

Infección por VIH y SIDA: nuevos datos, nuevas esperanzas

SCOR *inFORM* - Enero 2014

Autors

Prof. Brigitte AUTRAN
Dr. Ioannis THEODOROU
Dr. Guislaine CARCELAIN

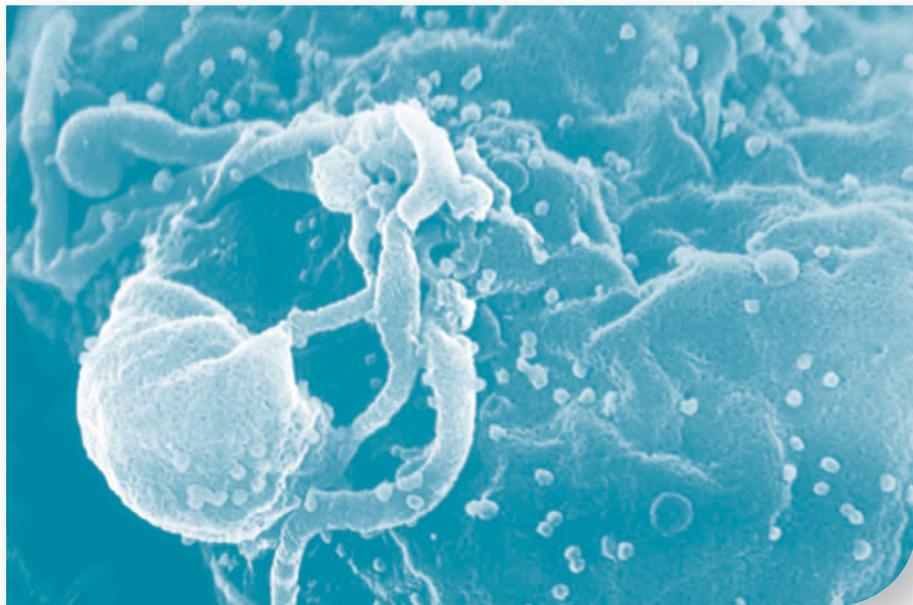
Editor

Paolo De Martin

life@scor.com

Introduction

En el IFR 113 “Inmunidad-Cáncer-Infección” de la Universidad Pierre-et-Marie-Curie, el equipo de “Inmunidad e Inmunogenética antiviral y vacunal”, dirigido por la Prof. Brigitte Autran, lleva a cabo trabajos de investigación sobre la inmunidad anti-VIH y la inmunopatología asociada a esta infección. El grupo desarrolla y evalúa nuevas estrategias de inmunointervención para el control a largo plazo de la infección, la reducción de los reservorios víricos, e incluso la erradicación de la infección. Estas investigaciones traslacionales y los vínculos desarrollados entre investigación básica y clínica dotan al grupo de reconocimiento internacional en el campo. Desde 2011, SCOR Global Life tiene el privilegio de haber cerrado un convenio de colaboración con UPMC.



¿Dónde están los datos más recientes sobre el SIDA y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) 30 años después de su descubrimiento, 15 años después de la introducción de potentes tratamientos que han cambiado los acontecimientos en los países donde estos medicamentos resultan accesibles?

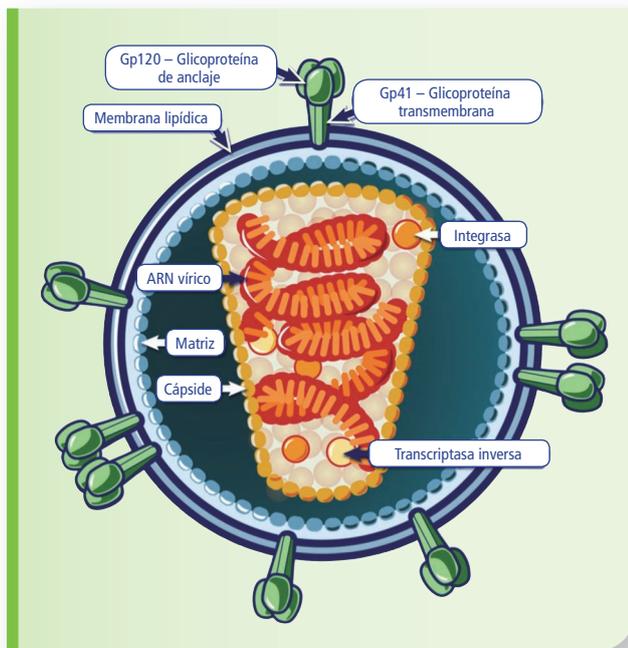
La pandemia de VIH/SIDA todavía representa una de las mayores amenazas médicas a principios del siglo XXI, con más de 35 millones de personas infectadas en 2010. ¿Son esperanzadores los últimos resultados de las investigaciones? ¿Continúa la revolución terapéutica incluso cuando la pandemia persiste y no se vislumbra ninguna vacuna?

Esta publicación reúne los principales avances de los últimos años que han transformado la comprensión de la enfermedad causada por este virus, han permitido perfeccionar las estrategias terapéuticas, sus ventajas y posibles complicaciones, pero sobre todo, han allanado el camino hacia una perspectiva, aún distante pero cada vez más creíble, de curación o incluso de erradicación de esta infección.

La revolución terapéutica continúa

Quince años después de la introducción de los tratamientos antirretrovirales combinados –la terapia triple–

Estructura del VIH (NIH)



no se ha llegado a desmentir el éxito a largo plazo de esta estrategia ⁽¹⁾. El amplísimo estudio COHERE realizado en 80.642 europeos infectados por el VIH, con una media de edad de 37 años, tratados durante una media de 3,5 años y con un nivel nadir de células CD4 de 225/mm³, mostró recientemente una tasa de mortalidad de 1,2/100 personas-año, 4,2 veces superior a la población general ⁽²⁾. Sin embargo, esta tasa disminuyó a 0,37/100 personas-año de forma similar a la población en general entre los 35.316 individuos que habían recuperado su inmunidad de forma satisfactoria con tasas de linfocitos T CD4 de 550/mm³, especialmente en los hombres que no consumían drogas y en las mujeres después de 3 años.

Este estudio concluyó, de acuerdo con el resto de resultados de otras cohortes, francesas o internacionales, que **la mortalidad en la mayoría de las personas infectadas por el VIH, no consumidoras de drogas IV y tratadas, era comparable a la de la población en general**.

Los nuevos conceptos de la infección por VIH

Los descubrimientos del SIDA y del virus VIH permitieron demostrar muy pronto que este virus infecta a algunos glóbulos blancos, responsables de la defensa inmunitaria, en los que penetra uniéndose a ciertos receptores, especialmente a los receptores CD4. Esta infección es definitiva y se transmite de célula a célula causando así una pérdida irreparable de la defensa inmunitaria que da lugar al SIDA.

Las investigaciones de los últimos años han ayudado a perfeccionar estos conceptos y a comprender mejor los obstáculos que hay que superar para lograr la vacuna y la curación de esta infección, y para identificar las nuevas enfermedades causadas por la infección.

El VIH causa una infección inmediata y definitiva de todos los tejidos inmunitarios en unas horas

El descubrimiento del virus, por el equipo del Instituto Pasteur en 1983, en glóbulos blancos procedentes de ganglios linfáticos de pacientes precedió al de los equipos estadounidenses que lo buscaban en las células sanguíneas, lo que les valió el Premio Nobel. Sin embargo, este punto concreto siempre se había considerado una nimiedad y solo durante los últimos

5 a 8 años adquirió toda su importancia. Ahora sabemos que el virus infecta los ganglios pocas horas después de que penetre en el organismo y se difunde de forma permanente en menos de una semana por todo el sistema defensivo, o tejido linfóide, para no volver a abandonarlo jamás.

Esta información es importante porque nos indica que cualquier intento de prevención, ya sea mediante vacuna o mediante tratamiento, debe actuar de forma inmediata y continuada durante cualquier exposición accidental al virus.

Activación inmunitaria, inflamación y comorbilidades

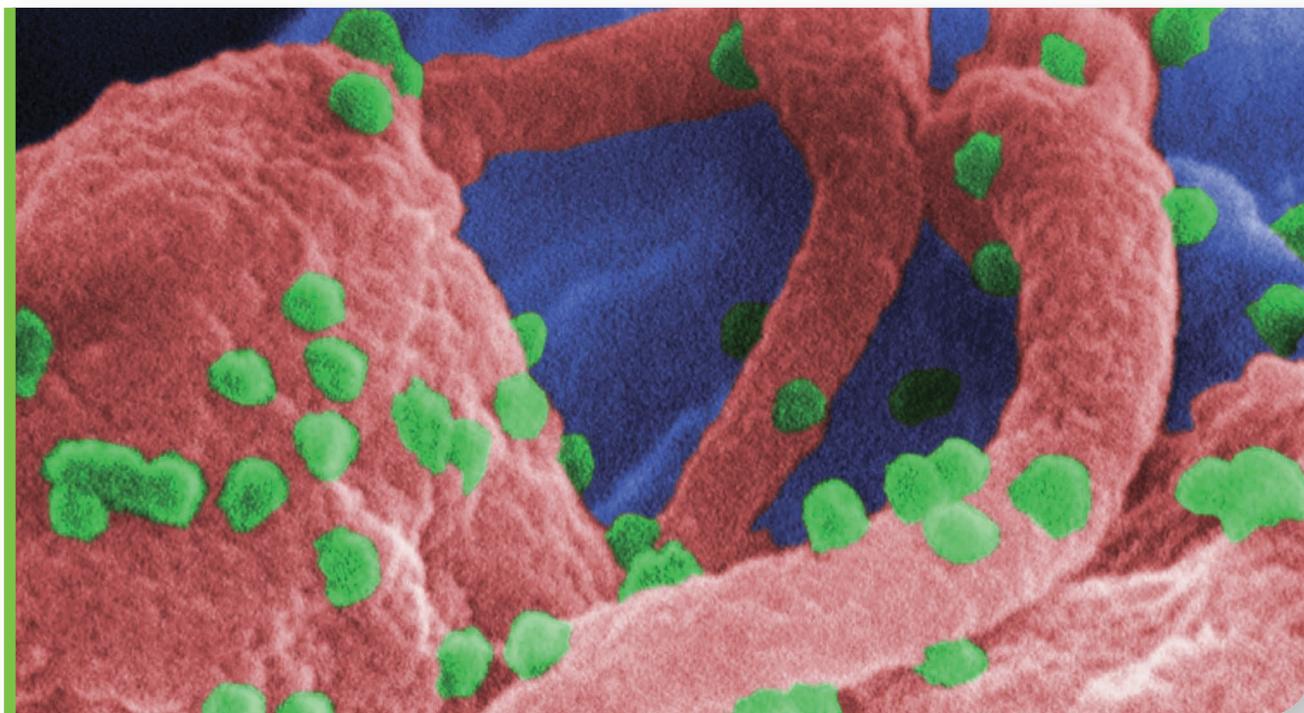
El descubrimiento del SIDA y, después, del VIH en los años 80, permitió comprender que la muerte de los pacientes portadores del SIDA guardaba una relación directa con el déficit inmunitario (causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida) causado por la infección del VIH. La extrema gravedad del déficit y la mortalidad constante durante diez años no habían permitido analizar el resto de efectos deletéreos de esta infección en el organismo.

Los logros de los tratamientos anti-VIH, al borrar el espectro del SIDA en los pacientes tratados, han dejado ver estos otros efectos, o comorbilidades, durante mucho tiempo etiquetados de efectos secundarios de los tratamientos pero, de hecho, directamente asociados al virus.

Esta infección crónica del sistema inmune, antes de causar el SIDA, induce realmente una inflamación crónica en todo el organismo, cuyas consecuencias causarán un envejecimiento acelerado del sistema inmune, así como complicaciones cardiovasculares, óseas, neurológicas, favoreciendo la aparición de cáncer, independientemente del déficit inmunitario.

¿Mediante qué mecanismos causa el virus esta inflamación crónica? El sistema inmune reacciona a la invasión del VIH, del mismo modo que reacciona a la invasión de cualquier virus, activando las defensas inmunitarias del paciente. Además de los glóbulos blancos a los que se dirige el virus, los linfocitos T CD4+ y los macrófagos producen un gran número de factores solubles, citoquinas y quimioquinas, denominadas proinflamatorias, que activan todos los tejidos del organismo creando un estado de activación, siendo el carácter definitivo de esta infección el responsable de la perpetuación de esta inflamación crónica.

VIH sobre la superficie de un linfocito (CDC)



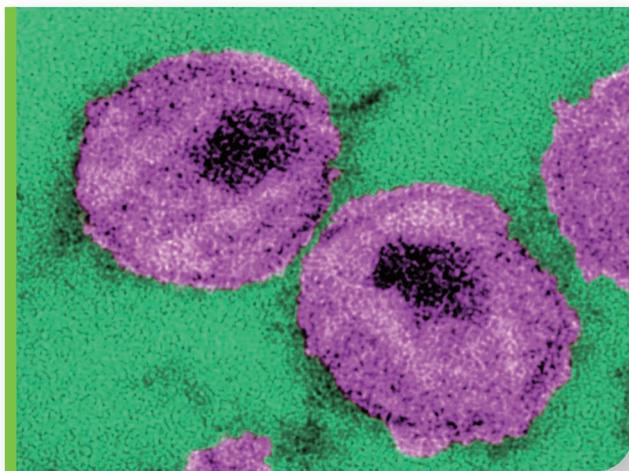
Comorbilidades de la infección por el VIH

• Riesgo cardiovascular: Los años de "SMART"

La primera comorbilidad mayor puesta de relieve por los tratamientos antirretrovirales (ARV) fue el aumento del riesgo cardiovascular interpretado inicialmente como una complicación o una toxicidad directa de los tratamientos. A principios de los años 2000 se pusieron en marcha varios estudios para tratar de evaluar las posibles ventajas de tratamientos alternativos para reducir las cantidades de estos medicamentos y, por tanto, su supuesta toxicidad. El más importante de estos estudios, el ensayo "SMART"⁽³⁾ tuvo que ser interrumpido prematuramente por el comité de supervisión del ensayo tras observar que la frecuencia de las complicaciones cardiovasculares era, de hecho, superior en los pacientes que interrumpían sus tratamientos en comparación con los que mantenían un tratamiento continuo. Más tarde, muchos otros estudios confirmaron estos resultados inesperados, convenciendo a la comunidad médica de que, si algunos medicamentos anti-VIH podrían tener efectos secundarios, la infección por VIH era directamente responsable de este mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, más que los tratamientos. Este mayor riesgo incluye complicaciones tan graves como infarto de miocardio, con factores que varían según los estudios, pero que pueden ser de 2 a 3 especialmente en los grupos de 55 a 75 años de edad.

Los factores de riesgo clásicos de enfermedad cardiovascular también están claramente presentes en estos pacientes y en particular en los fumadores. Sin embargo, la infección por VIH causa directamente inflamación crónica, objetivable por el

El VIH al microscopio electrónico (CDC)



aumento de ciertos marcadores sanguíneos, que explica las disfunciones múltiples en las paredes vasculares (función endotelial) de las células que regulan los lípidos, con disminución del colesterol total y, sobre todo, una reducción del colesterol "bueno", el HDL y una activación anormal de la coagulación.

Aparte de este aumento del riesgo cardiovascular, también se puso de manifiesto que la inflamación crónica asociada a la infección por VIH exacerbaba la osteoporosis y el riesgo de fracturas óseas anormales. Sobre todo parecía que todas estas anomalías eran aún más frecuentes e importantes cuanto más tiempo había durado la infección antes de la introducción de los antivirales. Puesto que la fecha exacta de la contaminación por el VIH solo se conoce excepcionalmente, la duración de la infección puede estimarse a partir del valor mínimo de la tasa de linfocitos T CD4 en sangre (glóbulos blancos a los que ataca el VIH) observado antes del inicio de un tratamiento antiviral. Este valor define el "Nadir de CD4", un marcador actualmente esencial para evaluar la evolución de la infección y el posible aumento de los riesgos a los que se asocia. Además, algunas de estas anomalías revierten parcialmente por la toma de ARV.

• Aumento del riesgo de cáncer

Estas comorbilidades también se caracterizan por un mayor riesgo de cáncer, que aparece independientemente del SIDA y con niveles más altos de linfocitos T CD4. Muchos estudios epidemiológicos internacionales evidenciaron estas complicaciones, mostrando que si durante la infección por VIH los cánceres directamente asociados con el SIDA, especialmente los linfomas y el sarcoma de Kaposi, aparecían con una frecuencia de 20 a más de 1000 veces superior que en la población general, la frecuencia de los cánceres no asociados con el SIDA también aumentó de 2 a 3 veces dependiendo de los estudios.

El estudio prospectivo nacional ONCO-VIH realizado por los equipos de la UPMC y la Pitié-Salpêtrière con la ANRS y Cancéropole Ile de France, mostró que la incidencia de cáncer en los pacientes infectados fue de 14 por cada 1.000 personas-año, con un riesgo relativo estimado de 3,5 (IC 95% 3,3-3,8) y 3,6 (IC 95% 3,2-4,0) en hombres y mujeres, respectivamente, siendo especialmente alto en los sujetos jóvenes en comparación con la población general. Entre los cánceres más comunes estaban los linfomas no Hodgkinianos (21,5%) y el sarcoma de Kaposi (16%) seguidos del cáncer de pulmón (9,4%), el cáncer anal (8,2%), los linfomas de Hodgkin (7,6%), el cáncer de piel (6,8%) y el cáncer de hígado (5,6%)⁽⁴⁾. Los estudios similares realizados con otras cohortes en otros países encontraron aproximadamente las mismas tasas.



A finales de la década de 2000 se hizo evidente que los beneficios de los tratamientos precoces y prolongados con estos ARV estaban muy por encima de sus posibles efectos secundarios. Así pues, mientras que las diversas recomendaciones nacionales tratamientos antivirales requerían que solo se tratara la infección en caso de riesgo de SIDA objetivado por una tasa de linfocitos T CD4 inferior a $250/\text{mm}^3$ de sangre, este umbral de instauración de los tratamientos se elevó después a 350, siendo actualmente $500/\text{mm}^3$.

Control espontáneo de la infección por VIH y genética del huésped

En pacientes muy raros, asintomáticos de larga duración o controladores del VIH, la infección por el VIH se mantiene estable durante muchos años en ausencia de cualquier tratamiento y no evoluciona hacia el SIDA. Numerosos

estudios con varias cohortes internacionales, entre ellas las cohortes francesas estudiadas por nuestro equipo, basados en un planteamiento clásico, denominado de genes candidatos, mostraron una frecuencia muy elevada de ciertos grupos HLA (un tipo de grupos sanguíneos expresados en los glóbulos blancos que determinan la capacidad de defensa de los individuos) asociados a la protección.

Las nuevas técnicas que permiten analizar mediante "chips de ADN" todo el código genético han confirmado que el sistema HLA era claramente el marcador genético más importante y el factor predominante del control de la infección ⁽⁵⁾. Esta asociación preferente con ciertos grupos HLA subyace al control inmunológico enormemente poderoso que se observa normalmente en estos sujetos; control mediado por la inmunidad celular combinando las respuestas anti-VIH de los CD4 cooperadores y los CD8 citotóxicos. Este control inmune mediado por células sirvió como modelo para el desarrollo de vacunas contra el virus.

Estrategias de prevención y vacunas contra el VIH: decepciones y esperanzas

Los reiterados fracasos de los enfoques clásicos para el desarrollo de vacunas, basados en la inducción de anticuerpos neutralizantes durante los años 1990 llevaron a considerar nuevas estrategias dirigidas a elaborar posibles vacunas inductoras de linfocitos T anti-VIH semejante a la protección observada en los sujetos asintomáticos. Estos nuevos planteamientos usan principalmente vectores virales recombinantes para los genes del VIH, habiendo mostrado buena tolerancia así como una inmunogenicidad bastante buena en las fases I y II. Así se han llevado a cabo ensayos de gran envergadura con las dos vacunas candidatas más eficaces. Sin embargo, el ensayo STEP, que usa un vector adenoviral recombinante ha tenido que interrumpirse definitivamente a mitad del mismo debido a un aumento de la frecuencia de infecciones por VIH en los sujetos vacunados en comparación con los sujetos que recibieron placebo.

Por el contrario, un ensayo de mayor envergadura con 16.000 voluntarios tailandeses que usaba otro vector recombinante de tipo poxvirus asociado a una proteína de la envoltura viral (ensayo RV144) ha permitido por primera vez lograr una protección estadísticamente significativa en los sujetos vacunados en comparación con los controles. No obstante, este primer éxito, comunicado en 2009, no fue suficiente, mostrando una baja tasa de protección, en torno al 31%.

Sin embargo, este ensayo ha demostrado el papel predominante que juegan en la protección los anticuerpos anti-VIH inducidos por la vacuna, lo que lleva a revisar los nuevos enfoques desarrollados posteriormente, tratándose ahora, como en las estrategias clásicas, de inducir básicamente anticuerpos. De todos modos, a pesar de los esfuerzos considerables, hoy día no se vislumbra realmente ninguna vacuna⁽⁶⁾. Al mismo tiempo se han desarrollado otros métodos de prevención. Los más notables son los que demuestran el efecto protector de la circuncisión, como el estudio ANRS 1465 que muestra entre el 40 y el 50% de protección⁽⁷⁾ y, sobre todo, el estudio HPTN 052 que demuestra el efecto protector del tratamiento antirretroviral precoz y universal que previene en un 90% la transmisión de la infección⁽⁸⁾. Así pues, estos dos enfoques confieren una protección muy superior a la observada hasta la fecha con la mejor de las vacunas candidatas anti-VIH.

La revolución continúa la terapia antirretroviral; el nuevo reto para la erradicación o la remisión

El éxito de los ARV

Los tratamientos antirretrovirales han cambiado el pronóstico de la infección por el VIH al controlar el virus, frenando el deterioro inmunitario y la enfermedad y reduciendo enormemente la mortalidad y las comorbilidades asociadas a la infección. Esa revolución se continúa con el desarrollo de moléculas cada vez más eficaces, mejor toleradas y muy fáciles de administrar. Así pues, en Francia y en diversos países, el 90% de los pacientes bajo ARV tienen el virus indetectable en la sangre. Además, los ARV permiten reducir en más del 90% el riesgo de transmisión viral. Esto llevó a la Sociedad Internacional para el SIDA y a las autoridades sanitarias norteamericanas a recomendar el inicio del tratamiento con ARV en todos los pacientes infectados por el VIH, independientemente del recuento de linfocitos CD4 ARV.

Por último, una serie de trabajos recientes, sobre todo de nuestro equipo, han mostrado que el mantenimiento de estos tratamientos eficaces durante más de 10 años obtenía una mejora continua del estado de salud, llegando casi a la normalización del sistema inmune⁽¹⁾. Sin embargo, aún persisten muchas limitaciones. Concretamente, estos tratamientos controlan eficazmente el virus, aunque no lo pueden eliminar del organismo, donde persiste sin multiplicarse, integrado de forma silente en el cromosoma de las células en reposo, conocidas como reservorios.

Sin embargo, la reanudación de la multiplicación vírica a partir de estas células reservorio es inevitable después de cualquier interrupción terapéutica. Cualquier desorden en la administración del tratamiento expone al riesgo de seleccionar virus resistentes a las ARV. Así pues, estos tratamientos obligan a una toma continuada de por vida. Aunque su toxicidad ha disminuido considerablemente, estos tratamientos siguen siendo muy caros (en torno a 1000 euros/mes), afectando significativamente a la economía sanitaria en todo el mundo. Por este motivo, estos tratamientos solo son accesibles aproximadamente al 40% de los pacientes que lo necesitan, explicándose así lamentablemente la perpetuación de esta pandemia.

¿Curación o remisión? ¿Mito o esperanzas?

La infección por el VIH sigue siendo un caso único en la historia de las enfermedades infecciosas ya que, 30 años después de su aparición, aún causa una pandemia mortal e insuficientemente tratada. Hasta la fecha no se ha comunicado ningún caso de curación espontánea y los tratamientos solo controlan el virus sin hacerlo desaparecer.

No obstante, parece haberse obtenido una verdadera curación en un paciente infectado, tratado y, lamentablemente, portador de una leucemia aguda que requirió quimioterapia pesada y un trasplante de médula ósea de un donante portador de una mutación en uno de los receptores virales. Así pues, esto ha conferido al paciente tratado un estado de resistencia al virus que ha impedido que las células injertadas vuelvan a contaminarse, pudiendo interrumpir todo tratamiento con ARV 5 años más tarde, ¡siendo el VIH indetectable!. Incluso aunque sea un caso único (se habla del "paciente de Berlín")⁽⁹⁾, esta primera curación o remisión es vital para demostrar la viabilidad del concepto de curación, lo que ha supuesto una enorme esperanza y ha llevado a la renovación de las investigaciones terapéuticas.

Las investigaciones se están orientando así hacia el problema de la erradicación, o mejor dicho, de la remisión de la infección. La erradicación del VIH de las personas con infección crónica parece aún casi inalcanzable en la medida en que la estrategia de trasplante del famoso

paciente de Berlín está muy lejos de ser aplicable a gran escala y en sí misma genera complicaciones.

La remisión se refiere, al igual que en las remisiones de larga duración obtenidas en oncología, a una infección persistente sin patología asociada, pero en la que el virus persiste con un grado de replicación muy bajo en ausencia de tratamiento ARV. Hay ejemplos de remisiones obtenidas recientemente en 15 pacientes franceses que respaldan este concepto.

Se trata de los "Controladores Post-Proceso" (en inglés, PTC) del estudio Visconti. Estos pacientes tienen la particularidad de haber sido tratados muy precozmente tras la contaminación sin ser portadores de ninguna de las características genéticas mencionadas anteriormente. La interrupción de los ARV después de varios años, ha revelado la ausencia de recidiva de replicación vírica durante unos 5 años. Actualmente se están realizando estudios intensivos para entender mejor las razones de este éxito.

El prof. F Barré-Sinoussi, premio nobel de medicina por el descubrimiento del VIH, ha desplegado conjuntamente con la IAS un gran proyecto internacional de investigaciones (Towards HIV Cure)⁽¹⁰⁾ para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas con vistas a ampliar estas observaciones aún excepcionales. Aunque las perspectivas de éxito son aún muy lejanas, no cabe duda de que este nuevo impulso internacional aportará nuevos conocimientos y nuevos avances en el dominio de la infección por el VIH y el SIDA.

Desde la introducción de las terapias triples, la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH ha mejorado considerablemente. Esto ha sido posible solo gracias al acceso a la asistencia sanitaria y a los medicamentos.

Desde el año 2002, SCOR Global Life considera esta infección como un riesgo agravado corriente que se analiza y tarifica al mismo nivel que otras patologías crónicas.

Los avances terapéuticos en este campo, que han logrado aumentar la supervivencia, están siendo seguidos muy de cerca por nuestros equipos para proponer pautas de selección y de tarificación actualizadas.

En la actualidad, las personas que están bajo tratamiento, sin comorbilidades, con una carga viral indetectable y un recuento de linfocitos CD4 > 350, son asegurables, de forma similar a otros pacientes con patologías crónicas, durante un período de 20 años.

Recientemente, los epidemiólogos se han ocupado de la asegurabilidad de los pacientes con VIH y, en este sentido, han publicado un artículo en AIDS⁽¹¹⁾. Nosotros nos unimos a ellos en este tema y procedemos a actualizar las pautas de tarificación para que vayan paralelas a la mejora del pronóstico y de la supervivencia.



Referencias:

1. Guihot A, Bourgarit A, Carcelain G, Autran B. Immune reconstitution after a decade of combined antiretroviral therapies for human immunodeficiency virus. *Trends Immunol.* 2011 Mar;32(3):131-7. doi: 10.1016/j.it.2010.12.002.
2. The Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord: Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, Sabin C, Mocroft A, Wasmuth JC, van Sighem A, Kirk O, Obel N, Panos G, Ghosn J, Dabis F, Mary Krause M, Lepout C, Perez-Hoyos S, Sobrino-Vegas P, Stephan C, Castagna A, Antinori A, d'Arminio Monforte A, Torti C, Mussini C, Isern V, Calmy A, Teira R, Egger M, Grarup J y Chêne G All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 5500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration *International Journal of Epidemiology* 2012;41:433–445.
3. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, y cols. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006 Nov 30;355(22):2283-96.
4. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study. Lanoy E, Spano JP, Bonnet F, Guiguet M, Boué F, Cadranel J, Carcelain G, Couderc LJ, Frange P, Girard PM, Oksenhendler E, Poizot-Martin I, Semaille C, Agut H, Katlama C, Costagliola D; ONCOVIH study group. *Int J Cancer.* 2011 Jul 15;129(2):467-75. doi: 10.1002/ijc.25903. Epub 2011 Apr 27.
5. Dalmasso C, Carpentier W, Meyer L, Rouzioux C, Goujard C, Chaix ML, y cols. Distinct genetic loci control plasma HIV-RNA and cellular HIV-DNA levels in HIV-1 infection: the ANRS Genome Wide Association 01 study. *PLoS One.* 2008;3(12):e3907. doi: 10.1371/journal.pone.0003907. Epub 2008 Dec 24.
6. Burton DR, Ahmed R, Barouch DH, Butera ST, Crotty S, Godzik A, Kaufmann DE, McElrath MJ, Nussenzweig MC, Pulendran B, Scanlan CN, Schief WR, Silvestri G, Streeck H, Walker BD, Walker LM, Ward AB, Wilson IA, Wyatt R. A Blueprint for HIV Vaccine Discovery. *Cell Host Microbe.* 2012 Oct 18;12(4):396-407. doi: 10.1016/j.chom.2012.09.008.
7. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med.* 2005 Nov;2(11):e298. Epub 2005 Oct 25. Erratum in: *PLoS Med.* 2006 May;3(5):e298.
8. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseini pour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JH, Godbole SV, Mehendale S, Chariyalertsak S, Santos BR, Mayer KH, Hoffman IF, Eshleman SH, Piwowar-Manning E, Wang L, Makhema J, Mills LA, de Bruyn G, Sanne I, Eron J, Gallant J, Havlir D, Swindells S, Ribaudo H, Elharrar V, Burns D, Taha TE, Nielsen-Saines K, Celentano D, Essex M, Fleming TR; HPTN 052 Study Team Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011 Aug 11;365(6):493-505. doi: 10.1056/NEJMoa1105243. Epub 2011 Jul 18.
9. Hütter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Müssig A, Allers K, y cols. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2009 Feb 12;360(7):692-8.
10. Katlama C, Deeks SG, Autran B, Martinez-Picado J, van Lunzen J, Rouzioux C, y cols. Barriers to a cure for HIV: new ways to target and eradicate HIV-1 reservoirs. *Lancet.* 2013 Mar 28. doi:pii: S0140-6736(13)60104-X. 10.1016/S0140-6736(13)60104-X.
11. Insurability of HIV-positive people treated with antiretroviral therapy in Europe: collaborative analysis of HIV cohort studies. Josee Kaulich-Bartz, Wayne Dam, Margaret T. May, Bruno Lederberger, Urs Widmer, Andrew N. Phillips, Sophie Grabar, Amanda Mocroft, Josep Vilaro, Ard van Sighem, Santiago Moreno, Francois Dabis, Antonella D'Arminio Monforte, Ramon Teira, Suzanne M. Ingle, Jonathan A.C. Sterne, Writing Committee for the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration *AIDS* 2013, 27:1641–1655.

SCOR Global Life
5, avenue Kléber
75795 Paris Cedex 16
France
www.scor.com

SCOR
Global Life