hots, pazienteek sortutako kooperatiben mota bat) koordinatzen zuten. Praktika hau ez zen oso ortodoxoa, baina kontuan hartu behar da garai hartan HIESa homosexuali eta drogazaleei erasaten zien gaitzat hartzen zela. Horregatik, aukera terapeutikoen gabeziarengatik eta administrazioaren erantzun motelaren aurrean, gaixoek, itxaropentsu, praktika honetara jo zuten [8]. Erosle-klub hauek emandako substantziak ez ziren gai gaixotasunaren aurrerapena geldiarazteko. Kasu hoberenetan, osasun-egoera okerrera ez joatea lortzen zuten [9, 10].

1.2.2. *Alderantzizko transkriptasaren inhibitzaile nukleosidikoak (ATIN): erretrovirus-aurkako lehen belaunaldia*

1984an Wellcome Research Laborategietan ikerketa-talde bat osatu zen. Lehenengo ikerkuntzek itxaropentsuak ziruditen, eta eraginkorrenak ziren 12 konposatu hautatu zituzten. Haien artean «zidovudina» zegoen, timidinaren analogoa den alderantzizko transkriptasaren inhibitzailea.

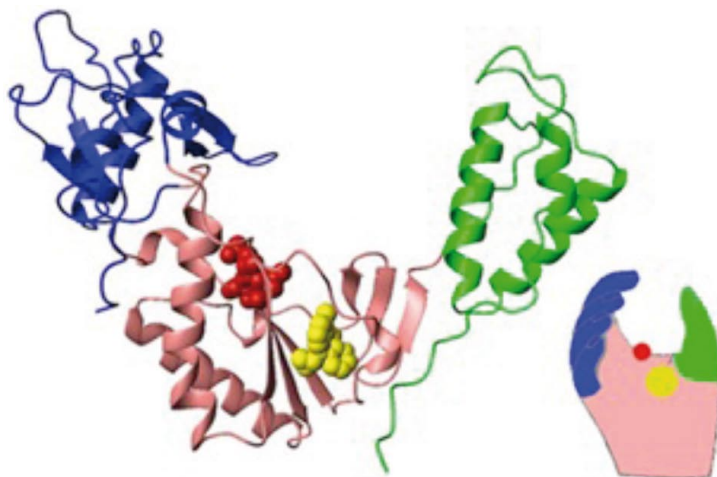
«Zidovudina»-ren agerpena 1960ko hamarkadan izan zen, minbiziaren aurkako farmakoak bilatzen zituen ikerketa baten ondorio gisa [11]. Konposatu honen eraginkortasuna ikusi zen birus batzuek eragindako leuzemiatik eta linfometatik eratorritako zelulen *in vitro* kultiboetan. Hala ere, bere toxikotasun altua zela eta, giza entsegu klinikoetatik baztertua izan zen hasiera batean. HIESaren hasierako krisialdiari aurre egiteko, 1980ko hamarkadan, «zidovudina» berriz entsegu klinikoetara igaro zen, eta haieran ikusi zen linfozitoen heriotza geldiarazteko gaitasuna zuen konposatu bakarra zela [12].

«Zidovudina»-ren entsegu klinikoak 1986. urtean bukatu ziren, konposatuaren eraginkortasuna egiaztatuta [13]. Retrovir® izenarekin komertzializatu zen. Hala eta guztiz ere, konposatuaren aurkako erresistentzia berehala garatzen zela eman zuten aditzera. 1991. urtean, «didanosina» eta «lamibudina» konposatuak onartu ziren, eta zenbait kasutan konposatu hauek «zidovudina»-rekin batera ematean pazienteek garatutako erresistentzia geldiarazi ahal zela ikusi zen [14, 15].

1.2.3. Alderantzizko transkriptasaren inhibitzaile ez-nukleosidikoak (ATIEN)

ATINen aurkikuntzarekin batera pazienteen itxaropena eta lasaitasuna agertu ziren. Hala ere, pazienteek laster erresistentziak garatu zituzten [16]. Arazo horren arrazoi bat alderantzizko transkriptasaren mutazio-gaitasuna zen [17]. Baina, horrez gain, paziente seropositibo askok ezaugarri komun bat zuten; hots, polimedikatuta zeuden, eta egoera sozioekonomiko prekarioa jasaten zuten. Ondorioz, ez zen lortzen betetze terapeutiko zorrotzaren jarraipena (tratamenduarekiko atxikidura izenez ezagutzen dena). Egoera horretan, itu farmakologiko berriak bilatzeko beharra zegoela antzeman zen, eta, horretarako, GIB proteinen egituren azterketa sakon bat egiten hasi zen. Hau posiblea izan zen paraleloki bi teknika garatzen ari zirelako, gaur egun bioteknologian funtsezkoak direnak: X izpien kristalografia eta proteina birkonbinatuen lorpena eta purifikazioa.

Teknologia berri horiei esker, karakterizaziorako beharrezkoa zen adinako GIB proteina kantitatea lortu zen. Honela, 1992. urtean alderantzizko transkriptasaren egituraren ebazpena argitaratu zen (2. irudia) [18].



2. irudia. alderantzizko transkriptasaren p66-aldeko hiru dimentsioko egitura. Normalean esku baten egiturarekin konpara daiteke. Proteina domeinuak (urdinez, arrosaz eta berdez), gune aktiboa (gorriz) eta entzimaren inhibitzaile bat (horiz) irudikatuta daude. Iturria: de Béthune M, 2010 [16].

Harrezkero, entzimaren gune aktiboari espezifikoki lotzeko gaitasuna zuten farmakoak diseinatzeko hasi zen. 1996. urtean «nevirapina» izeneko konposatua onartu zen, monoterapiari edo beste ATIN batekin batera era konbinatuan erabiltzeko.

Ondoren, beste ATIEN batzuk ere onartu ziren, hala nola «efavirenz», «etravirina», «delavirdina» eta «rilpivirina» [16]. Konposatu hauek ikuspegi terapeutiko berri baten ezarpenarekin batera agertu ziren: erretrobirusen aurkako eraginkortasun handiko terapiarekin, alegia (ingelesez HAART, Highly Active AntiRetroviral Therapy).

1.2.4. *Proteasaren inhibitzaileak (PI)*

Alderantzizko transkriptasaren ikerketarekin batera, mundu osoan zehar proteasarekin ere antzeko ikerketak egiten ari ziren. Ezaguna zen proteina honek GIBaren morfogenesi birikoan funtsezko ekintza zuela, eta horregatik interes handiko itu farmakologiko bihurtu zen [19]. 1989. urtean haren egitura lehen aldiz ebatzi zen [20]. 1996. urterako datu-base bat sortu zen, non eskuragarri zeuden proteasaren inguruko ebazpen guztiak bateratu ziren. Informazio hau erabilia, substratuen analogoak ziren inhibitzaileak diseinatu ahal izan ziren. Hortik «saquinavir», «indinavir» eta «ritonavir», izeneko konposatuak komertzializatu ziren. Azpimarra dezakegu, zalantzarik gabe, lehen Plen merkaturatzeak iraultza terapeutiko bat ekarri zuela [21, 22].

2. **ERRETROBIRUSEN AURKAKO ERAGINKORTASUN HANDIKO TRATAMENDUA: HAART-a**

2.1. **Hasiera (1995-1998)**

1997. urtearen amaierarako, eraginkortasun handiko bost ATIN («zidovudina», «lamivudina», «didanosina», «zalcitabina» eta «estavudina»), bi ATIEN («delavirdina» eta «nevirapina») eta lau PI («indinavir», «nel-finavir», «ritonavir» eta «saquinavir») eskuragarri zeuden [22, 23]. Garai hartan, terapia konbinatuek gaixoen CD4+ T linfozitoen zenbaketen berrezarkuntza aparta lortzen zuten, eta, ondorioz, HIESaren progresioa geldiarazten zuten [24]. HAARTak, modu egokian hartuta, GIBaren kontrola bermatzen zuela ematen zuen. Infektatutakoen heriotzak jaitsiera aparta izan zuen: ordura arte, GIBa edukitzea zuzenean heriotza zekarren, eta HAARTarekin zeharo aldatu zen ikuspegi hori. Hala ere, pazienteari oso zaila suertatzen zitzaion terapiari era zuzenean jarraitzea: eguneroko tratamendu zorrotza bi edo hiru dositan banatutako 10-30 pilulatan oinarritzen zen, beste patologia kronikoren bat izanez gero horren aurkako botikak kontuan hartu gabe. Beste eragozpen bat terapiaren kostu ekonomiko altua zen. Botika soilek, urteko eta pertsonako, 10.000-12.000 \$ balio zuten, osasun-azpiegituren erabilerak eragindako kostuez aparte.

2.2. HAARTaren eboluzioa (1998-2007)

HAARTaren agerpenetik gaur arte lortu diren hobekuntzak nabarmenak dira. Berrikuntza garrantzitsuenetako bat izan da ATIN berriak sortu direla, lehen konposatuaren toxikotasun maila altua murrizteko garatuak. 2005. urterako eskuragarri zeuden ATINak hauek ziren: «tenofovir fumarato», «emtricitabina» eta «abacavir»; ATIENen artean esanguratsuena, «efavirenz» [25, 26]. Gero, profil hobea zuten PI berriak merkaturatu ziren: «atanazavir», «fosamprenvir», «tipranavir», «darunavir» eta «lopinavir» [27, 28].

1980ko hamarkadatik jakina da ezen, CD4+ T linfzitoetan sartzeko, GIBa modu sekuentzialean estekatu behar zaiola linfzitoan dauden bi hartzaileei; lehendabizi, CD4 hartzaileari, eta, bigarrenik, CCR5 edo CXCR4 kohartzaileari. Ezagumendu espezifikoa eta estekatze-prozesu hau gertatzean, birusaren mintzaren eta zelula ostalariaren mintzaren arteko fusioa gertatzen da. Lotura hori eta ondorioz birusaren sarrera saihesteko, 2004 eta 2007. urteetan farmako espezifikoak diseinatu ziren: «maraviroc» [29] eta «enfuvirtida» [30], hurrenez hurren. Erreskateko tratamendu gisa erabiltzen dira; hots, erresistentzia anitzeko GIBa duten edo bestelako erretrovirus-aurkako botikekiko intoleranteak diren pazienteen tratamendurako.

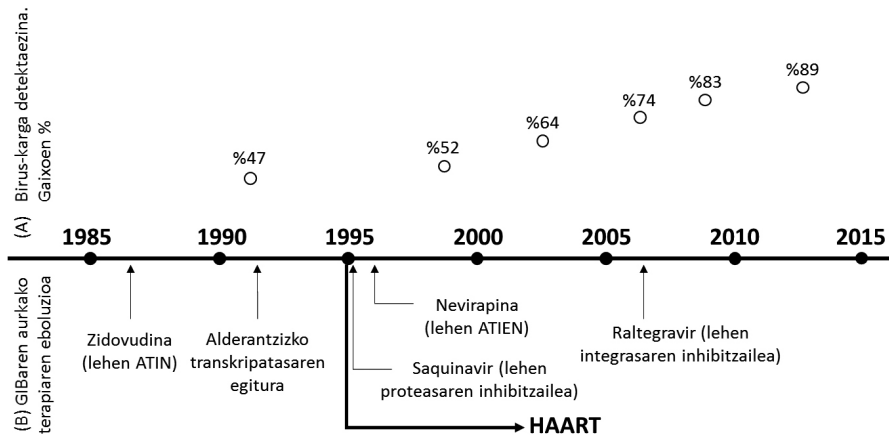
Bestalde, farmazia-enpresek ez zituzten beren ahaleginak farmako berrien sorkuntzara bakarrik bideratu. Tratamenduaren posologia erraztu eta atxikidura handitzeko asmoarekin, ordura arte garatutako farmako desberdinen konbinazioak garatu zituzten, gaixoek botika bakarra dosi finkotan hartu ahal izateko. Garai horietan aipagarri diren bi botika merkaturatu ziren: Combivir® eta Kaletra® [31, 32].

2.3. HAARTa gaur egun (2007-2020)

Azken urteetan HAARTeko farmako berrien eraginkortasunean hobekuntza nabarmenak lortu baziren ere (3. irudia), aldaketa garrantzitsu bat oraindik etortzeaz zen: integrasaren inhibitzaileen aurkikuntza, alegia. Integrasa izeneko entzimak alderantziz transkribaturiko DNA birikoaren harizpiak linfzito ostalariaren DNARA txertatzeko gaitasuna ematen dio. 2007. urtean «raltegravir» onartu zen, integrasaren inhibitzaileen familiako lehen farmakoa. Handik gutxira beste bi konposatu garatu ziren: «elvitegravir» eta «dolutegravir» [33]. 2018. urtean «bictegravir» izeneko botika onartu zen [34]. Haien itu farmakologiko berritzaileari esker, integrasaren inhibitzaile hauek oso eraginkorrak suertatu dira, eta hasierako tratamendu gisa erabiltzeaz gain, erreskateko botika bezala ere erabiltzen dira.

Alderantzizko transkriptasen inhibitzaileez, Plez, integrasaren inhibitzaileez eta sarrerako inhibitzaileez gain, 2018. urtean, FADak antigorputz baten erabilera baimendu zuen: «Ibalizumab» izeneko, Trogarzo® izenez

merkaturatu zena [35]. Antigorputz horrek birusaren sarrera zelulara inhi- bitzen du CD4 errezeptorearekin batzean. Zain bidez harturiko antigorputz hori bestelako terapiekin batera ematen da; ez du gaixotasuna sendatzen, baina hobetzen du, bai, biremiaren kontrola, eta, ondorioz, gizabanakoa- ren biziraupena. Bereziki oso lagungarria da beste terapietikiko nolabaiteko erresistentzia erakutsi duten kasuetan [36].



3. irudia. (A) Erretrovirus-kontrako tratamenduen eraginkortasunaren eboluzioa denboran zehar, tratamendua hasi ondoren detektaezina den birus-karga erakusten duten gaixoen kopurua ehunekotan neurtuta. 1995. eta 2008. urteen artean hartutako datuak: Lee *et al.*, 2014 [37]. 2008. eta 2013. urteen artean hartutako datuak: Gallien *et al.*, 2018 [38]. 1990. urtetik baino lehenagoko metaanalisirik ez da aurkitu, garai hartan gaixo gehienak ez zutelako bizirik iraun, esku- ragai farmako gutxi zeudelako eta ATIN desberdinekiko erresistentzia gurutzatuak azaldu zituztelako. (B) **Erretrovirus-aurkako terapiaren eboluzioa** birusa lehen aldiz deskribatu zenetik.

Gaur egun, kasu batzuetan HAARTa botika bakar batean eman dai- tezke; hain zuzen ere, pilula bakarreko erregimen izenez ezagutzen dena (ingelesezko STR); Genvoya®, Triumeq® eta Odefsey®, bestak beste [39]. Hala ere, azken urteotan HAARTaren posologian hobekuntza izan arren, gaixoez medikazio-dosi bat edo bi hartu behar dituzte egunero. Hau atxi- kidura arriskuan jartzen duen faktorea izaten da; izan ere, ezinegona era- giten du paziente batzuegan, beren egoera gogorazten dielako. Horre- gatik, alternatibak sortzen ari dira. ATLAS eta FLAIR ikerketen arabera, larruazalpeko askapen progresiboa ahalbidetzen duten integrasaren eta al- derantzizko transkriptasaren inhibitzaileak konbinatzen dituen terapiaren eraginkortasuna ez da ahoz administratzen dena baino txikiagoa. Terapia mota horiekin, gaixoez hileroko edo hiru hilean behin bakarrik joan beharko lukete osasun-zentroetara dosi berria jasotzera [40, 41]. Horrek aurrera-

pauso nabaria agertzen du, pazientearen bizi-kalitatean eta osasun-kostuan izan baitezake eragina.

2.4. Erretrovirus-kontrako terapia kutsatze berrien prebentzioan

GIBaren aurkako borrokaren giltzarria infekzio berrien prebentzioan datza. Prebentzio hau hezkuntzan eta azpiegituretan oinarritu behar da. Baina zenbait baliabide aurki daiteke, are maila farmakoterapeutikoan ere.

HAARTak prebentzioan duen eraginkortasunaren ebidentzia indartsuena PARTNER izeneko ikerketan jasotzen da, orain arte egindako azterketa handiena [42]. Ikerketa horren helburua egoera serologiko desberdineko bikoteetan infekzio-arriskua neurtzea zen. Horretarako, beharrezkoa da bikotekide bat GIB-eramailea izatea, eta bestea ez. Bikote horiek heterosexuak izan zitezkeen, edo gizonezkoek osatutako bikote homosexualak; baina eramaileak birus-karga detektaezina azaldu behar zuen. Ikerketarako bikote-laginak 2010. eta 2014. urteen artean bildu ziren. Preserbatibo gabeko sexu-harremanak zituzten 1166 bikote lortu ziren. Emaitzak 2016. urtean argitaratu ziren, sekulako ondorioak agertuz: ikerturiko kasu guztietan ez zen inongo transmisiorik dokumentatu. Ikerketa horri jarraituta, 2018. urtean PARTNER-2 izeneko ikerketa argitaratu zen, non gizonezko homosexualak bakarrik aztertu ziren, eta emaitza bera ikusi zen [43, 44].

HAARTa ere eraginkorra da transmisio bertikala deritzon kasuetan, zinetan ama batek GIBa bere seme-alabei transmiti baitiezaieke hiru moduren bidez: plazentatik zehar (jaio aurretikoa), erditze-prozesuan eta edoskitzean. Gaur egun, HAART tratamenduak birusaren detektaezintasuna lortzen du haurdun dauden emakumeengan. Hori dela eta, infekzioa saihesteko modu optimotzat hartzen da, onura-arrisku balantze egokiak erakusten dituelako [45]. Halaber, zesarea praktika daiteke 36. astean GIBaren kopia kopurua detektagarria denean; bestela, erditze baginala saiatzea gomendatzen da.

GIBaz kutsatzeko arrisku handiko pertsonak, GIBaren transmisioa saihesteko, *esposizio aurreko profilaxia* (EAP) eskura dute. Pertsona horiek, besteak beste, egoera serologiko desberdineko bikoteak, GIBaren gune endemikoetako biztanleak, sexu bidezko arrisku-praktikak egiten dituzten pertsonak (bikote asko dutenak, «chemsex»-a gizonezkoen artean...), droga injektagarria hartzen duten drogazaleak eta sexu-langileak dira [46, 47]. Estrategia hau ikertu duten ikerlan klinikoan arabera (Partner 1 eta 2, TDF2, iPrEx, PROUD, IPERGAY...), erretrovirus-aurkako terapien eraginkortasuna, tratamendua ondo eginez gero, oso altua dela ikusi da: infekzio-kasu berriak gutxitu dira, eta osasun-kostuak epe luzera murriztu [48-53]. Gaur egun, EAPa Truvada® hartzean datza, posologia ezberdinetan. Farmako hori, osasun publikoan, errezetarekin bakarrik lor daiteke, hau da, espezialistak preskribatuta. Interneten, aldiz, modu erraz eta

«merkean» lortu ohi dute, lehenago aipatutako «buyer's club» modernoen bidez.

EAP estrategia bat planteatzen denean, guttiz beharrezkoa da beste neurri batzuk ere aplikatzea; batez ere, farmakoaren toxikotasuna eta gaintzeko sexu-transmisioko gaixotasunak kontrolatzeko.

Esposizioaren osteko profilaxia (EOP): Infekzio-arrisku handiko egoera baten ondoren, berriz, EOPa gomenda daiteke infekzio-arriskua gutxitzeko. Terapia hirukoitza erabiltzen da: normalean, bi ATIN eta integrasaren inhibitzaile bat. Tratamendua eraginkorra izateko, esposiziotik 72 ordu tartean hasi eta 28 egunean mantendu behar da. EOPen eraginkortasuna hartze zorrotzaren mende dago. [54,55]

3. GIB-aren TERAPEUTIKAREN ETORKIZUNA

Jakintza-arlo batek hartuko dituen norabideak aurreikustea zaila da. Nolanahi ere, gaur egungo ezagutzetan oinarrituta aurreikus dezakegu GIBaren zein ikerketa-lerrok garatuko duten etorkizunean tratamenduen garapenerako informazio interesgarria.

Erretrovirus-kontrako farmakoen familia berriei dagokienez, gaur egun adituen arreta erakartzen ari den prozesua proteina birikoen heltze-pausoetan datza. Prozesu hori xehetasun gehiagorekin jakiteak birusaren garapen normala eragotz dezaketen molekularak diseinatzea ahalbidetu dezake [56].

Txertoei dagokienez, GIBaren aurkako txertoak garatzea nahiko zaila da birusaren mutazio-tasak sortzen dituen birus populazio desberdin antzengatik. Duela gutxi, zenbait ikerketa-taldek erabat neutralizatzaileak eta sintetikoki garatuak diren bi antigorputzen eraginkortasuna frogatu dute boluntario seropositiboetan. Emaitzak itxaropentsuak izan dira, karga birikoaren murrizketa lortu baita antigorputz horien aurkako birus erresistente-rik agertu gabe [57-59].

Eraginkortasun handiko terapiak luzaroan mantendu dituzten pertsonen terapia kendutakoan, denbora tarte txikian birus-karga berriro agertzen da [60]. Honen arrazoia latenteki dauden zelula-populazioak dira. Horiek gorputz osoan zehar sakabanatuta daude, «birus erreserborioak» osatzen [61]. Komunitate zientifikoak zelula latenteak, eta hortaz sistema immunearekiko ikusezinak, berpiztu nahian dihardu. Zelula latenteak berpiztuz gero, sistema immunea horretaz ohartu, eta zelula hauek suntsituko lituzke [62].

Are gaur egun eskuragarri ditugun terapia eraginkorrenak ere ezin dute desagerrarazi jadanik txertaturik dagoen birus-genoma. Biologia molekularreko CRISPR/cas teknika berriak gaixotasunaren tratamendua iraul lezake.

Berriki frogatu da animalia-eredu batean zelula ostalari batean txertatutako DNA birala kentzeko erabil daitekeela. Gizakiengan haren aplikagarritasuna lortzeko, ziur asko, zenbait ikerketa-hamarkada behar izango dira, baina gaixotasunaren aurkako behin betiko sendabidearen giltza izan liteke [63].

Sendaketaren bidean, ikertalde-kontsortzio internazional batek «Berlineko pazientean» lortutakoa eredu gisa harturik, IciStem programa sortu dute, bestelako gizabanakoekin frogatzen ari dena. Berlineko pazienteak deritzonak, GIBaz kutsatua izateaz gain, gaixotasun mieloproliferatibo bat zuen. Gaixotasun hori sendatu nahian, hezur-muineko transplantea egin zioten. Muin-emaileak berezitasun bat aurkezten zuen: haren T zeluletako CCR5 proteina kohartzailean mutazio bat, 32bpko delezio bat (CCR5 Δ 32), hain zuzen ere. GIB batzuk, zelulak infektatzeko CD4 hartzaile lotzeaz gain, CCR5 kohartzaileari ere estekatu behar zaizkio: birusak ezin ditu CCR5 delta 32 mutazioa duten hartzaile hauek erabili; hortaz, ezin du zelula infektatu [64]. Berlineko pazienteak, minbizitik sendatzeaz gain, 2007an birusaren aurkako terapia hartzeari utzi zion, eta ez zaio birus berrien agerpenik detektatu. Gaur egun sendatutzat jotzen den kasu bakarra da. Zorionez, duela hilabete batzuk, IciStem programan sartuta dauden pertsonen artean, muin-transplantearen bidez eta Berlineko pazienteari egindakoa erreplikatu, Londreseko eta Dusseldorfeko pazienteen kasuak argitaratu dira. Kasu horietan, bi urtez eta urtebetez daramate terapia, birusaren agerpenik gabe [65, 66]. Ikerketa horiek ate bat ireki dute; izan ere, oraindik goiz den arren, GIBtik sendatutzat har daitezkeen munduko kasu bakarrak dira.

Terapeutikak beste alorrak ere jorratu behar ditu. GIB-eramaileak diren pazienteen biziraupena handiagotzearekin batera, adinarekin erlazionaturiko patologiak ere azaltzen dira, hala nola gibel-, giltzurrun- eta hezur-arazoak eta gaitz kardiobaskularrak, neoplasikoak eta neurologikoak. Patologia horiek gaixo seropositiboengan nabarmentzen dira erreserborioetan dauden birusek adinezko pertsonengan (beste patologiak pairatzen dituztenetan) hanturazko egoerak sortzen dituztelako. Datozen hamarkadetan fenomeno hau hobe ulertzea espero dugu, eta horri esker pazienteen zahartzaroan terapeutika egokia garatzea.

4. ONDORIOAK

Zalantzarik gabe, pandemia honen etorkizunari buruz optimista izateko arrazoiak baditugu. Atzera begiratu baino ez dugu egin behar. Duela hiru hamarkada gabe, GIBa ez zen ezagutzen. Egun, erretrovirus-kontrako terapiak lortu duen sofistikazio maila erabateko arrakasta da, behin heriotza eragiten zuen eritasun bat gaixo kroniko bihurtu duena. Gaixoeak beren bizitzarekin normaltasunez jarritzeko aukera dute, eta garapen-bidean dauden herrialde batzuetan ere, zenbait tratamendu jasotzen hasi da [67].

Gaur egun dauden tratamenduetan ere hobekuntzak izango dira, kostu txikiagoa eta bigarren mailako efektu gutxiago azaltzen dituzten erretrovirus-kontrako terapiak garatuz. Horrek pazienteen betetze terapeutikoa epe luzera erraztu beharko luke.

Hala ere, GIBa eta harekin erlazionaturik dagoen guztia arazo global bilakatu da. Infekzio berrien prebentzioan eta tratamenduan egindako aurrerapen guztia ezinezkoa izango zen zientziaren arlo guztietan —bai oinarrizko zientzian bai zientzia aplikatuan— etengabe ezagutzarik sortu gabe. Baina hezkuntza- eta prebentzio-politikak ezinbestekoak dira kutsatze berriak saihesteko; herrialde batzuetan politika hauek ez dira, ordea, asko garatu. Herrialde jakin batzuetan, gainera, gatazkak sortzen dira sexu-hezkuntzen eta erlijio-sistema sendoen artean, «bekatuzko» portaerak zigortuak baitira eta preserbatiboaren erabilera oso eztabaidatua baitago [68]. Etorkizunerako kezkarriena den gaietako bat diagnostiko berantiarra da. Gaur egun, oraindik ere, diagnostiko berrien % 50, gutxi gorabehera, berantiarra da. Nahiz eta medikamentuak gero eta eraginkorragoak izan, azken datuen arabera, tamalez, munduko hainbat tokitan (EAE barne) infekzio berriek gora egin dute [69].

Laburbilduz, gaur egun, eritasun honen kontrola prebentzioan, diagnostiko goiztiarrean, tratamendu azkar eta orokortuan eta atxikiduran dago. Hori komunitate zientifikoaren, osasun-langileen, gaixoen eta orokorrean gizarte osoaren arteko talde-lanaren ondorioa izango da.

5. BIBLIOGRAFIA

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. HIV/AIDS. Data and statistics. Available: <http://www.who.int/hiv/data/en/>. Updated 2017 (last time accessed: February 02, 2020)
- [2] GATELL, JOSEP M.; CLOTET, BONAVENTURA; PODZAMCZER, DANIEL; MIRÓ, J. M. . M. J. 2017. *Guía Práctica Del SIDA. Clínica, Diagnóstico y Tratamiento*. Antares, Barcelona.
- [3] FARIA, N. R., RAMBAUT, A., SUCHARD, M. A., BAELE, G., BEDFORD, T., WARD, M. J., TATEM, A. J., SOUSA, J. D., ARINAMINPATHY, N., PÉPIN, J., POSADA, D., PEETERS, M., PYBUS, O. G., LEMEY, P. 2014. «The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations». *Science*, DOI: 10.1126/science.1256739.
- [4] VAHLNE, A. 2009. «A historical reflection on the discovery of human retroviruses». *Retrovirology*, DOI: 10.1186/1742-4690-6-40.
- [5] ONUSIDA. Hoja informativa — Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida. <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet> (last time accessed: February 20, 2020)
- [6] SUNDQUIST, W. I., KRÄUSSLICH, H. G. 2012. «HIV-1 assembly, budding, and maturation». *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, DOI: 10.1101/cshperspect.a006924.

- [7] LACKNER, A. A., LEDERMAN, M. M., RODRIGUEZ, B. 2012. «HIV pathogenesis: The host». *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, DOI: 10.1101/cshperspect.a007005.
- [8] COGAN, D., GERTLER, H. (Producers), FRANCE, D. (Director). 2012. *How to Survive a Plague* (Documentary). United States: IFC Films.
- [9] ZHAO, J., BEN, L. H., WU, Y. L., HU, W., LING, K., XIN, S. M., NIE, H. L., MA, L., PEI, G. 1999. «Anti-HIV agent trichosanthin enhances the capabilities of chemokines to stimulate chemotaxis and G protein activation, and this is mediated through interaction of trichosanthin and chemokine receptors». *Journal of Experimental Medicine*, DOI: 10.1084/jem.190.1.101.
- [10] HESELTINE, P. N. R., GOODKIN, K., ATKINSON, J. H., VITIELLO, B., ROCHON, J., HEATON, R. K., EATON, E. M., WILKIE, F. L., SOBEL, E., BROWN, S. J., FEASTER, D., SCHNEIDER, L., GOLDSCHMIDTS, W. L., STOVER, E. S. 1998. «Randomized double-blind placebo-controlled trial of peptide T for HIV-associated cognitive impairment». *Archives of Neurology*, DOI: 10.1001/archneur.55.1.41.
- [11] HORWITZ, J. P., CHUA, J., NOEL, M. 1964. «Nucleosides. V. The Monomesylates of 1-(2'-Deoxy- β -D-lyxofuranosyl)thymine». *Journal of Organic Chemistry*, DOI: 10.1021/jo01030a546.
- [12] MITSUYA, H., WEINHOLD, K. J., FURMAN, P. A., ST CLAIR, M. H., LEHRMAN, S. N., GALLO, R. C., BOLOGNESI, D., BARRY, D. W., BRODER, S. 1985. «3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, DOI: 10.1073/pnas.82.20.7096.
- [13] FISCHL, M. A., RICHMAN, D. D., GRIECO, M. H., GOTTLIEB, M. S., VOLBERDING, P. A., LASKIN, O. L., LEEDOM, J. M., GROOPMAN, J. E., MILDVAN, D., SCHOOLEY, R. T., JACKSON, G. G., DURACK, D. T., KING, D. 1987. «The Efficacy of Azidothymidine (AZT) in the Treatment of Patients with AIDS and AIDS-Related Complex». *New England Journal of Medicine*, DOI: 10.1056/NEJM198707233170401.
- [14] HOFFMANN, CHRISTIAN; ROCKSTROH, JÜRGEN K.; KAMPS, B. S. 2007. *HIV Medicine 2007*. Flying Publisher, Paris.
- [15] DARBYSHIRE, J., FOULKES, M., PETO, R., DUNCAN, W., BABIKER, A., COLLINS, R., HUGHES, M., PETO, T. E., WALKER, S. A. 2000. «Zidovudine (AZT) versus AZT plus didanosine (ddI) versus AZT plus zalcitabine (ddC) in HIV infected adults». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, DOI: 10.1002/14651858.cd002038.
- [16] DE BÉTHUNE, M. P. 2010. «Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), their discovery, development, and use in the treatment of HIV-1 infection: A review of the last 20 years (1989-2009)». *Antiviral Research*, DOI: 10.1016/j.antiviral.2009.09.008.
- [17] LONDON, R. E. 2016. «Structural maturation of HIV-1 reverse transcriptase—a metamorphic solution to genomic instability». *Viruses*, DOI: 10.3390/v8100260.

- [18] KOHLSTAEDT, L. A., WANG, J., FRIEDMAN, J. M., RICE, P. A., STEITZ, T. A. 1992. «Crystal structure at 3.5 Å resolution of HIV-1 reverse transcriptase complexed with an inhibitor». *Science*, DOI: 10.1126/science.1377403.
- [19] KOHL, N. E., EMINI, E. A., SCHLEIF, W. A., DAVIS, L. J., HEIMBACH, J. C., DIXON, R. A. F., SCOLNICK, E. M., SIGAL, I. S. 1988. «Active human immunodeficiency virus protease is required for viral infectivity». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, DOI: 10.1073/pnas.85.13.4686.
- [20] NAVIA, M. A., FITZGERALD, P. M. D., MCKEEVER, B. M., LEU, C. T., HEIMBACH, J. C., HERBER, W. K., SIGAL, I. S., DARKE, P. L., SPRINGER, J. P. 1989. «Three-dimensional structure of aspartyl protease from human immunodeficiency virus HIV-1». *Nature*, DOI: 10.1038/337615a0.
- [21] WLODAWER, A., VONDRASEK, J. 1998. «Inhibitors of HIV-1 protease: A major success of structure-assisted drug design». *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, DOI: 10.1146/annurev.biophys.27.1.249.
- [22] U.S FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. HIV/AIDS historical time line 1995-1999, <https://www.fda.gov/patients/hiv-timeline-and-history-approvals/hiv-aids-historical-time-line-1995-1999#95> (last time accessed: February 21, 2020).
- [23] WILLIAMS, A. B. 1997. «New horizons: Antiretroviral therapy in 1997». *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*, DOI: 10.1016/S1055-3290(97)80011-8.
- [24] BARTLETT, J. G. Ten Years of HAART: Foundation for the Future, <https://www.medscape.org/viewarticle/523119> (last time accessed: February 21, 2020).
- [25] USTIANOWSKI, A., ARENDS, J. E. 2015. «Tenofovir: What We Have Learnt After 7.5 Million Person-Years of Use». *Infectious Diseases and Therapy*, DOI: 10.1007/s40121-015-0070-1.
- [26] U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES. Efavirenz. dosificación, efectos secundarios, <https://infosida.nih.gov/drugs/269/efavirenz/0/patient> (last time accessed: February 21, 2020).
- [27] PANEL ON CLINICAL PRACTICES FOR TREATMENT OF HIV INFECTION. 2012. «Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents». *Department of Health and Human Services*.
- [28] PALMISANO, L., VELLA, S. 2011. «A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: Success and challenges». *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, DOI: 10.4415/ANN-11-01-10.
- [29] WOOLLARD, S. M., KANMOGNE, G. D. 2015. «Maraviroc: A review of its use in hivinfection and beyond». *Drug Design, Development and Therapy*, DOI: 10.2147/DDDT.S90580.
- [30] FUNG, H. B., GUO, Y. 2004. «Enfuvirtide: A fusion inhibitor for the treatment of HIV infection». *Clinical Therapeutics*, DOI: 10.1016/S0149-2918(04)90032-X.

- [31] U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Drug approval package: Combivir (lamivudine/zidovudine) tablets NDA #020857s008, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/20-857s008_Combivir.cfm (last time accessed: February 21, 2020).
- [32] U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Drug approval package: Kaletra (lopinavir/ritonavir) NDA #21-226 & 21-251, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21-226_Kaletra.cfm (last time accessed: February 21, 2020).
- [33] GU, W. G. 2014. «Newly approved integrase inhibitors for clinical treatment of AIDS». *Biomedicine and Pharmacotherapy*, DOI: 10.1016/j.biopha.2014.09.013.
- [34] COLLINS, S. Bictegravir approved in the US in new integrase-inhibitor based FDC (Biktarvy), <http://i-base.info/htb/33422> (last time accessed: February 21, 2020).
- [35] U.S FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Drug approval package: TROGARZO injection (ibalizumab-uiyk), https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/TROGARZO_761065_TOC.cfm (last time accessed: February 21, 2020).
- [36] BECCARI, M. V., MOGLE, B. T., SIDMAN, E. F., MASTRO, K. A., ASIAGO-REDDY, E., KUFEL, W. D. 2019. «Ibalizumab, a novel monoclonal antibody for the management of multidrug-resistant HIV-1 infection». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, DOI: 10.1128/AAC.00110-19.
- [37] LEE, F. J., AMIN, J., CARR, A. 2014. «Efficacy of initial antiretroviral therapy for HIV-1 infection in adults: A systematic review and meta-analysis of 114 studies with up to 144 weeks' follow-up». *PLoS ONE*, DOI: 10.1371/journal.pone.0097482.
- [38] GALLIEN, S., MASSETTI, M., FLANDRE, P., LELEU, H., DESCAMPS, D., LAZARO, E. 2018. «Comparison of 48-week efficacies of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide and nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor-sparing regimens: a systematic review and network meta-analysis». *HIV Medicine*, DOI: 10.1111/hiv.12643.
- [39] GREIG, S. L., DEEKS, E. D. 2016. «Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection». *Drugs*, DOI: 10.1007/s40265-016-0586-z.
- [40] KERRIGAN, D., MANTSIOS, A., GORGOLAS, M., MONTES, M. L., PULIDO, F., BRINSON, C., DEVENTE, J., RICHMOND, G. J., BECKHAM, S. W., HAMMOND, P., MARGOLIS, D., MURRAY, M. 2018. «Experiences with long acting injectable ART: A qualitative study among PLHIV participating in a Phase II study of cabotegravir + rilpivirine (LATTE-2) in the United States and Spain». *PLoS ONE*, DOI: 10.1371/journal.pone.0190487.
- [41] FERNANDEZ, C., VAN HALSEMA, C. L. 2019. «Evaluating cabotegravir/rilpivirine long-acting, injectable in the treatment of HIV infection: Emerging data and therapeutic potential». *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, DOI: 10.2147/HIV.S184642.

- [42] RODGER, A. J., CAMBIANO, V., BRUUN, T., VERNAZZA, P., COLLINS, S., VAN LUNZEN, J., CORBELLI, G. M., ESTRADA, V., GERETTI, A. M., BELOUKAS, A., ASBOE, D., VICIANA, P., GUTIÉRREZ, F., CLOTET, B., PRADIER, C., GERSTOFT, J., WEBER, R., WESTLING, K., WANDELER, G., PRINS, J. M., RIEGER, A., STOECKLE, M., KÜMMERLE, T., BINI, T., AMMASSARI, A., GILSON, R., KRZNA-
RIC, I., RISTOLA, M., ZANGERLE, R., HANDBERG, P., ANTELA, A., ALLAN, S., PHILLIPS, A. N., LUNDGREN, J. 2016. «Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy». *JAMA-Journal of the American Medical Association*, DOI: 10.1001/jama.2016.5148.
- [43] RODGER, A. J., CAMBIANO, V., PHILLIPS, A. N., BRUUN, T., RABEN, D., LUNDGREN, J., VERNAZZA, P., COLLINS, S., DEGEN, O., CORBELLI, G. M., ESTRADA, V., GERETTI, A. M., BELOUKAS, A., BELOUKAS, A., COLL, P., ANTINORI, A., NWOKOLO, N., RIEGER, A., PRINS, J. M., BLAXHULT, A., WEBER, R., VAN EEDEN, A., BROCKMEYER, N. H., CLARKE, A., DEL ROMERO GUERRERO, J., RAFFI, F., BOGNER, J. R., WANDELER, G., GERSTOFT, J., GUTIÉRREZ, F., BRINKMAN, K., KITCHEN, M., OSTERGAARD, L., LEON, A., RISTOLA, M., JESSEN, H., STELLBRINK, H. J., COLL, P., COBARSÍ, P., NIETO, A., MEULBROEK, M., CARRILLO, A., SAZ, J., GUERRERO, J. D. R., GARCÍA, M. V., GUTIÉRREZ, F., MASÍA, M., ROBLEDANO, C., LEON, A., LEAL, L., REDONDO, E. G., ESTRADA, V. P., MARQUEZ, R., SANDOVAL, R., VICIANA, P., ESPINOSA, N., LOPEZ-CORTES, L., PODZAMCZER, D., TIRABOSCHI, J., MORENILLA, S., ANTELA, A., LOSADA, E., NWOKOLO, N., SEWELL, J., CLARKE, A., KIRK, S., KNOTT, A., RODGER, A. J., FERNANDEZ, T., GOMPELS, M., JENNINGS, L., WARD, L., FOX, J., LWANGA, J., LEE, M., GILSON, R., LEEN, C., MORRIS, S., CLUTTERBUCK, D., BRADY, M., ASBOE, D., FEDELE, S., FIDLER, S., BROCKMEYER, N., POTTHOFF, A., SKALETZ-ROROWSKI, A., BOGNER, J., SEYBOLD, U., ROIDER, J., JESSEN, H., JESSEN, A., RUZICIC, S., STELLBRINK, H. J., KÜMMERLE, T., LEHMANN, C., DEGEN, O., BARTEL, S., HÜFNER, A., ROCKSTROH, J., MOHRMANN, K., BOESECKE, C., KRZNA-
RIC, I., INGILIZ, P., WEBER, R., GRUBE, C., BRAUN, D., GÜNTARD, H., WANDELER, G., FURRER, H., RAUCH, A., VERNAZZA, P., SCHMID, P., RASI, M., BORSO, D., STRATMANN, M., CAVIEZEL, O., STOECKLE, M., BATTEGAY, M., TARR, P., CHRISTINET, V., JOUINOT, F., ISAMBERT, C., BERNASCONI, E., BERNASCONI, B., GERSTOFT, J., JENSEN, L. P., BAYER, A. A., OSTERGAARD, L., YEHDEGO, Y., BACH, A., HANDBERG, P., KRONBORG, G., PEDERSEN, S. S., BÜLOW, N., RAMSKOVER, B., RISTOLA, M., DEBNAM, O., SUTINEN, J., BLAXHULT, A., ASK, R., HILDINGSSON-LUNDH, B., WESTLING, K., FRISEN, E. M., CORTNEY, G., O'DEA, S., DE WIT, S., NECSOI, C., VANDEKERCKHOVE, L., GOFFARD, J. C., HENRARD, S., PRINS, J., NOBEL, H. H., WEIJSENFELD, A., VAN EEDEN, A., ELSENBURG, L., BRINKMAN, K., VOS, D., HOIJENGA, I., GISOLF, E., VAN BENTUM, P., VERHAGEN, D., RAFFI, F., BILLAUD, E., OHAYON, M., GOSSET, D., FIOR, A., PIALOUX, G., THIBAUT, P., CHAS, J., LECLERCQ, V., PECHENOT, V., COQUELIN, V., PRADIER, C., BREAUD, S., TOUZEAU-ROMER, V., RIEGER, A., KITCHEN - MARIA GEIT, M., SARCLETTI,

- M., GISINGER, M., OELLINGER, A., MENICETTI, S., BINI, T., MUSSINI, C., MESCHIARI, M., DI BIAGIO, A., TARAMASSO, L., CELESIA, B. M., GUSSIO, M., JANEIRO, N. 2019. «Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study». *The Lancet*, DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30418-0.
- [44] RODGER, A. J., CAMBIANO, V., BRUUN, T., VERNAZZA, P., COLLINS, S., CORBELLI, G. M., DEGEN, O., ESTRADA, V., GERETTI, A. M., BELOUKAS, A., PHILLIPS, A. N., LUNDGREN, J. 2018. «Risk of HIV transmission through condomless sex in MSM couples with suppressive ART: The PARTNER2 Study extended results in gay men». *AIDS 2018 Oral Abstract*, DOI: 10.1002/jia2.25148.
- [45] NEWELL, M. L., BUNDERS, M. J. 2013. «Safety of antiretroviral drugs in pregnancy and breastfeeding for mother and child». *Current Opinion in HIV and AIDS*, DOI: 10.1097/COH.0b013e3283632b88.
- [46] HIV.GOV. Who Is at Risk for HIV?, <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/about-hiv-and-aids/who-is-at-risk-for-hiv> (last time accessed: February 21, 2020).
- [47] NICOL, M. R., ADAMS, J. L., KASHUBA, A. D. 2013. «HIV PrEP Trials: The Road to Success.». *Clinical investigation*, DOI: 10.4155/cli.12.155.
- [48] GUST, D. A., SOUD, F., HARDNETT, F. P., MALOTTE, C. K., ROSE, C., KEBAABETSWE, P., MAKGEKGENENE, L., HENDERSON, F., PAXTON, L., SEGOLLODI, T., KILMARX, P. H. 2016. «Evaluation of sexual risk behavior among study participants in the TDF2 PrEP study among heterosexual adults in Botswana». *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, DOI: 10.1097/QAI.0000000000001143.
- [49] GRANT, R. M., LAMA, J. R., ANDERSON, P. L., MCMAHAN, V., LIU, A. Y., VARGAS, L., GOICOCHEA, P., CASAPÍA, M., GUANIRA-CARRANZA, J. V., RAMIREZ-CARDICH, M. E., MONTOYA-HERRERA, O., FERNÁNDEZ, T., VELOSO, V. G., BUCHBINDER, S. P., CHARİYALERTSAK, S., CHARİYALERTSAK, M. S., BEKKER, L. G., MAYER, K. H., KALLÁS, E. G., AMICO, K. R., MULLIGAN, K., BUSHMA, L. R., HANCE, R. J., GANOZA, C., DEFECHEREUX, P., POSTLE, B., WANG, F., MCCONNELL, J., ZHENG, J. H., LEE, J., ROONEY, J. F., JAFF, H. S., MARTINEZ, A. I., BURNS, D. N., GLIDDEN, D. V. 2010. «Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men». *New England Journal of Medicine*, DOI: 10.1056/NEJMoa1011205.
- [50] MCCORMACK, S., DUNN, D. T., DESAI, M., DOLLING, D. I., GAFOS, M., GILSON, R., SULLIVAN, A. K., CLARKE, A., REEVES, I., SCHEMBRI, G., MACKIE, N., BOWMAN, C., LACEY, C. J., APEA, V., BRADY, M., FOX, J., TAYLOR, S., ANTONUCCI, S., KHOO, S. H., ROONEY, J., NARDONE, A., FISHER, M., MCOWAN, A., PHILLIPS, A. N., JOHNSON, A. M., GAZZARD, B., GILL, O. N. 2016. «Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): Effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial». *The Lancet*, DOI: 10.1016/S0140-6736-(15)00056-2.

- [51] MOLINA, J. M., CAPITANT, C., SPIRE, B., PIALOUX, G., COTTE, L., CHARREAU, I., TREMBLAY, C., LE GALL, J. M., CUA, E., PASQUET, A., RAFFI, F., PINTADO, C., CHIDIAC, C., CHAS, J., CHARBONNEAU, P., DELAUGERRE, C., SUZAN-MONTI, M., LOZE, B., FONSAERT, J., PEYTAVIN, G., CHERET, A., TIMSIT, J., GIRARD, G., LORENTE, N., PRÉAU, M., ROONEY, J. F., WAINBERG, M. A., THOMPSON, D., ROZENBAUM, W., DORÉ, V., MARCHAND, L., SIMON, M. C., ETIEN, N., ABOULKER, J. P., MEYER, L., DELFRAISSY, J. F. 2015. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine*, DOI: 10.1056/NEJMoa1506273.
- [52] THOMSON, K. A., BAETEN, J. M., MUGO, N. R., BEKKER, L. G., CELUM, C. L., HEFFRON, R. 2016. «Tenofovir-based oral preexposure prophylaxis prevents HIV infection among women». *Current Opinion in HIV and AIDS*, DOI: 10.1097/COH.0000000000000207.
- [53] WERNER, R. N., GASKINS, M., NAST, A., DRESSLER, C. 2018. «Incidence of sexually transmitted infections in men who have sex with men and who are at substantial risk of HIV infection – A meta-analysis of data from trials and observational studies of HIV pre-exposure prophylaxis». *PLoS ONE*, DOI: 10.1371/journal.pone.0208107.
- [54] CRESSWELL, F., WATERS, L., BRIGGS, E., FOX, J., HARBOTTLE, J., HAWKINS, D., MURCHIE, M., RADCLIFFE, K., RAFFERTY, P., RODGER, A., FISHER, M. 2016. «UK guideline for the use of HIV Post-Exposure Prophylaxis Following Sexual Exposure, 2015». *International Journal of STD and AIDS*, DOI: 10.1177/0956462416641813.
- [55] HIV.GOV. Post-Exposure Prophylaxis, <https://www.hiv.gov/hiv-basics/hiv-prevention/using-hiv-medication-to-reduce-risk/post-exposure-prophylaxis> (last time accessed: February 21, 2020).
- [56] HUANG, L., CHEN, C. 2013. «Understanding HIV-1 protease autoprocessing for novel therapeutic development». *Future Medicinal Chemistry*, DOI: 10.4155/fmc.13.89.
- [57] TORRALBA, J., GOIKOETXEA, E., APELLANIZ, B. 2017. «GIBaren aurkako txertoaren bila». *EKAIA Euskal Herriko Unibertsitateko Zientzia eta Teknologia Aldizkaria*, DOI: 10.1387/ekaia.17854.
- [58] BAR-ON, Y., GRUELL, H., SCHOofs, T., PAI, J. A., NOGUEIRA, L., BUTLER, A. L., MILLARD, K., LEHMANN, C., SUÁREZ, I., OLIVEIRA, T. Y., KARAGOUNIS, T., COHEN, Y. Z., WYEN, C., SCHOLTEN, S., HANDL, L., BELBLIDIA, S., DIZON, J. P., VEHReschILD, J. J., WITMER-PACK, M., SHIMELIOVICH, I., JAIN, K., FIDDIKE, K., SEATON, K. E., YATES, N. L., HOROWITZ, J., GULICK, R. M., PFEIFER, N., TOMARAS, G. D., SEAMAN, M. S., FÄTKENHEUER, G., CASKEY, M., KLEIN, F., NUSSENZWEIG, M. C. 2018. «Safety and antiviral activity of combination HIV-1 broadly neutralizing antibodies in viremic individuals». *Nature Medicine*, DOI: 10.1038/s41591-018-0186-4.
- [59] MENDOZA, P., GRUELL, H., NOGUEIRA, L., PAI, J. A., BUTLER, A. L., MILLARD, K., LEHMANN, C., SUÁREZ, I., OLIVEIRA, T. Y., LORENZI, J. C. C., COHEN, Y. Z., WYEN, C., KÜMMERLE, T., KARAGOUNIS, T., LU, C. L., HANDL,

- L., UNSON-O'BRIEN, C., PATEL, R., RUPING, C., SCHLOTZ, M., WITMER-PACK, M., SHIMELIOVICH, I., KREMER, G., THOMAS, E., SEATON, K. E., HOROWITZ, J., WEST, A. P., BJORKMAN, P. J., TOMARAS, G. D., GULICK, R. M., PFEIFER, N., FÄTKENHEUER, G., SEAMAN, M. S., KLEIN, F., CASKEY, M., NUSSENZWEIG, M. C. 2018. «Combination therapy with anti-HIV-1 antibodies maintains viral suppression». *Nature*, DOI: 10.1038/s41586-018-0531-2.
- [60] CHUN, T. W., JUSTEMENT, J. S., MURRAY, D., HALLAHAN, C. W., MAENZA, J., COLLIER, A. C., SHETH, P. M., KAUL, R., OSTROWSKI, M., MOIR, S., KOVACS, C., FAUCI, A. S. 2010. «Rebound of plasma viremia following cessation of antiretroviral therapy despite profoundly low levels of HIV reservoir: Implications for eradication». *AIDS*, DOI: 10.1097/QAD.0b013e328340a239.
- [61] VANHAMEL, J., BRUGGEMANS, A., DEBYSER, Z. 2019. «Establishment of latent HIV-1 reservoirs: what do we really know?». *Journal of virus eradication*.
- [62] CHUN, T. W., MOIR, S., FAUCI, A. S. 2015. «HIV reservoirs as obstacles and opportunities for an HIV cure». *Nature Immunology*, DOI: 10.1038/ni.3152.
- [63] YIN, C., ZHANG, T., QU, X., ZHANG, Y., PUTATUNDA, R., XIAO, X., LI, F., XIAO, W., ZHAO, H., DAI, S., QIN, X., MO, X., YOUNG, W. BIN, KHALILI, K., HU, W. 2017. «In Vivo Excision of HIV-1 Provirus by saCas9 and Multiplex Single-Guide RNAs in Animal Models». *Molecular Therapy*, DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.03.012.
- [64] HUTTER, G., NOWAK, D., MOSSNER, M., GANEPOLA, S., MÜSS, A., ALLERS, K., SCHNEIDER, T., HOFMANN, J., KÜLCHERER, C., BLAU, O., BLAU, I. W., HOFMANN, W. K., THIEL, E. 2009. «Long-term control of HIV by CCR5 delta32/delta32 stem-cell transplantation». *New England Journal of Medicine*, DOI: 10.1056/NEJMoa0802905.
- [65] GUPTA, R. K., ABDUL-JAWAD, S., MCCOY, L. E., MOK, H. P., PEPPA, D., SALGADO, M., MARTINEZ-PICADO, J., NIJHUIS, M., WENSING, A. M. J., LEE, H., GRANT, P., NASTOULI, E., LAMBERT, J., PACE, M., SALASC, F., MONIT, C., INNES, A. J., MUIR, L., WATERS, L., FRATER, J., LEVER, A. M. L., EDWARDS, S. G., GABRIEL, I. H., OLAVARRIA, E. 2019. «HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation». *Nature*, DOI: 10.1038/s41586-019-1027-4.
- [66] KIRBY, T. 2019. «Second person reported in remission from HIV infection». *Lancet (London, England)*, DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30683-X.
- [67] WORLD HEALTH ORGANIZATION. REGIONAL OFFICE FOR AFRICA. HIV/AIDS, <https://www.afro.who.int/health-topics/hiv/aids> (last time accessed: February 21, 2020).
- [68] BALOGUN, A. S. 2011. «Islamic perspectives on HIV/AIDS and antiretroviral treatment: The case of Nigeria». *African Journal of AIDS Research*, DOI: 10.2989/16085906.2010.546764.
- [69] OSAKIDETZA. EUSKO JAURLARITZA. 2018. *Hiesa Eta Sexu Transmisiozko Infekzioen Plana. Memoria 2018*.