

ACRÒNIMS

ADN	àcid desoxirribonucleïc
Ag-Ac	antigen-anticòs
ARN	àcid ribonucleïc
ARNm	ARN missatger
AZT	zidovudina
CDF	cèl.lules dendrítiques fol.liculades
CMSP	cèl.lules mononucleades de sang perifèrica
CMV	<i>citomegalovirus</i>
CV	càrrega vírica
CTL	limfòcits T citotòxics
ddC	zalcitabina
ddl	didanosina
d4T	estavudina
3TC	lamivudina
IET (=STI)	interrupcions estructurades del tractament
IL	interleuquina
IN	integrasa
IP	inhibidor proteasa
ITI	inhibidor transcriptasa inversa
ITIAN	inhibidor transcriptasa inversa anàleg de nucleòsid
ITINAN	inhibidor transcriptasa inversa no anàleg de nucleòsid
LCR	líquid cefalorraquidi
LPG	limfoadenopatia
LTR	long terminal repeats (seqüències llargues de repetició)
MAC	<i>Mycobacterium avium complex</i>
NAMs	mutacions associades a anàlegs de nucleòsids
NSI o R5	fenotip no sincitial
SI o X4	fenotip sincitial
SIDA	síndrome immunodeficiència adquirida

SIV	simian immunodeficiency virus (virus immunodeficiència del simi)
SK	sarcoma kaposi
SNC	sistema nerviós central
TA	temperatura ambient
TAR	tractament antirretroviral
TARGA	tractament antirretroviral de gran activitat
TI (=RT)	transcriptasa inversa (= retrotranscriptasa)
TNF	factor necrosi tumoral
PCP	pneumònia per <i>pneumocystis carinii</i>
PHI	primoinfecció
PR	proteasa
UDVP	usuaris a drogues via parenteral
VIH-1	virus immunodeficiència humana tipus 1

FIGURES**RESULTATS OBJECTIU 2**

A continuació es recullen els aliniaments de les seqüències aminoacídiques corresponents a la regió C2V4 del gen env que constitueixen les quasiespècies del VIH-1 presents en els pacients infectats analitzades en el segon treball de l'objectiu 2. La seqüència consens en cada individu es va obtenir a partir del nucleòtid més freqüentment trobat en cadascuna de les posicions analitzades en el conjunt de seqüències nucleotídiques que constitueixen la primera quasiespècie disponible. Cadascuna de les seqüències està identificada amb la mateixa nomenclatura exposada en l'apartat de resultats i el segon número senyala cadascun dels clons estudiats per cada pacient i en cada punt i per cada tipus de mostra (ADN o ARN víric).

En cada seqüència únicament s'indiquen aquells aminoàcids diferents a la seqüència consens.

- (.) identitat amb la seqüència consens.
- (-) "Gaps" introduïts per mantenir l'aliniament de les seqüències nucleotídiques.
- (?) Posicions que van presentar ambigüetat en el gel de seqüència.
- (*) Codons de terminació prematurs.

Resultats objectiu 2.**Aliniaments seqüències aminoacídiques dels clons del gen env (clons).****PACIENT A****Mostra A1**

```

ConsA1  ENFTNNAKTIIVQLNESVVINCTRPNNNTRKS IHMGWGRAFYTTGKIIGDIRQAHCNLSATKWGKTLKQLDIKLEQFNK
A1-1    .....
A1-2    .....
A1-3    .....Y.....L..
A1-4    .....
A1-5    .....E.....
A1-6    .....
A1-7    .....
A1-8    .....
A1-9    .....
A1-10   .....G.....

ConsA1  TIFFNQSSGGDPEITMHSFNCGGEFFYCNSSQLFNSTWLSDNSTQGINDTITLPCRIRQIINRWQEVGKAMYAPPIQGQI
A1-1    .....
A1-2    .....
A1-3    .....R..
A1-4    .....
A1-5    .....KN.....
A1-6    .....
A1-7    .....
A1-8    .....R.....K.....
A1-9    .....
A1-10   .....

ConsA1  SCSSNITGLLLTRDGGNFTNGS
A1-1    .....
A1-2    .....
A1-3    .....
A1-4    .....
A1-5    .....
A1-6    .....
A1-7    .....
A1-8    .....
A1-9    .....
A1-10   .....

```

Mostra A2

```

ConsA2  ENFTNNAKTIIVQLNESVVINCTRPNNNTRKS IHMGWGRAFYTTGKIIGDIRQAHCNLSATKWGKTLKQLDIKLEQFNK
A2-1    ...D...A.....E.....AE..R....AK..Q.....
A2-2    ...D...A.....S.....E.....GA..E....IA...Q.....
A2-3    ...D.V.....E.....AE..R....L.AK..Q.....
A2-4    ...D...D.....E.....AE..R....L.AK..Q.....
A2-5    ...D...I..A.....R.T.....RE..E....IA...Q.....
A2-6    ...D.V.....E.....K.....AE..R....AK..Q.....
A2-7    ...D.V.....E.....AE.....AK..Q.....

ConsA2  TIFFNQSSGGDPEITMHSFNCGGEFFYCNSSQLFNSTWLSDNSTQGINDTITLPCRIRQIINRWQEVGKAMYAPPIQGQI
A2-1    ..V.....P.N.----GN.....K.....
A2-2    .....K.....N...ET.....
A2-3    ..V.....ND...T..N.....K.....
A2-4    ..V.....N.----GN.....K.....
A2-5    .....ND...T..N.....K.....
A2-6    ..V.....I..EA.G.....
A2-7    ..V.....N...KT..N.....K.....

ConsA2  SCSSNIT
A2-1    .....
A2-2    R.....
A2-3    .....
A2-4    .....
A2-5    .....
A2-6    N.....
A2-7    .....

```

Mostra A3

ConsA3 ENFTDNAKTIIIVQLNESVVINCTRENNTTRKS IHMGWGRAFYTTGEIIGNIRQAHCNLSAAKWGKTLNQIAKKLQEQFDN
 A3-1
 A3-2
 A3-3
 A3-4*
 A3-5
 A3-6
 A3-7
 A3-8
 A3-9
 A3-10

ConsA3 KTIIFFNQSSGGDPEITMHSFNCGGEFFYCNS SRLFSSTWLSNNS TNDTITLPCRIKQIINRWQEVGKAMYAPPIQGQINC
 A3-1
 A3-2
 A3-3
 A3-4
 A3-5T
 A3-6R
 A3-7R
 A3-8
 A3-9
 A3-10

ConsA3 SSNITGL
 A3-1
 A3-2
 A3-3
 A3-4
 A3-5
 A3-6
 A3-7
 A3-8
 A3-9
 A3-10

Mostra A4

ConsA4 ENFTDNAKTIIIVQLNESVVINCTRENNTTRKS IHMGWGRAFYTTGEIIGNIRQAHCNLS?AAWRKTLQRVATKLQEQFN-
 A4-1TT.....S-
 A4-2A.....A.R.T.D.....I.KGK.E...K.ITI..K...N
 A4-3A.....L...-
 A4-4A.....-
 A4-5TT.....-
 A4-6A.....-
 A4-7TT.....-
 A4-8A.....-
 A4-9R.T.D.....I.KGK.E...KQ..I..K...N

ConsA4 -TIIFFNQSSGGDPEITMHSFNCGGEFFYCNSQLFNSTWPSNNSIPETN?TIT--LPCRIKQIINRWQEVGKAMYAPPIQ
 A4-1D...--
 A4-2 K..F.....S..L...DTQ.-.D...--...R.....E
 A4-3SFD.ITQ.A.GNG.IT...R.....E
 A4-4D...--
 A4-5D...--
 A4-6SF...ITQ.A.GNG.IT...R.....E
 A4-7LF...DTR.P.D...--...R.....E
 A4-8D...--...C...
 A4-9 K.VF.....R..S..L...DTQ.-.D...--...R.....E

ConsA4 GQINCSS
 A4-1
 A4-2 ...K...
 A4-3
 A4-4
 A4-5
 A4-6
 A4-7 ...K...
 A4-8
 A4-9 ...?...

PACIENT B
Mostra B1

ConsB1 ENFT?NAKTIIIVQLNESVVINCTRPSNNTRKS IHMGWGRAFYTTGEIIGDIRQAHCNLSR??W?KTL?QIA?KLQEQFNN
 B1-1N.....GAE.G...E...R.....
 B1-2N.....AQ.A...K...I.....
 B1-3N.....GAE.G...E...R.....
 B1-4N.....AQ.A...K...I.....
 B1-5N.....AQ.A...K...I.....
 B1-6N.....AE.E...E...I.....
 B1-7N.....GAE.G...E...R.....
 B1-8N.....AE.E...E...I.....
 B1-9N.....G.....AE.G...ER...I...E...KT

ConsB1 KTIVFNQSSGGDPE?VMHSFNCGGEFFYCNSSQLFNSTWPS--?--?ETNGTITLPCRIRQIINRWQEVGKAMYAPPIKG
 B1-1I.....--T--Q.....
 B1-2I.....--NSTR.....G.....
 B1-3I.....--T--Q.....
 B1-4I.....--NSTR.....
 B1-5I.....--NSTR.....F.....
 B1-6I.....--S--QK.....
 B1-7I.....--T--Q.....
 B1-8I.....--S--QK.....I.....
 B1-9 ...F.....I.....--T--Q.....

ConsB1 QIRCSSNI
 B1-1
 B1-2S.....
 B1-3
 B1-4
 B1-5
 B1-6
 B1-7
 B1-8
 B1-9

Mostra B2

ConB2 ENFTNNAKTIIAQLNESVVINCTRPSNNTRKS IHMGWGRAFYTTGEIIGDIRQAHCNLSGAKWEKTLKQIAIKLKEQFNN
 B2-1
 B2-2
 B2-3R.....
 B2-4
 B2-5
 B2-6R.....A.....
 B2-7
 B2-8
 B2-9

ConB2 KTIFFNQSSGGDPEIEMHSFNCGGEFFYCNSSQLFN?TWLSNNSTQETNDTITLPCRIRQIINRWQEVGKAMYAPPIEQ
 B2-1P...?N.....
 B2-2S.....
 B2-3N.....
 B2-4N.....
 B2-5S.....
 B2-6T.....I.....
 B2-7S.....
 B2-8N.....*.....
 B2-9R.....N.....

ConB2 IRCSSNI
 B2-1
 B2-2
 B2-3
 B2-4
 B2-5
 B2-6
 B2-7
 B2-8
 B2-9

Mostra B3

```

ConsB3  ENFTNNAKTIIVQLNESVVINCTRPSNNTNRKS IHMGWGRAFYTTGGIIGDIRQAYCNLNRAKWEKTLKQIAIKLQEQFNN
B3-1    .....
B3-2    .....
B3-3    .....L.....
B3-4    .....?.....
B3-5    .....
B3-6    .....
B3-7    .....
B3-8    .....N.....
B3-9    .....M.....

ConsB3  KTIVFNQSSGGDPEIVMHSFNCGGEFFYCNSSQLFNSTWPSNTSTTTSTPEKNGTITLPCRIRQIINRWQEVGKAMYAPP
B3-1    .....A.....
B3-2    .....
B3-3    .....R.....
B3-4    .....
B3-5    .....S.....
B3-6    .....A.....
B3-7    .....
B3-8    .....N.....
B3-9    .....

ConsB3  IKGQIRC
B3-1    .....
B3-2    .....
B3-3    .....
B3-4    .....
B3-5    .....
B3-6    .....
B3-7    .....
B3-8    .....
B3-9    .....
    
```

Mostra B4

```

ConsB4  ENFTNNAKTI??QLNESVVINCTRPSNNTNRKS IHMGWGRAFYATGE IIGDIRQAYCTLNRTQWAKTLKQIAIKLQEQFNN
B4-1    .....IV.....I.....T..G.....N...K.E.....E.....
B4-2    .....IV.....N.....
B4-3    .....IL.....
B4-4    .....IL.....
B4-5    .....IL.....K.....
B4-6    .....IL.....

ConsB4  RTVVFNQSSGGDPEIVMHSFNCGGEFFYCNSSQLFNSTWWSNNTSTQETSTQETNG?NNTITLPCRIRQIINRWQEVGKA
B4-1    ..IF.....I.....L.....P.A.----S.....
B4-2    K...S.....KI.D.....
B4-3    K.....I.KI.D.....
B4-4    K.....T.....Y.....
B4-5    K.....T.....
B4-6    K.....S.....T.....L.....

ConsB4  MYAPPIK
B4-1    .....
B4-2    .....
B4-3    .....
B4-4    .....
B4-5    .....
B4-6    .....
    
```

RESULTATS OBJECTIU 3**TAULES DE RESISTÈNCIES GENOTÍPIQUES**

Principals canvis identificats en la proteasa del VIH-1 al desenvolupar resistències als fàrmacs inhibidors de la proteasa.

<u>Fàrmac</u>	<u>Codó</u>	<u>Aminoàcid original</u>	<u>Aminoàcid que el substitueix</u>	
Saquinavir	10	Leu(L)	Ile(I)/Arg(R)/Val(V)	
	48	Gly(G)	Val(V)	
	54	Ile(I)	Val(V)/Leu(L)	
	71	Ala(A)	Val(V)/Thr(T)	
	77	Val(V)	Ile(I)	
	82	Val(V)	Ala(A)/Thr(T)/Phe(F)	
	84	Ile(I)	Val(V)	
	90	Leu(L)	Met(M)	
	Indinavir	10	Leu(L)	Ile(I)/Val(V)/Arg(R)
		20	Lys(K)	Met(M)/Arg(R)
24		Leu(L)	Ile(I)	
32		Val(V)	Ile(I)	
36		Met(M)	Ile(I)/Leu(L)	
46		Met(M)	Ile(I)/Leu(L)	
54		Ile(I)	Val(V)/Leu(L)	
71		Ala(A)	Val(V)/Thr(T)	
73		Gly(G)	Ser(S)/Ala(A)	
82		Val(V)	Ala(A)/Phe(F)/Thr(T)	
84		Ile(I)	Val(V)	
90	Leu(L)	Met(M)		
Ritonavir	10	Leu(L)	Ile(I)/Val(V)/Arg(R)	
	20	Lys(K)	Met(M)/Arg(R)	
	32	Val(V)	Ile(I)	
	33	Leu(L)	Phe(F)	
	36	Met(M)	Ile(I)	
	46	Met(M)	Iso(I)/Leu(L)	
	54	Ile(I)	Val(V)/Leu(L)	
	71	Ala(A)	Val(V)/Thr(T)	
	82	Val(V)	Phe(F)/Ala(A)/Thr(T)	
	84	Ile(I)	Val(V)	
90	Leu(L)	Met(M)		
Nelfinavir	10	Leu(L)	Ile(I)/Val(V)/Arg(R)	

	30	Asp(D)	Asn(N)
	36	Met(M)	Ile(I)
	46	Met(M)	Ile(I)/Leu(L)
	71	Ala(A)	Val(V)/Thr(T)
	77	Val(V)	Ile(I)
	82	Val(V)	Phe(F)/Ala(A)/Thr(T)
	84	Ile(I)	Val(V)
	88	Asn(N)	Asp(D)
	90	Leu(L)	Met(M)
Amprenavir	10	Leu(L)	Ile(I)/Arg(R)/Val(V)
	32	Val(V)	Ile(I)
	46	Met(M)	Ile(I)/Leu(L)
	47	Ile(I)	Val(V)
	50	Ile(I)	Val(V)
	54	Ile(I)	Val(V)/Leu(L)
	73	Gly(G)	Ser(S)/Ala(A)
	84	Ile(I)	Val(V)
Lopinavir/Rit.	90	Leu(L)	Met(M)
	10	Leu(L)	Phe(F)
	20	Lys(K)	Met(M)/Arg(R)
	24	Leu(L)	Ile(I)
	32	Val(V)	Ile(I)
	33	Leu(L)	Phe(F)
	46	Met(M)	Ile(I)
	47	Ile(I)	Val(V)
	50	Ile(I)	Val(V)
	53	Phe(F)	Leu(L)
	54	Ile(I)	Val(V)/Leu(L)
	71	Ala(A)	Val(V)/Thr(T)
	73	Gly(G)	Ser(S)/Ala(A)
	82	Val(V)	Phe(F)/Ala(A)/Thr(T)
	84	Ile(I)	Val(V)
	90	Leu(L)	Met(M)

En negreta les mutacions primàries

Principals canvis identificats a la TI del VIH-1 al desenvolupar resistència als fàrmacs inhibidors de la TI anàlegs de nucleòsids

<u>Fàrmac</u>	<u>Codó</u>	<u>Aminoàcid original</u>	<u>Aminoàcid que el substitueix</u>
ZDV	41	Met(M)	Leu(L)
	67	Asp(D)	Asn(N)
	70	Lys(K)	Arg(R)
	210	Leu(L)	Trp(W)
	215	Thr(T)	Tyr(Y)/Phe(F)
	219	Lys(K)	Gln(Q)/Glu(E)
ddl	41	Met(M)	Leu(L)
	65	Lys(K)	Arg(R)
	67	Asp(D)	Asn(N)
	70	Lys(K)	Arg(R)
	74	Leu(L)	Val(V)
	75	Val(V)	Thr(T)

	184	Met(M)	Val(V)
	210	Leu(L)	Trp(W)
	215	Thr(T)	Tyr(Y)/Phe(F)
	219	Lys(K)	Gln(Q)/Glu(E)
ddC	41	Met(M)	Leu(L)
	65	Lys(K)	Arg(R)
	67	Asp(D)	Asn(N)
	69	Thr(T)	Asp(D)
	70	Lys(K)	Arg(R)
	74	Leu(L)	Val(V)
	184	Met(M)	Val(V)
	210	Leu(L)	Trp(W)
	215	Thr(T)	Tyr(Y)/Phe(F)
	219	Lys(K)	Gln(Q)/Glu(E)
d4T	41	Met(M)	Leu(L)
	67	Asp(D)	Asn(N)
	69	Thr(T)	Gly(G)
	70	Lys(K)	Arg(R)
	75	Val(V)	Thr(T)
	210	Leu(L)	Trp(W)
	215	Thr(T)	Tyr(Y)/Phe(F)
	219	Lys(K)	Gln(Q)/Glu(E)
3TC	44	Glu(E)	Asp(D)/Ala(A)
	65	Lys(K)	Arg(R)
	118	Tyr(Y)	Ile(I)
	184	Met(M)	Val(V)
Abacavir	41	Met(M)	Leu(L)
	65	Lys(K)	Arg(R)
	67	Asp(D)	Asn(N)
	70	Lys(K)	Arg(R)
	74	Leu(L)	Val(V)
	75	Val(V)	Thr(T)
	115	Tyr(Y)	Phe(F)
	184	Met(M)	Val(V)
	210	Leu(L)	Trp(W)
	215	Thr(T)	Tyr(Y)/Phe(F)
	219	Lys(K)	Gln(Q)/Glu(E)
Multi-R Complejo 151	62	Ala(A)	Val(V)
	75	Phe(F)	Ile(I)
	77	Phen(F)	Leu(L)
	116	Phe(F)	Tyr(Y)
	151	Gln(Q)	Met(M)
Multi-R Inserción 69	41	Met(M)	Leu(L)
	62	Ala(A)	Val(V)
	67	Asp(D)	Asn(N)
	69	Thr(T)	Ser(SSS)
	70	Lys(K)	Arg(R)
	210	Leu(L)	Trp(W)
	215	Thr(T)	Tyr(Y)/Phe(F)
	219	Lys(K)	Gln(Q)/Glu(E)
NAMs	41	Met(M)	Leu(L)
	67	Asp(D)	Asn(N)
	70	Lys(K)	Arg(R)
	210	Leu(L)	Trp(W)
	215	Thr(T)	Tyr(Y)/Phe(F)
	219	Lys(K)	Gln(Q)/Glu(E)

Principals canvis identificats en la TI del VIH-1 al desenvolupar resistència als fàrmacs inhibidors de la TI anàlegs de nucleòtids

<u>Fàrmac</u>	<u>Codó</u>	<u>Aminoàcid original</u>	<u>Aminoàcid que el substitueix</u>
Tenofovir	41	Met(M)	Leu(L)
	65	Lys(K)	Arg(R)
	67	Asp(D)	Asn(N)
	69	Thr(T)	Ser(SSS)
	70	Lys(K)	Arg(R)
	210	Leu(L)	Trp(W)
	215	Thr(T)	Tyr(Y)/Phe(F)
	219	Lys(K)	Gln(Q)/Glu(E)

Principals canvis identificats en la TI del VIH-1 al desenvolupar resistències als fàrmacs inhibidors no nucleòsids de la TI.

<u>Fàrmac</u>	<u>Codó</u>	<u>Aminoàcid original</u>	<u>Aminoàcid que el substitueix</u>
Nevirapina	100	Leu(L)	Ile(I)
	103	Lys(K)	Asn(N)
	106	Val(V)	Ala(A)
	108	Val(V)	Ile(I)
	181	Tyr(Y)	Cys(C)
	188	Tyr(Y)	Cys(C)
	190	Gly(G)	Ala(A)
	230	Met(M)	Leu(L)
	318	Tyr(Y)	Trp(W)
	Delavirdina	103	Lys(K)
181		Tyr(Y)	Cys(C)
236		Pro(P)	Leu(L)
Efavirenz	100	Leu(L)	Ile(I)
	103	Lys(K)	Asn(N)
	108	Val(V)	Ile(I)
	181	Tyr(Y)	Cys(C)
	188	Tyr(Y)	Cys(C)
	190	Gly(G)	Ala(A)
	225	Pro(P)	His(H)
	230	Met(M)	Leu(L)