

CRESIB  
Memòria  
2009



# CRESIB Memòria 2009



Hospital Clínic - Universitat de Barcelona

CRESIB Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona

• Òrgans de Govern.....	8
• Introducció.....	10
• Resum de l'any.....	12
• Avanç del Pla Estratègic 2010-2013.....	14
• Fets i xifres.....	16
• El CRESIB als mitjans.....	18
• Recerca	
<b>1 Malària.....</b>	<b>24</b>
1.1. Tecnologies per a la recerca en malària.....	27
- Comparació de dos mètodes per quantificar la densitat de <i>Plasmodium falciparum</i> en sang perifèrica humana .....	27
- OptiMalVac: Iniciativa per a l'Optimització de l'Avaluació dels Assaigs de Laboratori de la Vacuna de la Malària .....	28
1.2. Patofisiologia de la malària.....	29
- SEVMAL. Malària greu en infants de Manhiça: el rol de l'adherència de <i>Plasmodium falciparum</i> i les respostes immunitàries al paràsit .....	29
- PREGMAL: Caracterització del lligand de <i>Plasmodium falciparum</i> implicat en l'adherència a la placenta i el seu rol en el desenvolupament de la immunitat a la malària durant l'embaràs.....	31
- EPIC: Mecanismes fisiopatològics implicats en la infecció per malària placentària i el seu impacte en el desenvolupament del fetus.....	33
1.3. Immunologia de la malària .....	34
- Programa d'Immunopatologia de la Malària.....	34
- AgeMal: Exposició a <i>Plasmodium falciparum</i> i desenvolupament de la immunitat contra la malària en infants menors d'un any.....	36
- CYTOMAL: Estudi de marcadors d'immunitat i de susceptibilitat a la malària en individus exposats a la infecció per <i>Plasmodium falciparum</i> .....	39
- ExtMal039: Estudi dels marcadors immunitaris de fase sanguínia asexual associats amb la protecció prolongada en infants vacunats amb RTS,S/AS02A .....	40
- Mal055-Immuno: Estudi dels correlats immunitaris de protecció contra la malària després de la vacunació amb RTS,S/AS01E. Estudi immunològic integral d'un assaig de fase III doble cec, aleatoritzat, controlat i multicèntric.....	42
- TIMNET-Immuno: Efecte del tractament preventiu intermitent amb sulfadoxina-pirimetamina en dones moçambiqueses embarassades sobre l'adquisició d'immunitat natural a la malària en les mares i en els seus nadons.....	44
1.4. Avaluació de les intervencions: vacunes i fàrmacs.....	46
- Marcadors moleculars de la resistència de <i>Plasmodium falciparum</i> als fàrmacs en el context dels assaigs del tractament preventiu intermitent per a la malària en dones embarassades .....	46
- Avaluació de quatre combinacions basades en l'artemisina per tractar la malària no complicada en infants africans.....	47
- Mal055: Estudi de fase III, doble cec (d'observador cec), aleatoritzat, controlat i multicèntric per avaluar, en nadons i en infants, l'eficàcia del candidat a vacuna RTS,S/AS01E contra la malària causada per infecció de <i>Plasmodium falciparum</i> en diversos entorns de transmissió de la malària a l'Àfrica.....	48



1.5. De les eines a les polítiques.....	49
- Càrrega econòmica de la malària en nadons i infants ens els països de l'Àfrica subsahariana precursors en la introducció de la vacuna de la malària.....	49
- Comprendre la implementació i la recepció de la fumigació intradomiciliària amb insecticides d'acció residual a Manhiça, Moçambic.....	51
- MalERA: Agenda de Recerca per a l'Eradicació de la Malària.....	52
- iVAX: Planificació d'un Consorci Interdisciplinari de Recerca sobre <i>Plasmodium vivax</i> .....	53
1.6. El Consorci <i>Plasmodium vivax</i> .....	54
- Descripció de l'epidemiologia de la malària a Careiro (Amazones, Brasil).....	56
- Caracterització clínica de la malària greu per <i>Plasmodium vivax</i> a Bikaner (Índia) i a Manaus (Brasil).....	57
- Funció de les proteïnes Vir.....	57
- Descobriments d'antígens per trobar correlats de protecció clínica i immunitat naturalment adquirida en estudis longitudinals prospectius.....	60
- El rol de la melsa en l'expressió dels gens de <i>Plasmodium vivax</i> .....	61
- Estudis funcionals i estructurals de la melsa en el model de malària de rosegadors <i>Plasmodium yoelii-Balb/c</i> .....	63
1.7. El Consorci IPTi.....	65
- IPTi Immuno: Impacte del tractament preventiu intermitent en infants en el desenvolupament de la immunitat naturalment adquirida a Moçambic.....	66
- IPTi Acceptability: Acceptabilitat del tractament preventiu intermitent en infants (IPTi) per al control de la malària i de l'anèmia .....	68
- Grup de Treball sobre la Relació Cost-Efectivitat de l'IPTi (IPTi Cost-Effectiveness Working Group, CEWG) .....	70
1.8. La malària en l'embaràs: el Consorci MiP.....	72
- MiPPAD: Avaluació de fàrmacs antimalàrics alternatius a la sulfadoxina-pirimetamina (SP) per al tractament preventiu intermitent durant l'embaràs (IPTp) en el context de xarxes mosquiteres tractades amb insecticida.....	73
- ImmunoMiPPAD: El rol de la immunitat materna en l'evolució clínica de la malària en l'embaràs.....	75
- Avaluació econòmica dels fàrmacs alternatius preventius de la malària en l'embaràs (Eco_MiPPAD).....	76
- PregVax: Infecció per <i>Plasmodium vivax</i> durant l'embaràs.....	77
- MiPAnthro: Consorci Malària en l'Embaràs. Impacte en la salut pública. Component antropològic.....	78
<b>2 Patologia importada.....</b>	<b>82</b>
- Plataforma per a l'atenció integral de pacients amb la malaltia de Chagas a Cochabamba (Bolívia) i a Barcelona.....	83
- Caracterització i avaluació de l'estat protrombòtic en la malaltia de Chagas com a marcador predictiu de la recuperació després del tractament amb benznidazole.....	85
- DIGESCHA: Caracterització dels pacients amb malaltia de Chagas i implicació gastrointestinal en una zona endèmica (Cochabamba, Bolívia) i en una zona no endèmica (Barcelona, Espanya).....	86
<b>3 VIH/sida.....</b>	<b>90</b>
- ENIC: Avaluació de paràmetres immunològics i d'indicadors de salut durant el primer any de vida en infants seronegatius per al virus d'immunodeficiència humana (VIH) nascuts de mares seropositives per al VIH a Manhiça (Moçambic).....	91

- RITA: Avaluació de la reconstitució immunològica després d'haver iniciat el tractament antiretroviral de gran activitat (TARGA) a Manhiça (Moçambic).....	92
- Afrevacc: La xarxa afro-europea de desenvolupament de la vacuna del VIH.....	93
- GEMES: Grup espanyol d'estudi multicèntric de seroconvertors: Estudi del període d'incubació de la sida i de la supervivència a partir de la seroconversió al VIH en cohorts de seroconvertors.....	95
- El component social del programa de desenvolupament de microbicides.....	96
<b>4. Infeccions respiratòries agudes i altres malalties bacterianes invasives.....</b>	<b>100</b>
- IBI: Vigilància de les infeccions bacterianes invasives entre els ingressos pediàtrics a Manhiça, al Moçambic rural.....	101
- Epidemiologia molecular de la malaltia meningocòccica al llarg d'un període d'onze anys a Manhiça.....	102
- Etiologia, epidemiologia i presentació clínica de les infeccions respiratòries agudes en infants moçambiquesos menors de 5 anys.....	104
- Explorant l'ús de biomarcadors per al diagnòstic d'infeccions comunes a l'Àfrica.....	106
- Overlap: Estudi de vigilància per determinar el diagnòstic real i l'etiologia dels casos amb sospita clínica de pneumònia en infants ingressats a l'Hospital del Districte de Manhiça (Moçambic).....	107
- Mesurant l'efectivitat d'introduir la vacuna conjugada contra Hib en el programa rutinari d'immunització de Moçambic.....	108
<b>5. Malalties diarreïques.....</b>	<b>112</b>
- Rellevància i caracterització epidemiològico-molecular de l' <i>Escherichia coli</i> enteroagregativa com a causa de diarrea en infants menors de 5 anys.....	113
- GEMS: Malalties diarreïques en nadons i en infants en els països en vies de desenvolupament (Global Enteric Multi-Center Study).....	114
- Millora de les infraestructures a la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) per poder emprendre estudis integrals sobre malalties diarreïques.....	115
- Gastroenteritis per <i>rotavirus</i> comunitària i adquirida als hospitals a Catalunya, Espanya. Anàlisi de la càrrega de la malaltia (període 2003-2008).....	116
<b>6. Altres projectes de recerca.....</b>	<b>119</b>
- MorMat. Mortalitat materna a l'Àfrica subsahariana: contribució de la infecció per VIH i la malària.....	120
- Etiologia de l'anèmia en infants en una zona rural de Moçambic endèmica de la malària.....	121
- EPSIMA: Quantificació de l'exposició prenatal i postnatal a insecticides i els seus efectes sobre la salut de l'infant en una zona rural del sud de Moçambic.....	122
- Avaluació de la persistència del virus de la vacuna de la febre groga a l'orina.....	124

- Seguretat i immunogenicitat de la vacuna contra la febre groga en viatgers amb infecció asimptomàtica pel virus d'immunodeficiència humana.....	124
- Estudi sobre la utilització dels serveis i sobre l'avaluació econòmica de la grip A (H1N1) 2009.....	125
- PRISMA: Reflectint les diversitats positives de les prioritats europees per a la recerca i el mesurament en l'atenció al final de la vida.....	127
<b>7 Integració de nous equips de recerca.....</b>	<b>129</b>
<b>8 Serveis de suport a la recerca.....</b>	<b>135</b>
- Unitat de Bioestadística.....	136
- Gestió de laboratoris.....	137
- Oficina de Cooperació Internacional.....	137
<b>• Educació i formació.....</b>	<b>138</b>
<b>• Cooperació internacional.....</b>	<b>144</b>
<b>• Publicacions.....</b>	<b>146</b>
<b>• Personal.....</b>	<b>154</b>
<b>• Finançadors.....</b>	<b>160</b>

## 1. PATRONAT

### Presidenta

**Marina Geli Fàbrega**  
Consellera de Salut  
Departament de Salut  
Generalitat de Catalunya

### Vicepresident primer

**Josep Huguet Biosca**  
Conseller d'Innovació, Universitats  
i Empresa  
Departament d'Innovació, Universitats  
i Empresa  
Generalitat de Catalunya

### Vicepresident segon

**Dídac Ramírez Sarrió**  
Rector  
Universitat de Barcelona

### Vicepresident tercer

**Raimon Belenes Juárez**  
Director general  
Hospital Clínic de Barcelona

**Ramon Moreno Amich**  
President de la Junta de govern  
IDIBAPS  
Director general de Recerca.  
Departament d'Innovació, Universitats  
i Empresa  
Generalitat de Catalunya

### Membres nomenats:

**Antoni Plasència Taradach**  
Director general de Salut Pública  
Departament de Salut  
Generalitat de Catalunya

**Bianca Palmada Fèlez**  
Comissionada per a Universitats i Recerca  
Departament d'Innovació, Universitats i  
Empresa  
Generalitat de Catalunya

### Membres associats:

**Pere Mir Puig**  
President  
Fundació CELLEX

## 2. JUNTA DE GOVERN

### President

**Antoni Plasència Taradach**  
Director general de Salut Pública  
Departament de Salut  
Generalitat de Catalunya

**Ramon Moreno Amich**  
President de la Junta de govern  
IDIBAPS  
Director general de Recerca.  
Departament d'Innovació, Universitats  
i Empresa  
Generalitat de Catalunya

**Josep Maria Piqué Badia**  
Director mèdic  
Hospital Clínic de Barcelona

**Ramon Gomis de Barbarà**  
Director de Recerca (IDIBAPS)  
Hospital Clínic de Barcelona

**Jordi Alberch Vié**  
Vicerector de Recerca  
Universitat de Barcelona

**Miquel Gómez Clarès**  
Secretari d'Estratègia i Coordinació  
Departament de Salut  
Generalitat de Catalunya

**Jordi Segarra Pijuán**  
Fundació CELLEX

### Secretaria

**Gemma Capdevila Ponce**  
Advocada de la Generalitat  
Departament de Salut  
Generalitat de Catalunya





### 3. COMITÈ ASSESSOR CIENTÍFIC I TÈCNIC (STAC)

**Dr. José Alcamí**

Cap de la Unitat d'Immunopatologia de la Sida  
Centro Nacional de Microbiología  
Instituto de Salud Carlos III  
Madrid (Espanya)

**Dr. Manuel Corachán**

Excap de Medicina Tropical  
Hospital Clínic de Barcelona  
Barcelona (Espanya)

**Dr. Mariano Esteban**

Director  
Centro Nacional de Biotecnología  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)  
Madrid (Espanya)

**Dr. Maria C. Freire**

Presidenta  
Lasker Foundation  
Nova York (EUA)

**Dr. Federico Gómez de las Heras**

VP Director  
Diseases of the Developing World  
Drug Discovery  
GlaxoSmithKline  
Tres Cantos, Madrid (Espanya)

**Dra. Marie-Paule Kieny**

Directora  
Initiative for Vaccine Research  
Organització Mundial de la Salut  
Ginebra (Suïssa)

**Dr. Vicente Larraga**

Director  
Centro de Investigaciones Biológicas  
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)  
Madrid (Espanya)

**Prof. Myron M. Levine**

*Grollman Distinguished Professor*  
i director  
Center for Vaccine Development  
School of Medicine, University of Maryland  
Baltimore (EUA)

**Prof. David Mabey**

Catedràtic de Malalties Transmissibles  
Clinical Research Unit  
London School of Hygiene & Tropical Medicine  
Londres (Regne Unit)

**Dr. José Nájera**

Exdirector del Programa de Malalties Tropicals  
(Programa de la Malària)  
Organització Mundial de la Salut  
Ginebra (Suïssa)

**Dra. Regina Rabinovich**

Directora de Malalties Infeccioses  
Global Health Program  
Bill & Melinda Gates Foundation  
Seattle (EUA)

**Prof. Marcel Tanner**

Catedràtic i director  
Swiss Tropical and Public Health Institute  
Basilea (Suïssa)

### 4. COMITÉ DE DIRECCIÓ

- Director:  
**Prof. Dr. Pedro L. Alonso Fernández**
- Directora tècnica:  
**Prof. Dra. Núria Casamitjana Badia**
- Director econòmic i financer:  
**Sr. Joan Vives Tomàs**

## Introducció

# El 2009 va ser un any de creixement i de consolidació per al Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona (CRESIB)



El Centre es va crear i va començar a prendre forma l'any 2006, i s'ha anat desenvolupant en el decurs dels darrers tres anys i mig. Gràcies al seu enfocament responsable i innovador, actualment el CRESIB ha esdevingut per mèrit propi un dels actors més importants en l'àmbit de la salut global a escala local, nacional i mundial.

Malgrat la crisi econòmica internacional, durant l'any 2009 el nostre centre va créixer en tots els sentits. Vam ampliar els nostres àmbits i els nostres programes de recerca i vam consolidar les línies existents, com ara els estudis sobre el *Plasmodium vivax* i el desenvolupament de la fase III de la vacuna contra la malària, que, un cop finalitzada, s'enviarà a l'Agència Europea del Medicament perquè la registri. Vam dedicar més recursos a la recerca i el desenvolupament en l'àmbit de la salut materna i infantil. També vam completar el projecte MalERA –una iniciativa que va aplegar més de dos-cents investigadors



capdavanters de 36 països especialitzats en la malària i altres malalties, amb l'objectiu de desenvolupar una agenda de recerca per eradicar la malària al món.

L'any 2009 vam contractar nou personal, vam reforçar els nostres ja estrets lligams amb les plataformes de Moçambic, el Marroc i Bolívia, i vam establir partenariats amb nous centres de recerca tant d'Espanya com de l'estranger. El procés de creació i d'implementació de la Fundació Manhiça –una referència en la gestió de centres de recerca amb base al continent africà– va rebre un suport especial per part del CRESIB durant tot l'any.

La nostra producció científica també va créixer. Vam incrementar el nombre de publicacions i vam invertir en més programes de formació. El coneixement generat pel CRESIB ens ha permès posicionar-nos com un dels assessors i consultors clau en qüestions de salut global tant a Espanya com en l'àmbit internacional.

Tot això ha estat possible perquè tenim més socis i més finançadors amb la capacitat d'obtenir finançament, la qual cosa ens ha permès incrementar el nostre pressupost.

Els treballs preliminars i el disseny conceptual de l'Institut de Salut Global de Barcelona (ISGlobal), del qual el CRESIB formarà part a curt termini, també es van dur a terme durant el 2009.

Finalment, m'agradaria destacar una de les fites més importants del 2009: el Pla Estratègic 2010-2013 del CRESIB, dissenyat per impulsar el nostre centre i per acostar-nos més als objectius que emanen de la nostra missió: millorar la salut global mitjançant la recerca i la formació, per tal de contribuir al desenvolupament de les poblacions més desafavorides.

**Pedro L. Alonso**  
Director

## Un dels assoliments més destacables del 2009 ha estat el desenvolupament del Pla Estratègic 2010-2013 del CRESIB



Durant l'any 2009, a més de les activitats de recerca, formació i cooperació que es detallen en aquesta memòria, hi ha hagut tres accions destacables que han marcat l'activitat del Centre: l'elaboració del seu Pla Estratègic 2010-2013, la negociació del contracte programa i la promoció del nou Institut de Salut Global de Barcelona (ISGlobal).

Després d'una etapa inicial de desenvolupament de les activitats científiques, d'acord a un programa de recerca inicial molt lineal i fonamentat en el que es feia en el moment de la seva creació, el CRESIB ha assolit la maduresa suficient per desenvolupar, en el marc del seu Pla Estratègic, un nou pla de recerca que reflecteixi millor la nostra missió i l'esperit de multidisciplinarietat i traslacionalitat que ens caracteritza. A diferència d'altres centres de recerca, per a nosaltres és fonamental l'aproximació als problemes de salut des d'una perspectiva multidisciplinària i amb l'objectiu final de que els resultats de la nostra recerca tinguin un impacte mesurable en les polítiques de salut i en la salut de les poblacions menys afavorides, que són les que més en pateixen les conseqüències. És per això, que la nostra activitat científica es desenvolupa en equips en els quals participen investigadors de disciplines i visions diferents i que el nostre treball de camp sempre s'emmarca en les prioritats de les poblacions i dels països en els quals treballem. El sistema de treball en el desenvolupament del Pla Estratègic ha estat participatiu i consensuat i ha resultat en un procés d'aprenentatge i coneixement

del nostre Centre i les seves activitats per a tots nosaltres. Des d'aquestes paraules vull agrair les idees, el treball i el temps que tots hi heu dedicat. Finalment tenim una proposta per ser presentada als nostres òrgans de govern (Junta de Govern i Patronat) i al *Scientific and Technical Advisory Committee* (STAC) que ens han acompanyat amb el seu assessorament al llarg del procés.

En el Pla Estratègic 2010-2013 hem començat per redefinir la nostra missió: *millorar la salut global a través de la recerca i la formació*, i respondre millor així a allò que som i volem ser. El resultat del pla de recerca, recollit al Pla Estratègic i al qual s'adaptaran les nostres memòries anuals a partir del proper any, es concreta en una estructura matricial amb àrees i programes que s'entrecreuen i que reflecteixen la realitat de la nostra activitat de recerca. Les àrees responen a disciplines focalitzades en sistemes de salut o problemes de salut rellevants per a grups de poblacions, en canvi els programes es concreten en malalties o grups de malalties ben definides. A partir d'aquest plantejament inicial es desenvolupen totes les activitats de recerca i tots els recursos necessaris per desenvolupar-les.

El nou Pla Estratègic vol ser un document viu i dinàmic que respongui i s'adapti contínuament a les necessitats i condicions de l'entorn. A partir d'ara aquest pla s'haurà de concretar en plans d'acció anuals.

Durant aquest any també hem treballat, conjuntament amb el Departament de Sa-



lut i el Departament d'Innovació, Universitats i Empresa, en les bases del Contracte Programa pels propers quatre anys (2010-2013) i que ha de garantir el suport econòmic a les línies d'actuació desenvolupades en el Pla Estratègic i permetre assolir la missió del CRESIB. Aquest contracte està en fase de negociació amb els esmentats departaments de la Generalitat de Catalunya, i s'espera sigui aprovat durant el primer semestre de 2010.

L'activitat científica desenvolupada pel CRESIB ha anat acompanyada d'una important tasca de formació de personal investigador i especialistes en salut internacional que es concreta en programes de màster i doctorat; a més de seminaris, tallers i conferències sobre els temes d'investigació que desenvolupa i són d'interès del centre. En aquests programes és de destacar la participació d'estudiants i investigadors o especialistes de tots aquells centres i països amb els que CRESIB col·labora, especialment investigadors en formació de Moçambic i Marroc.

L'experiència de CRESIB en l'àmbit de la investigació, també ha anat associada a activitats de cooperació en l'àmbit sanitari i de formació de professionals de la salut en aquells països en els que es desenvolupen les activitats de recerca i formació, principalment Moçambic, Marroc i Bolívia.

Així mateix, l'any 2009 ha iniciat la seva tasca la nova Unitat de Polítiques de Salut que s'ha concretat majoritàriament en el

desenvolupament d'activitats d'*advocacy* en salut global i de suport i assessorament en el desenvolupament de nous projectes.

Finalment, i conjuntament amb Fundació la Caixa, CRESIB ha promogut i ha participat en el procés de consultoria i desenvolupament del concepte del Institut de Salut Global de Barcelona (ISGlobal) que hauria de culminar en la seva constitució a inicis de l'any vinent. El nou institut vol aprofitar el fet que la salut global és present en les agendes polítiques internacionals i alhora l'experiència i potencial existent a Barcelona en aquest camp per desenvolupar la cadena de valor de generació, gestió, transmissió i aplicació del coneixement en salut global. ISGlobal estarà organitzat en quatre àrees: recerca, que continuarà en el marc de CRESIB; formació; un laboratori d'idees, anàlisi i prospectiva; i consultoria/assessoria; amb l'objectiu de crear sinèrgies entre totes elles.

Abans d'acabar voldria indicar que durant l'any 2009, malgrat el context econòmic general, els ingressos per l'activitat de Salut Internacional han crescut un 28% respecte a l'exercici anterior, increment que ha permès millorar l'estructura de suport a la recerca i guanyar en eficiència i competitivitat.

Tot això no hauria estat possible sense la dedicació i entusiasme de tots els que treballen a CRESIB.

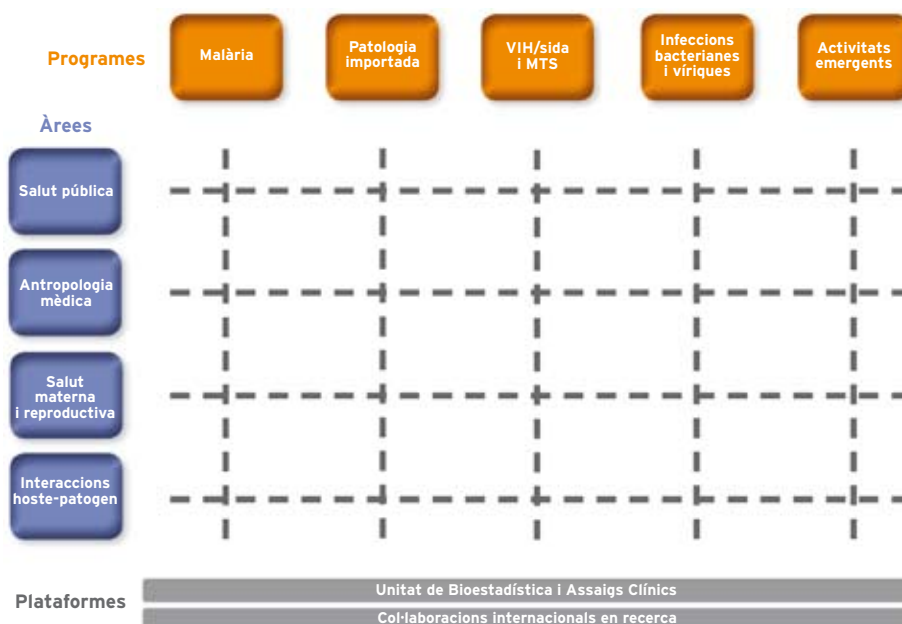
**Núria Casamitjana**  
Directora tècnica

## Avanç del Pla Estratègic 2010-2013

Quatre anys després de la seva creació, el Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona (CRESIB, Hospital Clínic-Universitat de Barcelona) proposa un nou model organitzatiu que reflecteix millor el caràcter multidisciplinari i transversal de la seva recerca i que contribueix a un millor assoliment de la seva missió: **Millorar**

### **la salut global a través de la recerca i la formació.**

El CRESIB s'ha reorganitzat i ha adoptat una organització matricial per tal de maximitzar la interacció entre els investigadors i de poder coordinar i promoure millor una recerca multidisciplinària, translacional i transversal, tal com mostra la figura següent:



Nova organització matricial científica del CRESIB

#### **Aquesta matriu conté:**

**Les àrees** que se centren en els sistemes de salut o en els problemes de salut dels grups de població rellevants:

- Salut pública (efectivitat i seguretat de les intervencions preventives)
- Antropologia mèdica
- Salut materna i reproductiva
- Interaccions hoste-patogen

**Els programes** que se centren en malalties o grups de malalties concrets:

- Malària
- Patologia importada

- VIH/sida i malalties de transmissió sexual (MTS)
- Infeccions bacterianes i víriques
- Activitats emergents

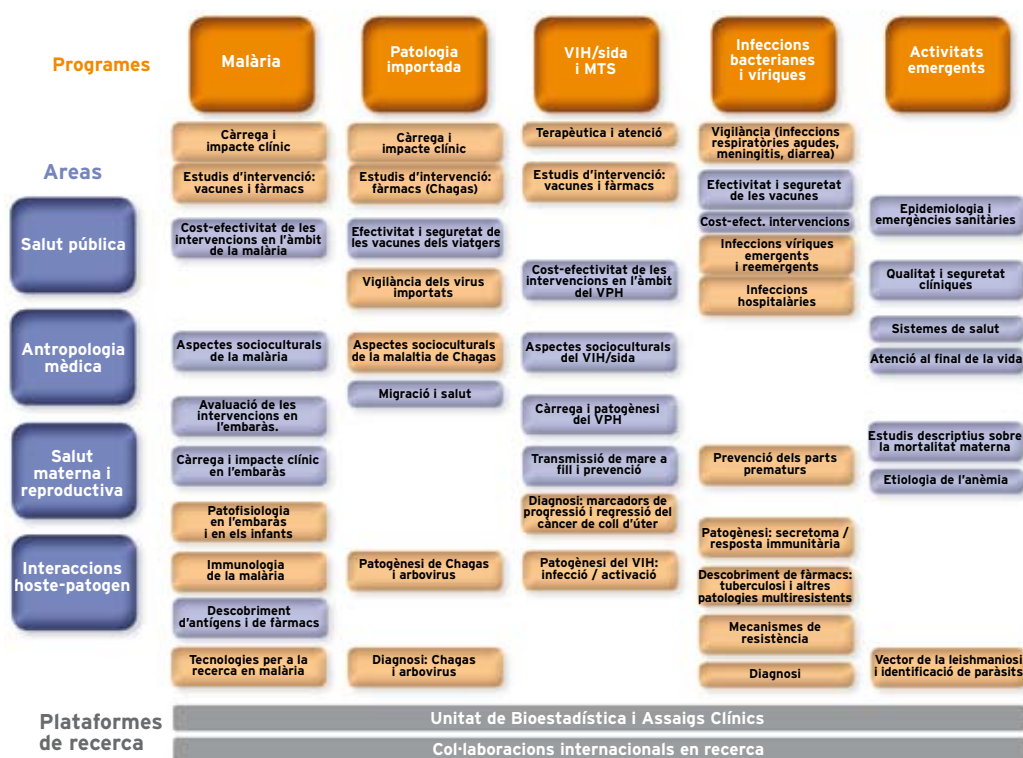
**Les plataformes** proporcionen serveis específics de suport a la recerca i poden dur a terme la seva pròpia recerca (de caràcter metodològic):

- Unitat de Bioestadística i Assaigs Clínics
- Col·laboracions internacionals en recerca



Concretament, cada programa o àrea de recerca té les seves pròpies línies de recerca, que poden incloure investigadors de diferents disciplines, tal com es descriu en la figura següent, en la qual el color indica on es troba l'investigador principal.

S'hi ha afegit l'apartat **"Activitats emergents"** per poder-hi incloure els projectes o les línies que no són transversals i que encara no tenen prou recorregut perquè es puguin considerar un programa o una àrea.



Línies de recerca del CRESIB per programes i àrees

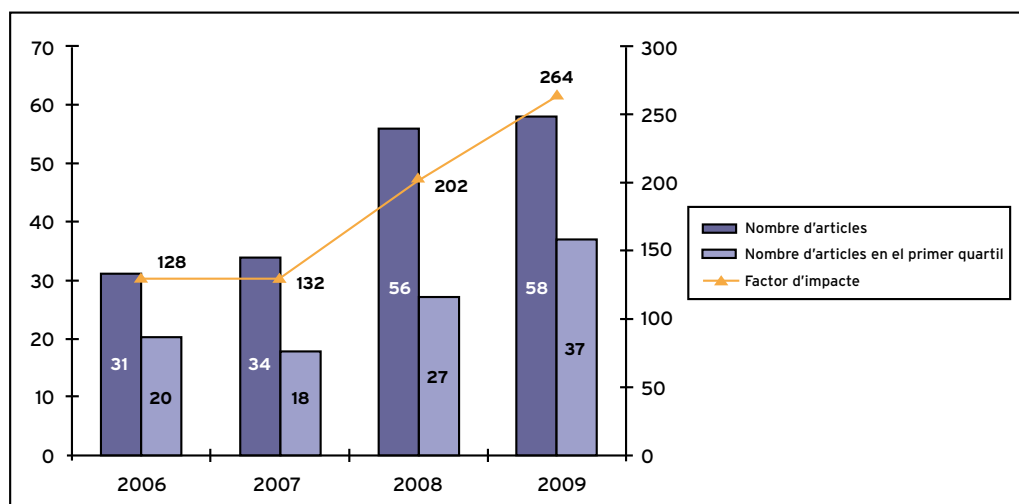
**Amb l'aplicació d'aquest pla estratègic, el CRESIB vol tenir un rol fonamental en l'assoliment dels reptes de salut pública següents:**

- En col·laboració amb els seus socis, registrar la vacuna de la malària RTS,S.
- Establir un programa de control de la malaltia de Chagas a Catalunya.
- Aprovar noves estratègies de prevenció i tractament per prevenir la malària entre les dones embarassades.

- Millorar les estratègies de control de les malalties víriques emergents a Catalunya.
- Crear una nova oferta educativa per fer front als principals problemes de salut global.
- Crear un nou Institut de Salut Global a Barcelona.

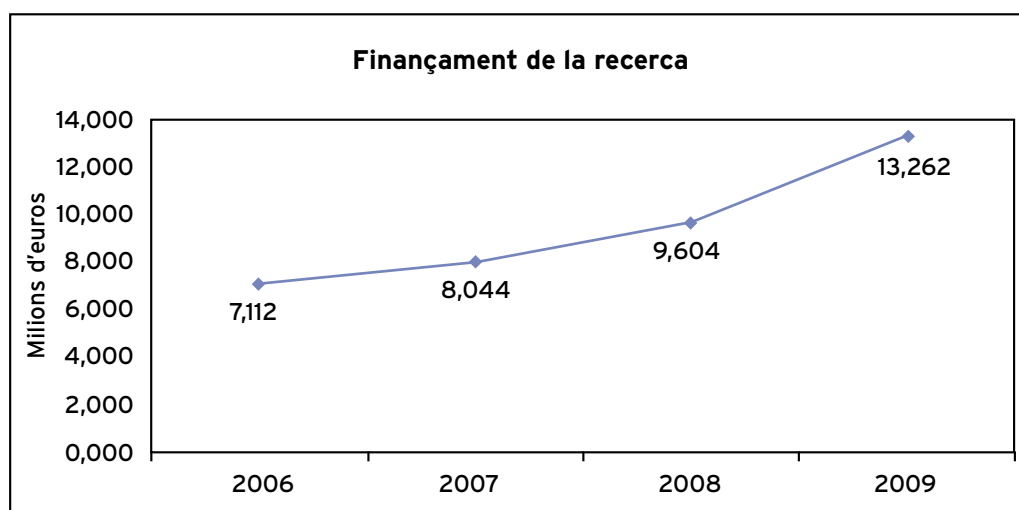
## Fets i xifres

### Publicacions del CRESIB



Nombre d'articles, factor d'impacte i articles en el primer quartil d'especialitat publicats pels investigadors del CRESIB des de la seva fundació.

### Finançament de la recerca

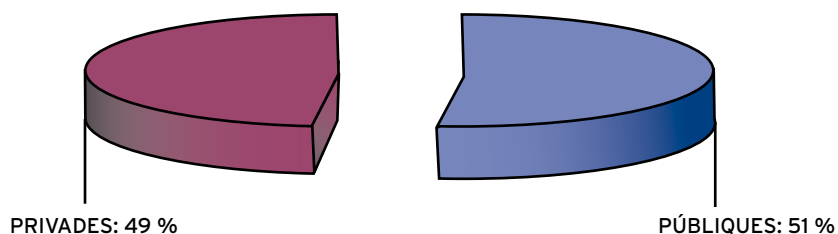


Evolució del pressupost anual executat del CRESIB des de la seva fundació. El Centre es finança amb fons de recerca internacionals (fons competitiu i estructurals) concedits al CRESIB, a les seves institucions fundacionals (Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona) i a la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (FCRB), que actua com a organització responsable de la gestió d'aquests fons.



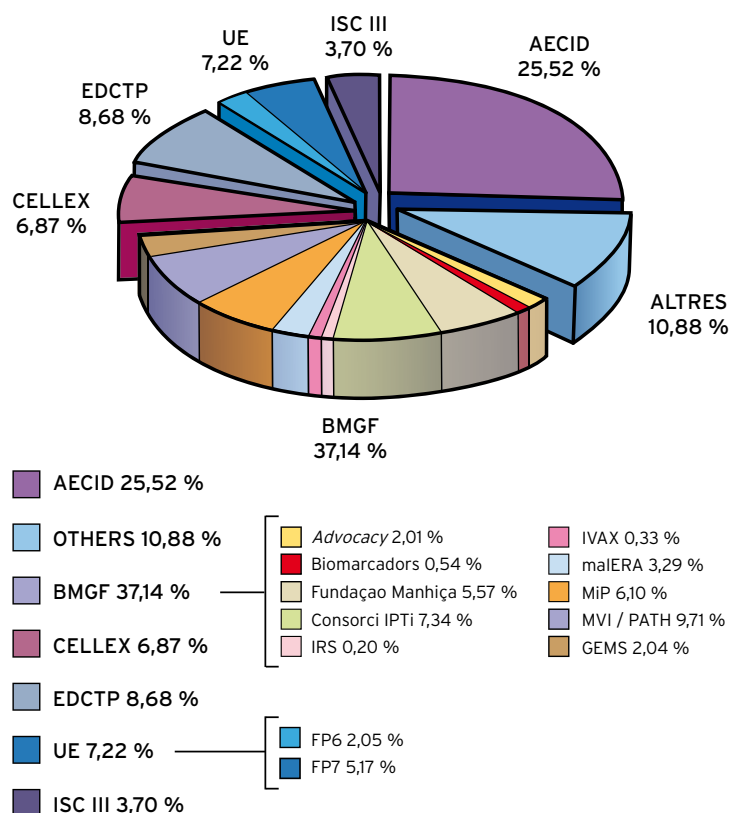


## Fonts de finançament



Fonts de finançament (públiques o privades) dels fons i ajuts per a projectes actius l'any 2009.

## Principals finançadors



Principals finançadors del CRESIB, tenint en compte els fons i els ajuts a projectes actius l'any 2009. Com en la figura 2, s'hi inclouen els fons de recerca internacionals concedits al CRESIB, a les seves institucions fundacionals (Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona) i a la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (FCRB). (AECID, Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo; BMGF, Bill & Melinda Gates Foundation; EDCTP, European and Developing Countries Clinical Trials Partnership; UE, Unió Europea; ISCIII, Instituto de Salud Carlos III; IPTi consortium, Intermittent Preventive Treatment in infants consortium; IRS, Indoor Residual Spraying; IVAX, Interdisciplinary *P. vivax* Research Consortium Planning Grant; malERA, malaria Eradication Research Agenda; MiP, Malaria in Pregnancy Consortium; MVI/PATH, Malaria Vaccine Initiative/Programme for Appropriate Technology in Health; GEMS, Global Enteric Multi-Centre Study; FP6/7, Programa Marc 6/7).

## El CRESIB als mitjans

### El CRESIB organitza el cinquè taller sobre la malaltia de Chagas: "Transmissió vectorial i complicacions neurològiques"



El Dr. Gascon (CRESIB) durant el taller sobre la malaltia de Chagas

Com en edicions anteriors, al febrer del 2009 el CRESIB va organitzar el cinquè taller sobre la malaltia de Chagas a Barcelona sota el títol de "Transmissió vectorial i complicacions neurològiques", amb el suport de la Fundación Mundo Sano. Aquest esdeveniment va ser coordinat per l'investigador i especialista en la malaltia de Chagas Dr. Joaquim Gascon (CRESIB, Hospital Clínic - Universitat de Barcelona), en el marc del programa de formació del Centre. Hi van assistir experts internacionals en recerca, entre els quals el Dr. Faustino Torrico, de la Universidad Mayor de San Simón de Cochabamba, a Bolívia, i el Dr. Jean Jannin, de l'Organització Mundial de la Salut, amb seu a Ginebra.

Al final d'aquesta reunió es va redactar un document de consens iniciat pel grup de treball sobre la malaltia de Chagas de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMETS) i el CRESIB (HC-UB), per a la seva publicació a *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, la revista oficial de la societat espanyola del mateix nom. En aquest document s'aborda la diagnosi, la gestió i el tractament de les manifestacions neurològiques i de les complicacions en els pacients infectats per *Trypanosoma cruzi* a Espanya.

### El CRESIB participa en l'exposició "Malària" a Madrid i a Barcelona

El CRESIB (HC-UB) va participar en el disseny, l'organització i la realització de l'exposició sobre la malària liderada per la Biblioteca Nacional de España amb el suport de Cruz Roja Española i de Caja-Madrid. L'objectiu d'aquesta exposició era donar suport a la lluita contra la malària tot conscienciant la societat sobre aquest problema en el món d'avui, sobre la càrrega que representa i sobre les repercussions econòmiques que en pateixen els països on la malaltia està generalitzada. L'exposició va tenir lloc de març a juny del 2009 a la Biblioteca Nacional de España de Madrid, i d'octubre del 2009 a juny del 2010 a CajaMadrid de Barcelona.



(D'esquerra a dreta) Carmen Contreras, presidenta de l'Obra Social Caja Madrid; Milagros del Corral, directora de la Biblioteca Nacional de España; Bernat Soria, ministre espanyol de Sanitat; Juan Manuel Suárez del Toro, president de Creu Roja, i Pedro L. Alonso, director del CRESIB

L'exposició "Malària" era un viatge en el temps que il·lustrava la intensa batalla lliurada contra aquesta malaltia al llarg de la història, en la qual Espanya ha tingut un rol destacat. Estava organitzada per ordre cronològic des de les primeres teories hipocràtiques fins als temps recents, incloent-hi algunes fites històriques fonamentals: els primers conceptes de "febres intermitents" i el seu tractament; la utilització de la quina i l'aïllament de la quina; la descoberta dels agents paràsit/vector causants de la malaltia i dels seus cicles vitals; les estratègies de la batalla des del començament del segle XX; les campanyes contra la malària dutes a terme a Espanya, i l'evolució de la malaltia en els temps recents.



## El CRESIB col·labora en el programa de formació en ciències de la salut amb la Universidade Eduardo Mondlane de Moçambic



Un grup de doctors moçambiquesos, tots ells professors a la Universidade Eduardo Mondlane (Moçambic), durant una reunió amb el Dr. Xavier Carné (Hospital Clínic de Barcelona)

Aquest innovador programa de formació anomenat "Desenvolupament de competències i reforç de les capacitats acadèmiques a la Facultat de Medicina de la Universidade Eduardo Mondlane" es va posar en marxa al gener del 2008 sota la coordinació de la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, amb el suport de la Fundació Obra Social "la Caixa" de Barcelona i la participació del Centro de Investigação em Saúde de Manhica (Moçambic), del CRESIB (HC-UB) i de la Universitat de Barcelona.

El principal objectiu d'aquest programa, que implica la col·laboració en l'àmbit de les ciències de la salut entre la Universidade Eduardo Mondlane i la Universitat de Barcelona, és capacitar i qualificar els professors universitaris perquè millorin les seves capacitats docents i de recerca i els processos d'aprenentatge amb vista a crear un grup de professionals de la salut altament qualificats en el futur. Per assolir aquest objectiu, i com a part de les diferents activitats desenvolupades en el context d'aquest projecte, al maig del 2009 un grup de doctors moçambiquesos participants en aquest programa –tots ells professors a la Universidade Eduardo Mondlane de Moçambic– van visitar l'Hospital Clínic de Barcelona, el seu Departament de Farmacologia i el CRESIB per tal de rebre formació especialitzada en metodologia docent i en l'ús de tecnologies aplicables a la biomedicina i a la recerca. Després d'aquest programa de

formació de formadors, els docents transmetran la seva expertesa als seus estudiants a la universitat.

## La taxa de nadons infectats amb la malaltia de Chagas augmenta en la població immigrant

Experts científics dirigits pel Dr. Joaquim Gascon (CRESIB, HC-UB) van treballar conjuntament amb el Dr. Oriol Coll, cap del Servei de Medicina Maternofetal de l'Hospital Clínic de Barcelona; el Grup de Parasitologia de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, dirigit per la Dra. Montserrat Portús, i investigadors de l'Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona dirigits per la Dra. Victoria Fumadó per estudiar la transmissió de mares a fills de la malaltia de Chagas.



(D'esquerra a dreta) Victoria Fumadó, Joaquim Gascon, Oriol Coll i Montserrat Gállego (que hi va assistir en representació de Montserrat Portús)

Els resultats de l'estudi dut a terme per aquest grup d'investigadors, publicats a *Clinical Infectious Diseases* (Clin Infect Dis 2009 Jun 15; 48(12):1736-40), van mostrar que el 3,4% de les dones llatinoamericanes que van donar a llum a Barcelona estaven infectades amb la malaltia de Chagas i que la taxa de transmissió als nounats havia augmentat fins al 7,3% a Catalunya. Els programes de cribratge de les dones embarassades han fomentat la detecció precoç d'infants infectats i han permès administrar els tractaments de manera més efectiva. Això és especialment important perquè els tractaments farmacològics tenen una gran efectivitat (pròxima al 100%) en els nounats i impedeixen que els infants infectats desenvolupin complicacions relacionades amb la malaltia de Chagas en l'edat adulta.

### La plataforma de Chagas: un projecte col·laboratiu entre Barcelona i Bolívia



Faustino Torrico, el primer per la dreta, i Joaquim Gascon, quart per la dreta, durant la cerimònia inaugural de la Plataforma d'Atenció Integral al Pacient Adult amb Malaltia de Chagas de Cochabamba (Bolívia)

La Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica i el CRESIB (HC-UB) van promoure la creació d'un nou centre per a l'atenció especialitzada d'adults amb malaltia de Chagas a Cochabamba, Bolívia, amb el suport de l'Agència Catalana per al Desenvolupament i la Cooperació i de l'Agència Espanyola de Cooperación Internacional para el Desarrollo. El Dr. Joaquim Gascon, cap del Servei de Medicina Tropical de l'Hospital Clínic de Barcelona i professor investigador del CRESIB, i el Dr. Faustino Torrico, catedràtic de la Universidad Mayor de San Simón de Cochabamba, Bolívia –tots dos experts en la malaltia de Chagas– han dirigit la creació d'aquest centre, inaugurat al juliol del 2009 i que s'inscriu en les directrius del Pla Nacional de Control de Chagas dictades pel Ministeri de Salut bolivià

L'objectiu d'aquest projecte és compartir un model de gestió similar al de la clínica de la malaltia de Chagas de l'Hospital Clínic de Barcelona i promoure projectes de recerca que comparteixin grups de treball per tal d'avançar en el camp de la recerca biomèdica i d'optimitzar la diagnosi i el tractament d'aquesta condició. El 2009 el centre bolivià tenia tres clíniques, una farmàcia, un laboratori i una sala amb equi-

pament bàsic per a l'avaluació clínica i el control de la infecció de Chagas, com ara electrocardiògrafs i ecocardiògrafs.

### MalERA (Malaria Eradication Agenda) va llançar la seva pàgina web per promoure la participació de la comunitat implicada en el procés de control de la malària

Al maig del 2009 la Malaria Eradication Research Agenda (malERA), una iniciativa consultiva l'objectiu de la qual és identificar els actuals buits de coneixement i les noves eines que es necessiten per poder eradicar la malària, va llançar la seva pàgina web Stakeholders' Commons (<http://malera.tropika.net>), amb l'objectiu d'aplegar aportacions i idees innovadores de científics i implementadors per poder definir una agenda de R+D sobre la malària amb vista a assolir l'objectiu a llarg termini d'eradicar aquesta malaltia.



Reunió de joves investigadors de MalERA a Boston, 8 i 9 d'octubre del 2009

MalERA és una continuació natural del Global Malaria Action Plan, iniciat al setembre del 2008 per la Roll Back Malaria Initiative. Aquest pla consistia en un procés consultiu que culminarà en la publicació d'un llibre blanc en què es proposarà de quina manera l'actual R+D sobre la malària hauria de canviar amb l'objectiu d'assolir l'eradicació global de la malària. L'agenda es desenvoluparà a partir dels resultats de set grups consultius que van treballar des de mitjan 2008 fins al 2009, i se centrarà en diversos sectors disci-



plinaris del control de la malària. Alhora, també s'inspirarà en les aportacions rebudes a través del lloc web, que ha estat desenvolupat en col·laboració amb TropiKA.

El lloc web inclou resums de les reunions i documents de fons per a la seva anàlisi. Es va encoratjar la comunitat de la malària a visitar la pàgina web de malERA, a participar en el procés i a respondre a les preguntes clau de les reunions consultives.

### **Investigadors del CRESIB i del CISM van publicar els resultats d'un assaig clínic que demostra la seguretat i l'efectivitat a llarg termini del candidat a vacuna contra la malària RTS,S/AS02A en infants moçambiquesos**



Jahit Sacarlal –al mig– conversant amb dos treballadors més del Centro de Investigaçao em Saude de Manhica (CISM)

A l'agost del 2009, gairebé coincidint amb el llançament de l'assaig de fase III amb el candidat a vacuna contra la malària RTS,S/AS02A de GlaxoSmithKline Biologicals, els resultats d'un estudi publicat al *Journal of Infectious Diseases* aportaven noves dades sobre la durada de l'efectivitat d'aquest candidat a vacuna en infants.

El Dr. Pedro Alonso, director del CRESIB, que dirigeix el desenvolupament clínic d'aquesta vacuna, i el primer autor de l'estudi, el Dr. Jahit Sacarlal, investigador al Centro de Investigaçao em Saude de Manhica (CISM), a Moçambic, van publicar els resultats d'un assaig clínic

dut a terme en més de 2.000 infants moçambiquesos d'entre 1 i 4 anys. Segons aquests resultats, la vacuna continua sent segura i efectiva durant un període d'almenys 45 mesos, i en conjunt redueix un 30% els episodis de malària clínica i un 38% els casos greus. Aquests resultats reforcen la idea que, si se'n completa amb èxit el desenvolupament clínic, aquesta vacuna podria ser útil en la prevenció de la malària, especialment en els infants africans.

### **S'inicia l'assaig de fase III de la vacuna contra la malària-assaig final de l'RTS,S**



Eusebio Macete, director del CISM (Moçambic), conversant amb un grup de mares moçambiqueses participants en l'assaig clínic de fase III de la vacuna contra la malària

L'assaig de fase III del candidat a vacuna contra la malària clínicament més avançat es va iniciar el 26 de maig del 2009 amb inoculacions administrades al Bagamoyo Research and Training Centre de l'Ifakara Health Institute de Tanzània, un dels onze centres d'assaig que participen en aquest estudi multicèntric. En els mesos següents es va iniciar l'assaig en set països més de l'Àfrica subsahariana, entre ells Moçambic, amb l'objectiu d'assolir la xifra de 16.000 infants i nadons participants.

L'RTS,S de GlaxoSmithKline Biologicals és la primera vacuna contra la malària que demostra tenir una seguretat prometedora i una eficàcia considerable que justifiquen els assaigs de fase III, i el 2009 és el principal candidat en l'esforç de desenvolupar una vacuna contra la malària.



L'assaig de fase III està dissenyat en la seva totalitat per demostrar com es comporta la vacuna en un gran grup d'infants i nadons en diferents entorns de transmissió d'una àmplia regió geogràfica. Si s'obtenen les autoritzacions normatives necessàries i les autoritats sanitàries públiques, tant internacionals com dels països africans, en recomanen la utilització, l'RTS,S es podria introduir l'any 2012 com a vacuna antimalàrica per als infants d'entre 5 i 17 mesos d'edat.

### **El Tractament Preventiu Intermitent en infants (IPTi) va reduir un 30% la incidència de la malària clínica en el primer any de vida**



(D'esquerra a dreta) Clara Menéndez, John Aponte i Andrea Egan (CRESIB), principals participants en l'estudi, van presentar els resultats obtinguts durant una conferència de premsa per celebrar aquesta ocasió

El Consorci internacional IPTi, una iniciativa coordinada pel CRESIB (HC-UB), està constituït per més de vint institucions de l'Àfrica, Europa i els Estats Units, l'OMS i UNICEF. L'IPTi (Intermittent Preventive Treatment in infants) és una nova estratègia de control de la malària que s'aplica als infants menors d'un any independentment de si n'estan infectats o de si pateixen la malària. Els investigadors del Consorci, dirigits per la Dra. Clara Menéndez, van avaluar l'estratègia mitjançant una metanàlisi de sis assaigs clínics duts a terme en quatre països africans entre 1999 i el 2008. En els assaigs hi van prendre part gairebé 8.000 infants, que van rebre el tractament en el moment en què se'ls administraven les vacunes rutinàries en el marc del Programa Ampliat d'Immunització de l'OMS.

Els resultats d'aquesta recerca, publicats per The Lancet el 17 de setembre del 2009, van mostrar que l'IPTi, utilitzant la combinació de fàrmacs sulfadoxina-pirimetamina, va reduir un 30% la malària clínica, un 23% les admissions hospitalàries i un 21% l'anèmia. S'ha demostrat, per tant, que és un mètode assequible i simple recomanat per l'OMS que podria impedir sis milions de nous casos de malària a l'any en infants menors d'un any a l'Àfrica.

### **L'Hospital Clínic de Barcelona i el Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Ibn Sina de Rabat signen un conveni de col·laboració a Barcelona**

Al juliol del 2009, el director general de l'Hospital Clínic de Barcelona, el Dr. Raimon Belenes, i el director general del CHU Ibn Sina de Rabat, el professor Charif Chefchaoui Al Mountacer, van signar aquest conveni de col·laboració a l'Hospital Clínic de Barcelona, amb l'objectiu d'intercanviar models de gestió i de promoure projectes de recerca sobre malalties transmissibles en infants menors de 5 anys. Aquest projecte promou iniciatives que impliquen la capacitat dels professionals de l'atenció sanitària i la interacció dels grups de treball.



Raimon Belenes (Hospital Clínic de Barcelona), Ghoulam Maichane (Consolat del Marroc), Charif Chefchaoui Al Mountacer (CHU Ibn Sina de Rabat), Angeles Matesanz (AECID), Francesc Cardellach (Universitat de Barcelona), Pedro L. Alonso (CRESIB)

Aquest conveni internacional, que representa un important pas endavant, és fruit dels esforços realitzats des de 1999 al Marroc per la Fundació Clínic per a la



Recerca Biomèdica, l'Agència Espanyola de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID) i el Ministeri de Salut del Regne del Marroc, així com pel CRESIB (HC-UB).

El CRESIB participarà en el disseny i la creació d'un laboratori de recerca a l'Hôpital d'Enfants de Rabat (CHU Ibn Sina) i inicialment en la implementació de protocols de recerca sobre epidemiologia i etiologia de malalties respiratòries i diarreïques en infants menors de 5 anys.

dones a les quals s'havia subministrat gel placebo. No obstant això, tot i que el gel PRO 2000 va resultar ineficaç per proporcionar protecció, la seva utilització sí que era segura.

Es va informar les participants dels resultats de l'assaig, i els resultats complets seran presentats en conferències internacionals durant el 2010, i també s'enviaran a una revista científica especialitzada per a la seva publicació.

### **S'ha comprovat que el gel PRO 2000 de "prevenció" del VIH és ineficaç**



Robert Pool (CRESIB), coordinador del component de ciències socials de l'estudi

Entre els mesos de setembre del 2005 i setembre de 2009 es va desenvolupar l'assaig clínic internacional més gran dut a terme fins al moment sobre un gel preventiu del VIH, amb el Dr. Robert Pool (antropòleg i Research Professor del CRESIB, HC-UB) com a coordinador del component de ciència social. L'assaig no va trobar cap evidència que el microbicida vaginal PRO 2000 reduís el risc d'infecció per VIH en les dones. En aquest assaig controlat amb placebo hi van participar 9.385 dones en sis centres de recerca de quatre països africans, i es va trobar que el risc d'infecció per VIH en les dones a les quals s'havia subministrat el gel PRO 2000 no era significativament diferent del de les



## Recerca

- Malària
- Patologia importada
- VIH/sida
- Infeccions respiratòries agudes i altres malalties bacterianes invasives
- Malalties diarreïques
- Altres projectes de recerca
- Integració de nous equips de recerca
- Serveis de suport a la recerca

En aquest informe el terme *investigador principal* fa referència a la persona que actua com a tal dins el CRESIB, independentment que sigui o no l'investigador principal del projecte global.





Recerca

# Malària

# Malària

La malària és una malaltia infecciosa que s'encomana per la picada d'un mosquit que transmet paràsits dels gènere *Plasmodium*. Entre els símptomes de la malària hi ha la febre, el mal de cap i els vòmits, que apareixen entre deu i quinze dies després de la picada del mosquit. Si no es tracta, la malària pot esdevenir potencialment mortal molt ràpidament en pertorbar l'arribada de sang als òrgans vitals.

Segons l'Informe Mundial sobre la Malària 2009 de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), la meitat de la població mundial corre el risc de contraure la malària, i s'estima que l'any 2008 n'hi va haver uns 243 milions de casos que van provocar 863.000 morts, aproximadament. La immensa majoria de casos (el 85%) i de morts (el 89%) es van produir a la regió de l'Àfrica, especialment en infants menors de cinc anys i en dones embarassades.

En els darrers anys s'ha avançat gràcies a una major implementació d'intervencions clau de control de la malària, però per millorar les eines actuals i desenvolupar-ne de més efectives cal fer recerca al llarg del *continuum* que va des de la innovació (recerca bàsica) i la validació (assaigs clínics) fins a l'aplicació per determinar-ne l'impacte (estudis d'efectivitat i polítiques).

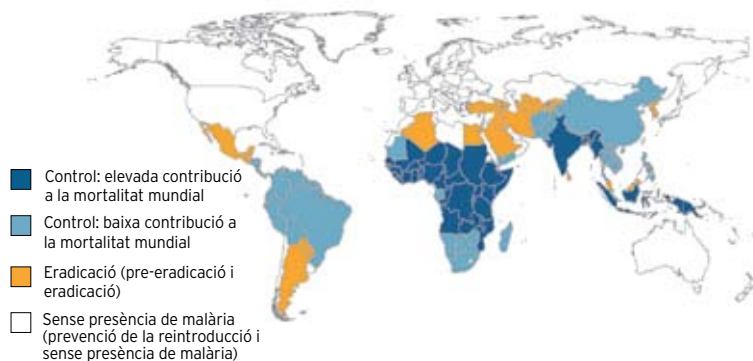
El de la malària ha estat un dels principals programes de recerca del CRESIB des de la

seva fundació. La recerca que el CRESIB duu a terme sobre la malària se centra a desenvolupar noves tecnologies per millorar la recerca sobre la malària; a descobrir antígens i fàrmacs; a estudiar la patofisiologia de la malària greu i de la malària en l'embaràs; a comprendre la immunitat natural i adquirida a la malària; a avaluar la seguretat, l'eficàcia i l'efectivitat de les vacunes i dels fàrmacs per a la malària, i a descriure la càrrega, la presentació clínica i les característiques epidemiològiques de la malària en diferents entorns epidemiològics. La recerca també inclou aspectes socioculturals de la malària i la relació cost-efectivitat de les intervencions sobre la malària.

Pel que fa a la recerca sobre les polítiques, el CRESIB lidera un procés de consulta sobre la malària amb la comunitat investigadora i acadèmica per desenvolupar una agenda global multidisciplinària de R+D que puguin posar en pràctica les agències de recerca i de salut pública i els patrocinadors (l'Agenda de la Recerca per a l'Eradicació de la Malària - MalEra). A més, el CRESIB també lidera un procés de planificació per crear un consorci de recerca interdisciplinària sobre *Plasmodium vivax* amb l'objectiu global de definir una agenda de prioritats de recerca per al *Plasmodium vivax* i de desenvolupar una proposta de creació d'un consorci interdisciplinari de recerca sobre *Plasmodium vivax* (iVAX) que treballarà per contribuir al desenvolupament de noves eines de lluita contra el *Plasmodium vivax* estudiant els buits més importants que hi ha actualment en el coneixement d'aquest paràsit.

En les pàgines següents es descriuen tots els projectes actius en malària del CRESIB durant l'any 2009, ordenats començant pels de recerca més bàsica fins als de caràcter més clínic i adreçats a polítiques de salut, excepte per als grans consorcis de recerca, que es descriuen al final del capítol, ja que en la majoria de casos inclouen un enfocament integral.

## Classificació dels països segons la situació de control i la càrrega de la malària



Font: World Malaria Report 2008. Ginebra: Organització Mundial de la Salut, 2008. [Dades corresponents al 2006].



## 1.1 Tecnologies per a la recerca en malària

# Comparació de dos mètodes per quantificar la densitat de *Plasmodium falciparum* en sang perifèrica humana

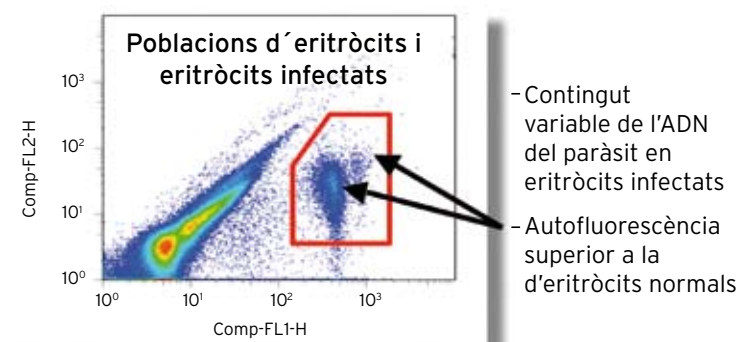
Actualment, en els estudis del *P. falciparum*, l'anàlisi microscòpica de frotis sanguinis és el mètode més utilitzat per determinar la parasitemia i la densitat de paràsits. Aquest mètode, però, és subjectiu i laboriós, cosa que en complica la utilització en l'avaluació de programes a gran escala.

La citometria de flux és una tècnica útil en les anàlisis d'alt rendiment, però a causa de l'especificitat limitada que es pot assolir amb les tècniques de citometria de flux actualment disponibles, fins ara no s'ha utilitzat en els assaigs clínics. Actualment ja hi ha disponible una aplicació de la

citometria de flux que utilitza la tinció del DNA dels paràsits. S'ha demostrat que aquesta tècnica pot ser una alternativa possible per mesurar la parasitemia de la sang perifèrica en els humans.

Aquest estudi és una manera d'avaluar i d'explorar una nova tècnica de citometria de flux desenvolupada pel grup de María Belén Jiménez i Iñigo Angulo al Centre de Recerca de GlaxoSmithKline de Tres Cantos (Madrid, Espanya). Aquest mètode estima la parasitemia en models de rosegadors com a funció del recompte de cèl·lules vermelles de la sang infectades, que s'identifiquen a través de l'autofluorescència i del contingut de DNA un cop realitzada la tinció amb YOYO-1.

Durant el 2009 s'ha finalitzat l'anàlisi estadística de les dades i s'ha començat a preparar-ne el manuscrit per a la seva publicació. L'estudi ha estat presentat en les XIII Jornades de Salut (Ministeri de Salut) de Moçambic i en la 5a. Conferència Panafricana sobre la Malària de la Multilateral Initiative on Malaria (MIM), que va tenir lloc a Nairobi (Kenya) al novembre del 2009.



Establiment per citometria de flux del patró dels eritròcits infectats amb *P. Falciparum*

**Investigador principal**  
Joseph J. Campo

**Coinvestigadors principals:**  
Carlota Dobaño, John Aponte

**Coinvestigadors:**  
Augusto Nhabomba, Jahit Sacarlal,  
Pedro L. Alonso

**En col·laboració amb:**  
María Belén Jiménez i Iñigo Angulo Barturen.  
GlaxoSmithKline, Infectious Diseases CEDD,  
Diseases of the Developing World, Tres  
Cantos, Madrid (Espanya)

**Finançador:**  
The PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI),  
Bethesda (EUA)

**Durada del projecte:**  
2008-2009

## 1.1 Tecnologies per a la recerca en malària

# OptiMalVac: Iniciativa per a l'Optimització de l'Avaluació dels Assaigs de Laboratori de la Vacuna de la Malària

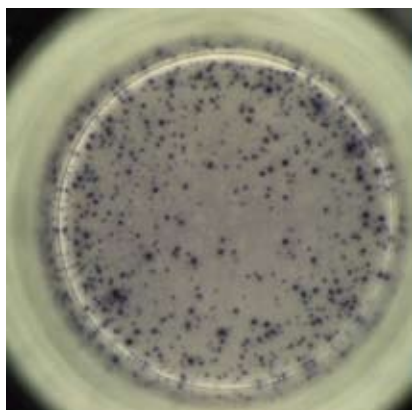
Dels múltiples enfocaments adoptats per diferents grups per tal de desenvolupar vacunes per a la malària n'ha resultat un ampli ventall de candidats a vacuna de la malària derivats de diverses noves tecnologies. La majoria dels candidats són proteïnes recombinants basades en antígens nadius complexos trobats a la superfície del paràsit. El potencial de vacuna d'aquests antígens de la superfície del paràsit es basa sovint en dades epidemiològiques, així com en la capacitat d'induir anticossos específics per a l'antigen que són mesurables o en les potencials respostes protectores en animals i, posteriorment, en humans. Els assaigs *in vivo*, com ara els models de protecció en ratolins o en primats no humans, així com la reimmunització dels esporozoïts humans, proporcionen dades addicionals per a alguns antígens rellevants.

Hi ha grups individuals que han desenvolupat assaigs en el context dels esforços per descobrir una vacuna, amb la identificació de processos mesurables per al creixement i la virulència dels paràsits per testar an-

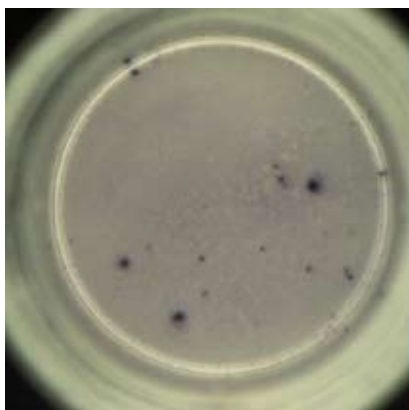
tígens específics. Els assaigs duts a terme internament són específics de la soca, de la fase i fins i tot del procés, i la capacitat per comparar els resultats entre candidats diferents està més limitada per les diverses metodologies utilitzades i pels components dels assaigs, com ara els paràsits, les cèl·lules i els reactius. L'absència d'un cert nivell d'estandardització i d'harmonització de les pràctiques també complica la interpretació del significat i de la rellevància dels resultats de la recerca de la vacuna.

Per tal de possibilitar la comparació dels candidats a vacunes i dels diversos enfocaments d'una manera creïble i informada, cal treballar per crear un entorn favorable tot donant suport al desenvolupament d'un nivell d'estandardització de referència al voltant dels assaigs clau que es poden utilitzar en el desenvolupament i l'avaluació de les vacunes de la malària. Uns resultats coherents, reproduïbles i comparables en i entre els laboratoris i una major exactitud i precisió de les dades dels assaigs reforçaran la qualitat de les dades sobre els resultats de

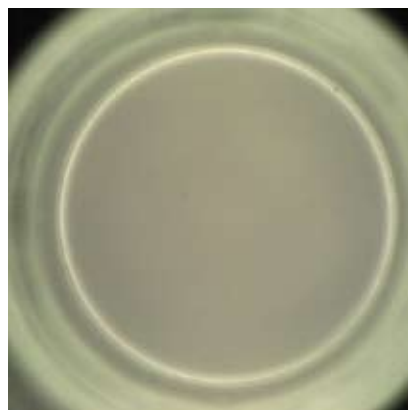
Exemples representatius de les respostes de les citocines en leucòcits humans després de l'estimulació antigènica, mitjançant la tècnica ELIspot estandarditzada en el Consorci OptiMalVac



C10: alta responsivitat immunitària a l'estimulació *in vitro*



A3: baixa responsivitat immunitària



B8: no responsiu



la vacuna i generaran una major confiança en el potencial del candidat com a vacuna. L'objectiu general d'aquest projecte és desenvolupar assaigs harmonitzats per tal de facilitar la comparació dels resultats i millorar la presa de decisions en els àmbits següents:

- El descobriment, el desenvolupament del concepte i els fonaments.
- La caracterització del producte.
- La selecció descendent entre candidats i/o formulació.
- Els plans de desenvolupament clínic.

S'han creat uns grups de treball per abordar l'optimització i l'harmonització dels assaigs humerals, funcionals i amb cèl·lules T en estreta col·laboració amb els esforços que s'estan duent a terme arreu del món. A l'abril del 2009 es va fer una primera reunió del consorci a la seu de l'Organització Mundial de la Salut, a Ginebra.

**Investigador principal:**

Carlota Dobaño

**Coinvestigadors:**

Tamara Berthoud, Gemma Moncunill,  
Pedro L. Alonso

**Tècnic de laboratori:**

Pau Cisteró

**En col·laboració amb:**

- Odile Leroy. European Vaccine Initiative (EVI)/Statens Serum Institut, Copenhaguen (Dinamarca)
- Patrice Dubois. ImmunoVac Consulting, Brussel·les (Bèlgica).
- David Cavanagh. University of Edinburgh, Edimburg (Escòcia)
- Adrian Hill. University of Oxford, Oxford (Regne Unit)
- Adrian Luty. Radboud University Nijmegen, Nimega (Països Baixos)
- Vasee Moorthy. Organització Mundial de la Salut, Ginebra (Suïssa)
- Alan Thomas. Biomedical Primate Research Centre, Rijswijk (Països Baixos)
- Klavs Berzins i Marita Troye-Blomberg. Stockholm University, Estocolm (Suècia)
- Pierre Druilhe. Institut Pasteur UPBM, París (França)
- Barry Walker. National Institute for Biological Standards and Control, South Mimms (Regne Unit)
- Ya Ping Shi. Centre for Diseases Control (CDC), Atlanta (EUA)
- Emily Locke. PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI), Bethesda (EUA)

**Finançador:**

Programa FP7, Unió Europea (Acció de Coordinació)

**Durada del projecte:**

2009-2012

## 1.2 Patofisiologia de la malària

# SEVMAL. Malària greu en infants de Manhiça: el rol de l'adherència de *Plasmodium falciparum* i les respostes immunitàries al paràsit

La malària greu s'ha atribuït en part al segrest d'eritròcits infectats per *Plasmodium falciparum* en la microvasculatura dels òrgans vitals de l'hoste. Definir els fenotips de citoadherència dels eritròcits infectats que són predictius de malària greu pot dur al desenvolupament

de noves estratègies contra la malària potencialment mortal.

Es van estudiar 92 aïllats de *P. falciparum* d'infants moçambiquesos menors de 5 anys amb malària greu (casos) i amb malària no complicada aparellats

## 1.2 Patofisiologia de la malària

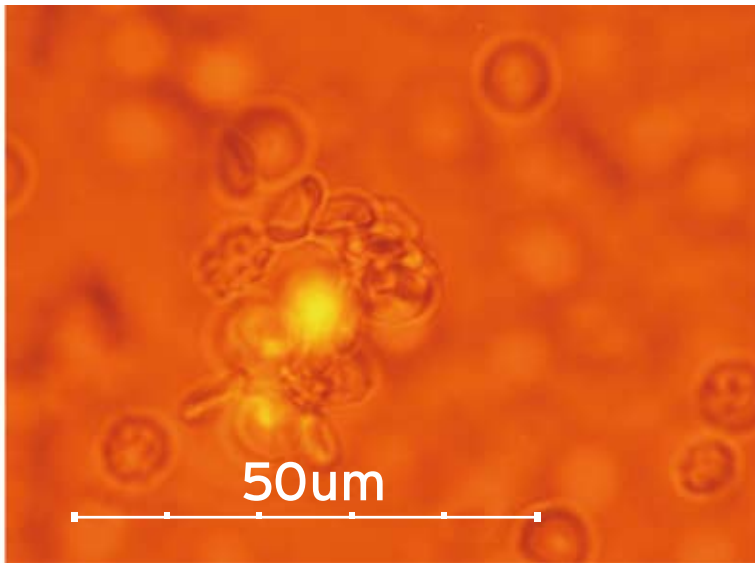
per sexe/edat (controls). Es van comparar l'adherència als receptors purificats (CD36, ICAM1 i gC1qR), la capacitat de formació de rosetes i l'aglutinació mediada per plaquetes entre les parelles equiparables mitjançant tests no paramètrics.

La síndrome més comuna associada amb la malària greu era la prostració. En comparació amb els controls aparellats, la prevalença d'aglutinació mediada per plaquetes va ser superior en els casos ( $P = .019$ ), en els infants en què es presentava prostració ( $P = .049$ ) i en els infants amb

anèmia greu ( $P = .025$ ). La prevalença de l'adherència a gC1qR també era més elevada en els aïllats dels casos amb convulsions múltiples que en els seus controls aparellats ( $P = .025$ ).

Les nostres dades indiquen un rol per a l'aglutinació mediada per plaquetes i l'adherència a gC1qR en la patogènesi de la malària greu. La inhibició de l'aglutinació mediada per plaquetes i de l'adherència a gC1qR podrien millorar els resultats de la malària greu.

Actualment estem finalitzant l'anàlisi de les respostes immunitàries en els infants amb malària greu, en comparació amb les dels infants amb malària no complicada. Aquests resultats proporcionaran informació sobre els mecanismes immunitaris diferencials implicats en la gravetat de la infecció. Part d'aquestes dades es van presentar en la 5a. Conferència Panafricana sobre la Malària de la Multilateral Initiative on Malaria (MIM), que va tenir lloc a Nairobi (Kenya) al novembre del 2009.



Agglutinació d'eritròcits infectats en una mostra clínica de Manhiça

**Investigador principal:**  
Alfredo Mayor

**Coinvestigador principal:**  
Pedro L. Alonso

**Coinvestigadors:**  
Eduard Rovira, Quique Bassat, Inácio Mandomando, Betúel Sigauque, Pedro Aide, Carlota Dobaño, Ruth Aguilar, Clara Menéndez

**Tècnic de laboratori:**  
Pau Cisteró

**En col·laboració amb:**

• Chetan Chitnis. Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, Nova Delhi (Índia)

**Finançador:**

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (Espanya)

**Durada del projecte:**

2007-2010

**Publicacions:**

• Mayor A, Rovira-Vallbona E, Srivastava A, Sharma SK, Pati SS, Puyol L, Quinto L, Bassat Q, Machevo S, Mandomando I, Chauhan VS, Alonso PL, Chitnis CE. Functional and immunological characterization of a Duffy binding-like alpha domain from *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 that mediates rosetting. **Infect Immun.** 2009 Sep;77(9):3857-63.





# PREGMAL: Caracterització del lligand de *Plasmodium falciparum* implicat en l'adherència a la placenta i el seu rol en el desenvolupament de la immunitat a la malària durant l'embaràs

Les dones estan en major risc d'infecció i de malaltia per *Plasmodium falciparum* durant l'embaràs. Hi ha una creixent evidència que la susceptibilitat a la malària en primigràvides podria explicar-se en gran mesura per la manca d'anticossos que puguin bloquejar l'adherència dels eritròcits infectats al sulfat de condroitina A (CSA) de la placenta. El fenotip

de l'adherència a CSA és específic dels paràsits de la placenta i s'ha relacionat amb un gen *var* únic (*var2csa*). La immunitat als paràsits que s'uneixen a CSA és específica del gènere (és a dir, els homes exposats a la malària no tenen aquests anticossos), dependent de la paritat (és a dir, els anticossos augmenten durant els embarassos successius) i s'ha

● Mostres placentàries ● Mostres perifèriques ● Àfrica oriental ● Àfrica occidental ● Àsia ● Amèrica del Sud



Anàlisi filogenètica de seqüències *DBL3X* de *var2CSA* en paràsits de Manhica, en comparació amb paràsits d'altres zones geogràfiques

### 1.2 Patofisiologia de la malària

associat amb un menor risc de parasitèmia placentària, d'anèmia materna i de baix pes en néixer. A la llum d'aquests resultats experimentals, s'ha suggerit que *var2csa* pot constituir una diana atractiva per a la vacunació contra la malària en l'embaràs. Amb tot, s'ha trobat un perfil similar dependent de la paritat per a anticossos contra antígens de *P. falciparum* no específicament associats amb l'embaràs.

L'objectiu d'aquest projecte és estudiar els mecanismes moleculars implicats en l'adherència de *P. falciparum* a la placenta i en el desenvolupament d'immunitat protectora contra els seus efectes adversos. Vam examinar l'efecte de la paritat en les respostes dels anticossos materns contra els aïllats de *P. falciparum*, recollits de 15 dones moçambiqueses embarassades i de 26 hostes no embarassades. Es van quantificar les IgG contra la superfície dels eritròcits infectats per *P. falciparum* i contra els antígens recombinants de merozoït en els plasmes de dones en el part, en homes i en infants. Es va trobar que els aïllats materns, però no els aïllats dels hostes no embarassats, transcrivien *var2csa*. La infecció placen-

tària va incrementar el reconeixement per part de les dones embarassades dels aïllats tant materns com no materns. Les primigràvides sense infecció placentària van reconèixer menys aïllats materns i no materns i tenien nivells més baixos d'IgG contra els antígens dels merozoïts que les multigràvides sense infecció. Igualment, van reconèixer menys aïllats materns i no materns que els homes.

Aquests resultats mostren que la infecció placentària i la paritat poden modular la immunitat materna contra *P. falciparum*. La nostra hipòtesi és que la pobra resposta d'anticossos en primigràvides pot contribuir a la seva major susceptibilitat a la malària. Finalment, també estem determinant el nivell de conservació genètica i antigènica de *var2csa*, i estem caracteritzant la resposta humoral desenvolupada de manera natural per les dones embarassades en una zona endèmica de la malària contra diferents dominis de *var2csa* i altres antígens dels merozoïts. Aquestes dades es van presentar en la 5a. Conferència Panafricana de la Malària de la Multilateral Initiative on Malaria (MIM), que va tenir lloc a Nairobi (Kenya) al novembre del 2009.

**Investigador principal:**

Alfredo Mayor

**Coinvestigador principal:**

Clara Menéndez

**Coinvestigadors:**

Eduard Rovira, Carlota Dobaño, Sonia Machevo, Inácio Mandomando, Quique Bassat, Pedro Aide, Pedro L. Alonso, Sergi Sanz, Ruth Aguilar, Llorenç Quintó

**Tècnics de laboratori:**

Pau Cisteró, Alfons Jiménez

**En col·laboració amb:**

• Chetan Chitnis. International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, Nova Delhi (Índia).

**Finançador:**

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (Espanya).

**Durada del projecte:**

2007-2010





## EPIC: Mecanismes fisiopatològics implicats en la infecció per malària placentària i el seu impacte en el desenvolupament del fetus

L'objectiu d'aquest estudi era investigar els mecanismes fisiopatològics implicats en la infecció per malària placentària des d'una perspectiva multidisciplinària: histològica, parasitològica, citomètrica, immunològica i molecular, així com avaluar l'impacte de les diferents alteracions en el desenvolupament del fetus.

Durant el 2009 la tasca s'ha centrat principalment en dos subestudis:

- **Transcripció dels gens *var* en els paràsits *Plasmodium falciparum* que infecten dones embarassades**

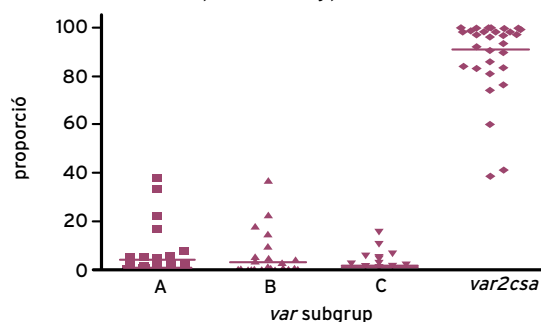
La malària en l'embaràs es caracteritza per l'acumulació de paràsits *Plasmodium falciparum* a la placenta, que es creu que contribueixen a resultats clínics adversos en la mare i en el nadó. *Var2csa*, el lligand del paràsit que intervé en el segrest placentari a través de la unió amb el sulfat de condroitina A (CSA), pot constituir una diana atractiva per a la vacunació contra la malària en l'embaràs. Amb tot, calen més estudis per comprendre els mecanismes fisiopatològics de la malària en l'embaràs.

Per avaluar l'especificitat i la singularitat de la transcripció *var2csa* en l'embaràs es

van mesurar els patrons de transcripció dels gens *var* per PCR en temps real en els paràsits *P. falciparum* que infectaven 25 dones embarassades i en 40 controls de dones no embarassades de Moçambic. Els aïllats de les dones embarassades van transcriure uns nivells de *var2csa* més elevats en comparació amb els de les dones no embarassades ( $p = 0,0001$ ), si bé *var2csa* es va detectar en nivells baixos en 39 dels 40 aïllats (el 98%) de les donants no embarassades. La presència d'altres subgrups de gens *var* en les dones embarassades es va detectar en 15 dels 19 aïllats placentaris (el 78%) i per a totes les mostres perifèriques. La proporció de transcrits A va ser significativament més elevada en els infants (el 71% del total de gens *var*) que en els adults (el 38%;  $p = 0,0001$ ), mentre que els gens B van ser més comuns en els adults (el 42%) en comparació amb els infants (el 19%;  $p = 0,0002$ ). Per poder determinar si la presència de paràsits que transcriuen gens *var* no-*var2csa* té o no un rol important en la infecció de la placenta i en el desenvolupament de la immunitat durant l'embaràs calen, però, nous estudis.

Per quantificar el grau de conservació de les variants *var2csa* expressades es van seqüenciar els dominis d'unió a CSA DBL2 i DBL3 de *var2csa* de 22 aïllats placentaris i 21 aïllats perifèrics de dones embarassades. Es van obtenir 388 seqüències diferents per a DBL2 i 456 per a DBL3. La diversitat de nucleòtids va ser del 7,3% per a DBL2 i del 6,5% per a DBL3. La regió d'unió DBL2-CSA prèviament reportada va ser més polimòrfica que altres regions de DBL2. L'anàlisi filogenètica va suggerir una superposició de les seqüències *var2csa* entre els aïllats de Moçambic i de la resta del món.

Transcripció de gens *var* en dones embarassades (placenta i sang perifèrica)



Proporció de transcripcions de gens *var* en aïllats de dones embarassades moçambiqueses, per PCR en temps real. Es va assumir que la suma dels transcrits A, B, C i *var2csa* representa la quantitat total de gens *var* en cada mostra

## 1.2 Patofisiologia de la malària

### • Mecanismes immunitaris mediat per cèl·lules implicats en la infecció per malària placentària i el seu impacte en l'evolució del fetus

L'objectiu d'aquesta recerca és avaluar la relació entre les poblacions de cèl·lules immunitàries i mediadors immunoendocrins i els resultats adversos de la malària en l'embaràs. S'ha dut a terme una anàlisi fenotípica de les cèl·lules immunitàries de la sang perifèrica, placentària i del cordó

umbilical de dones moçambiqueses (50 amb infecció activa de malària a la placenta, 72 que havien estat infectades en el passat, 50 sense infecció i 17 controls). Els marcadors de la superfície cel·lular eren CD3, CD4, CD8, CD20, CD16, CD56, CD57, CD94, CD14 i CD45. Els nivells d'hormones (gonadotropina coriònica, prolactina, 17β-estradiol, progesterona, cortisol) i de citocines (IFNγ, TNFα, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12) s'han mesurat en el plasma de la placenta.

**Investigadors principals:**  
Jaume Ordi, Clara Menéndez

**Coinvestigadors principals:**  
Alfredo Mayor, Carlota Dobaño

**Coinvestigadors:**  
Tamara Berthoud, Gemma Moncunill,  
Cleofé Romagosa, Azucena Bardají, Eusébio  
Macete, Elisa Serra, Eduard Rovira, Isadora  
Monteiro

**Finançador:**  
Fondo de Investigación Sanitaria (FIS),  
Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid  
(Espanya)

**Durada del projecte:**  
2003-2010

## 1.3 Immunologia de la malària

# Programa d'Immunopatologia de la Malària

Aquest programa s'ha centrat principalment durant aquest any en el desenvolupament d'assajos immunològics per mesurar les respostes dels anticossos contra *Plasmodium falciparum*. Els assajos en fase de desenvolupament tenen les característiques següents:

- Múltiple: s'acoba una àmplia mostra de proteïnes, incloent-hi genotips diferents, a perles Bioplex per analitzar simultàniament els nivells d'anticossos contra múltiples antígens del paràsit (PfMSP-1<sub>19</sub>, PfAMA-1, PfEBA-175, PfMSP-1<sub>42</sub>-3D7, PfMSP-1<sub>42</sub>-FVO) obtinguts a partir de col·laboradors de l'Índia i dels EUA, utilitzant la plataforma Luminex.
- Miniaturitzats: a causa de la poca quantitat de sang que s'obté dels infants, es dóna prioritat als assajos que utilitzen un petit volum de sèrum o de plasma.
- Alt rendiment: a causa del gran nombre de mostres analitzades en els nostres estudis immunoepidemiològics i en els assajos de vacunes, aquestes tècniques afavoreixen el tractament de moltes mostres en poc temps.
- Assajos de Funcionalitat: estem establint tècniques que poden avaluar la capacitat funcional dels anticossos, com ara l'assaig d'inhibició del creixe-



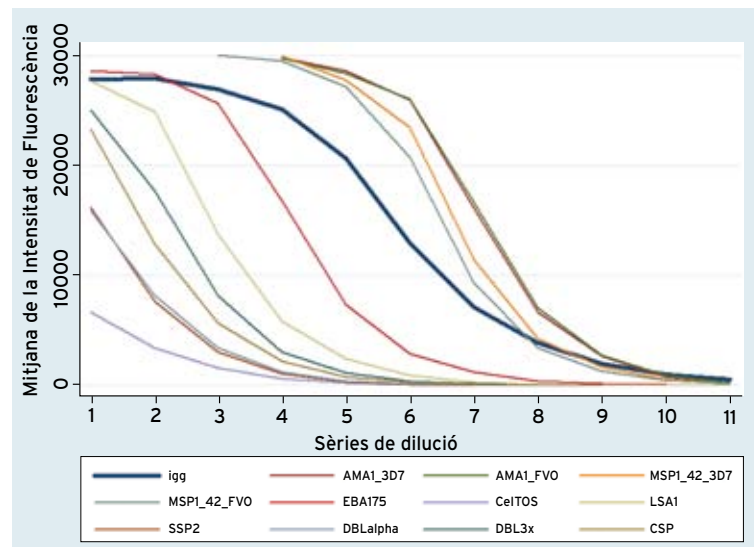
ment (GIA). Hem comparat els rendiments de diferents protocols de GIA, obtinguts a través de col·laboracions i publicacions, que utilitzen diferents procediments per quantificar el creixement de *P. falciparum in vitro*: espectrofotometria amb l'enzim pLDH (NIH, Exèrcit dels EUA), FACS amb tinció d'hidroetidina (Exèrcit dels EUA), i FACS amb paràsits fluorescents D10-GFP (Melbourne), amb l'objectiu de triar el millor mètode que cal aplicar en els altres estudis en l'àrea de la immunologia de la malària.

A més, estem desenvolupant assaigs d'immunitat cel·lular per comprendre la biologia de les cèl·lules B en zones endèmiques de malària, ja que les cèl·lules B són responsables de la producció dels an-

ticossos. En concret, el nostre objectiu és:

- Descriure la inducció i la longevitat de la resposta específica de les cèl·lules B de memòria (MBC).
- Explorar fins a quin punt la vacunació podria "reforçar" les cèl·lules B de memòria específiques de la fase sanguínia.
- Explorar el fenotip de la població de cèl·lules B en individus vacunats i en controls vacunats.

S'han recollit cèl·lules mononuclears de sang perifèrica dels infants que participen en l'assaig de fase III de la vacuna RTS,S/AS01E a Moçambic per tal d'avaluar les respostes de les cèl·lules B.



Desenvolupament d'un panel múltiple d'antígens de *P. falciparum* utilitzant un protocol estàndard per a la quantificació absoluta dels anticossos d'IgG (mcg/mL) en sèrum o plasma

**Investigador principal:**

Pedro L. Alonso

**Coinvestigadors:**

Carlota Dobaño, Joseph J. Campo,  
Gemma Moncunill

**Tècnic de laboratori:**

Pau Cisteró

**Finançador:**

Fundación Ramón Areces, Madrid (Espanya)

**Durada del projecte:**

2008-2012

### 1.3 Immunologia de la malària

## AgeMal: Exposició a *Plasmodium falciparum* i desenvolupament de la immunitat contra la malària en infants menors d'un any

L'objectiu general d'aquest projecte era avaluar l'efecte de l'exposició als antígens de la fase eritrocitària de *P. falciparum* durant diferents períodes de la infantesa en el desenvolupament de la immunitat naturalment adquirida. Per tal d'explorar l'efecte de l'edat en la construcció de la immunitat naturalment adquirida es va dur a terme un assaig de tres braços aleatoritzat doble cec i controlat amb placebo en una zona endèmica del sud de Moçambic en què vam controlar selectivament l'exposició a *P. falciparum* en diferents períodes durant la infantesa (entre els 2,5 i els 5,5 mesos, entre els 5,5 i els 10,5 mesos o sense exposició) amb una quimioprofilaxi mensual amb sulfadoxina-pirimetamina més artesunat.

Els infants, nascuts de mares seronegatives per al VIH, van ser reclutats en el programa en el moment de néixer o abans de complir els 2 mesos d'edat, i se'ls va assignar a una de les tres cohorts de 98 infants cadascuna. Es va fer un seguiment dels

participants mitjançant la detecció activa i passiva de casos fins als 11 mesos d'edat i mitjançant la detecció passiva de casos entre els 11 i els 24 mesos d'edat. Es van dur a terme cinc mostres transversals per obtenir mostres de sang.

S'ha comparat el risc de malària clínica i d'anèmia durant el segon any de vida entre les cohorts, així com la seva correlació amb el tipus i la qualitat de les respostes immunitàries (anticossos contra diversos antígens de *P. falciparum*, citocines), amb els marcadors d'estrès oxidatiu i amb els factors genètics de l'hoste.

Les anàlisis estadístiques de l'**estudi de camp** es van finalitzar el 2009. No es van trobar diferències significatives en el risc de malària clínica en el segon any de vida en els infants que havien estat exposats a la malària per primera vegada a diferents edats durant el primer any. Això suggereix que l'exposició a *P. falciparum* entre els 0 i els 5,5 mesos de vida contribueix a la



Grup de treball AgeMal



immunitat naturalment adquirida, i això indica que el fet d'administrar vacunes contra la malària en edat molt primerenca tindria un efecte sobre el sistema immunitari del nadó. Això és coherent amb les evidències recents de l'eficàcia considerable d'un candidat a vacuna contra la malària administrat a nadons en el marc del Programa Ampliat d'Immunització.

L'anàlisi estadística de les **respostes immunitàries maternes** es va finalitzar el 2009. Les respostes dels anticossos a PfMSP-1<sub>19</sub>, PfAMA-1, PfF2-EBA-175, R29 varR+-PfDBL $\alpha$  i al paràsit lisat (hemozoïna extreta utilitzant digitonina) s'han verificat per ELISA. Es va mesurar per FACs en 299 plasmes perifèrics i 247 plasmes de cordó, la IgG contra antígens variants de superfície (VSA) utilitzant la soca de laboratori CS2-CSA, dos aïllats de placenta i tres aïllats d'infants. Les concentracions de citocines (IL-12p70, IFN $\gamma$ , IL-2, IL-10, IL-8, IL-6, IL-4, IL-5, IL-1 $\beta$ , TNF, TNF $\beta$ ) després d'una estimulació de 24 hores amb esquizonts lisats es van determinar en sobrenedants de cultiu de 251 cèl·lules mononuclears de sang perifèrica (PBMC) i 213 cèl·lules mononuclears de sang del cordó (CBMC) utilitzant el kit Bender MedSystems de Multiplex; els nivells de mRNA de les citocines (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN $\gamma$ , TNF, IL-13, normalitzades amb el gen de referència RPL13a) es van mesurar en una submostra per PCR quantitativa en temps real (RTqPCR). La infecció parasitària es va avaluar en les placentes mitjançant histologia i en la sang perifèrica i de cordó mitjançant microscòpia i/o RTqPCR. Els resultats preliminars són els següents:

- La infecció materna va augmentar els anticossos maternos, la IgG transplacentària, la IgM fetal i les citocines (IL-5 i IL-8).
- Els nivells d'IgG maternes, d'IgG transplacentàries i de citocines maternes (IL-12, IL-2) van augmentar amb la paritat en les dones embarassades.

- El baix pes en néixer tendeix a anar associat amb unes IgG/IgM maternes més elevades i a la producció de citocines (IL-12, IL-8, TNF) per les cèl·lules mononuclears de sang perifèrica (PBMC).
- L'anèmia anava associada amb nivells elevats d'IgM maternes i de citocines del cordó (IL-12, IL-10, IL-8 i IL-4).
- L'exposició intrauterina depèn de la infecció materna i placentària i va tenir un efecte negatiu sobre la immunitat de l'infant.

Si bé l'anàlisi estadística de les **respostes immunitàries en els infants** es finalitzarà el 2010, les anàlisis preliminars dels anticossos indiquen que:

- Hi va haver una important contribució de transferència passiva d'anticossos d'IgG maternes que reconeixen els antígens de *P. falciparum* en la primera infantesa que es va reduir durant el primer any de vida.
- Els anticossos IgG i IgM es van adquirir amb l'edat i l'exposició a la infecció per paràsits.
- Les subclasses d'IgG que reconeixen els extractes del paràsit MSP-1<sub>19</sub>, AMA-1 i EBA 175 eren dels isotips citofílics IgG1 i IgG3.
- Les respostes d'IgG a VSA van ser molt baixes durant el primer any de vida.
- L'IgG va augmentar considerablement entre l'episodi agut i la convalescència, mentre que els nivells d'IgM van ser més alts en l'episodi agut que en la convalescència.

Les anàlisis preliminars de les respostes immunitàries cel·lulars indiquen que les respostes de les citocines al lisat de *P. falciparum* (mesurat com a mRNA en pèl·lets de PBMC o concentracions de proteïnes en sobrenedants de cultiu) sembla que augmenten amb l'edat durant el primer any de vida, i van ser més altes durant els episo-

### 1.3 Immunologia de la malària

dis clínics aguts, alhora que disminueixen en la convalescència.

L'anàlisi estadística de **l'estrès oxidatiu** en els infants també es finalitzarà el 2010, però les anàlisis preliminars indiquen que:

- Els adductes d'hidroxinonenal (HNE) a la superfície dels eritròcits, però no el glutatió reduït (GSH) (marcadors del dany per estrès oxidatiu) van augmentar en els estats aguts i de convalescència en comparació amb els no infectats.
- La lipoproteïna de baixa densitat (LDL) oxidada va augmentar amb l'edat, si bé amb una forta heterogeneïtat individual.
- Els tiols de plasma extracel·lular semblaven estar negativament correlacionats amb HNE.
- No es va observar cap correlació entre els adductes d'HNE, GSH o l'LDL oxidada en plasma.

Com a marcadors de la resposta contra l'estrès oxidatiu, es va produir un augment dels enzims antioxidants glutatió peroxidasa (GPX) i glutatió reductasa (GR) en l'estat agut i de convalescència en comparació amb les mostres no infectades.

Si bé l'anàlisi estadística dels **factors genètics de l'hoste** es finalitzarà el 2010, en les anàlisis preliminars es va identificar un cert nombre de *single-nucleotide polymorphisms* (SNPs) en els gens candidats IL-4, IL-13, IFN- $\gamma$  i CD14 que sembla que estan associats amb la susceptibilitat a la malària clínica. Els marcadors genètics examinats van ser: 9 gens TH1/TH2, 19 gens de resposta inflamatòria i immune, 9 gens d'estrès oxidatiu, i 4 gens hematològics (amb un total de 41 genotips). Es va adoptar la química automatitzada Qiagen M48 per aïllar el DNA humà de les mostres de PBMC i es va utilitzar el sistema iPlex Gold de Sequenom MassARRAY per a la genotipació dels SNP de les mostres.

**Investigador principal:**  
Pedro L. Alonso

**Coinvestigador principal:**  
Carlota Dobaño

**Coinvestigadors:**  
Caterina Guinovart, Alfredo Mayor, Maria Nélia Manaca, Augusto Nhabomba, Ruth Aguilar, Mauricio Humberto Rodríguez, Arnoldo Barbosa, Tamara Berthoud, Quique Bassat

**Tècnics de laboratori:**  
Alfons Jiménez, Pau Cisteró

**Gestora de projecte:**  
Patricia García

**En col·laboració amb:**

- David Roberts. Blood Research Laboratories, University of Oxford, Oxford (Regne Unit)
- Evelin Schwarzer. Università di Torino, Torí (Itàlia)
- Peter Le Souef. University of Western Australia, Perth (Austràlia)
- Louis Schofield. Walter & Eliza Hall Institute of Medical Research, Melbourne (Austràlia).
- Chetan Chitnis. International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, Nova Delhi (Índia)
- Denise Doolan. Queensland Institute of Medical Research, Brisbane (Austràlia).

**Finançador:**  
FP6 programme, European Union.  
Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (Espanya)  
Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid (Espanya)

**Durada del projecte:**  
2005-2010





## CYTOMAL: Estudi de marcadors d'immunitat i de susceptibilitat a la malària en individus exposats a la infecció per *Plasmodium falciparum*

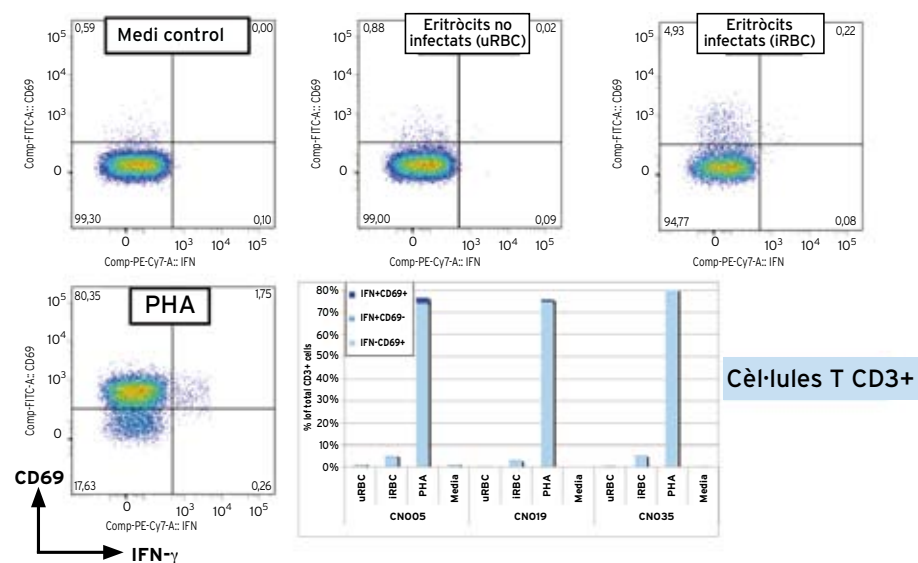
L'objectiu d'aquesta recerca és identificar les respostes immunitàries cel·lulars contra *P. falciparum* que es podrien utilitzar com a marcadors de la immunitat i/o de la sensibilitat contra la malària en individus naturalment exposats a la infecció. Els objectius específics són:

- 1) Caracteritzar els marcadors immunopatològics de la malària greu en els infants.
- 2) Caracteritzar els marcadors de la immunitat clínica en infants i adults.
- 3) Caracteritzar els marcadors immunopatològics de la malària placentària en dones embarassades.

L'activitat principal ha estat l'establiment d'una sèrie de tècniques d'immunologia cel·lular per mesurar les respostes de les citocines en els humans.

- Mesurament de la concentració de les citocines  $T_H1$  i  $T_H2$  en sobrenedants de

cultiu després de l'estimulació *in vitro* amb *Plasmodium falciparum*, incloent-hi esquizonts lisats, paràsits vius, controls positius (mitogen PHA) i negatius. Els sistemes de perfils de citocines *multi-plex* són eines útils per investigar els correlats d'immunitat protectora. Al mercat es poden adquirir diversos mètodes Luminex i de citometria de flux, però la informació de què es disposa sobre el rendiment relatiu dels diferents kits és limitada. Les tecnologies d'*array* de les suspensions microesfèriques que vam provar diferien en la sensibilitat, en la reproductibilitat i en el volum de la mostra, en el nombre de citocines mesurat, i en el temps i el cost dels assaigs. Els valors absoluts de les citocines detectades amb mètodes diferents no es van poder comparar. En el nostre sistema, els mètodes de citometria de flux testats responien de manera més adequada que els mètodes Luminex, i els vam escollir per als estudis posteriors.



Mesurament de l'IFN- $\gamma$  intracel·lular en cèl·lules T activades després de l'estimulació amb antígens de *P. falciparum* i controls per citometria de flux

### 1.3 Immunologia de la malària

- Mesurament de les citocines (principalment IFN- $\gamma$ ) secretades pels leucòcits després de l'estimulació amb antígens de *P. falciparum* mitjançant ELISpot *ex-vivo*.
- Mesurament de les citocines intracel·lulars després de l'estimulació amb antígens de *P. falciparum* mitjançant citometria de flux. Hem establert dos panells de sis colors i un panell de vuit colors per mesurar la producció d'IFN- $\gamma$  i IL-2 en cèl·lules T CD4 i CD8, cèl·lules T  $\gamma\delta$  i cèl·lules assassines naturals.

Una segona activitat ha estat el mesurament de les respostes de les citocines (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IFN- $\gamma$ , TNF, TNF $\beta$ ) en diferents grups de malalts de malària i en controls. Els patrons de les respostes de les citocines s'estan analitzant en relació amb aquestes variables: l'edat (infants / adults), l'exposició (mai / la primera vegada / poques vegades / crònics), l'estat de la malaltia (asimptomàtica / lleu / greu), l'estat d'infecció (infectat / no infectat), l'origen ètnic (africà / europeu), la condició d'embarassada i el sexe.

**Investigador principal:**

Carlota Dobaño

**Coinvestigadors:**

Tamara Berthoud, Gemma Moncunill, Maria Nèlia Manaca, Joseph J. Campo

**Tècnic de laboratori:**

Alfons Jiménez

**Finançador:**

Plan Nacional de I+D, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid (Espanya)

**Durada del projecte:**

2008-2011

## ExtMal039: Estudi dels marcadors immunitaris de fase sanguínia asexual associats amb la protecció prolongada en infants vacunats amb RTS,S/AS02A

Un assaig d'eficàcia previ de fase IIb del candidat a vacuna de la malària RTS,S formulada en l'adjuvant AS02A (RTS,S/AS02A) realitzat en infants a Manhíça, Moçambic, ha demostrat una eficàcia protectora significativa i sostinguda en els infants vacunats fins a 45 mesos després de la primera vacunació (Sacarlal et al., 2009). Els títols d'anticossos contra l'antigen de fase preeritrocítica de la vacuna van disminuir ràpidament i no van mostrar cap correlació amb la protecció contra la malària clínica, si bé els nivells d'IgG es van mantenir més alts en el grup de la vacuna. Fins ara, els mecanismes de protecció prolongada de l'RTS,S/AS02A continuen sense estar clars.

Aquest estudi pretén testar la hipòtesi que la vacunació amb l'RTS,S duu a una resposta preeritrocítica parcialment protectora induïda per la vacuna que limita el desenvolupament d'esporezoïts a la fase sanguínia, donant lloc a una exposició prolongada a baixes dosis de paràsits de fase sanguínia asexual i a l'increment de la immunitat duradora en la fase sanguínia (Guinovart et al., 2009).

Així, cinc anys després de la vacunació, es va dur a terme un estudi transversal de les dues cohorts de la vacuna en el qual es va mesurar la parasitemia per microscòpia i es va recollir sang dels participants per investigar la immunogenicitat en la

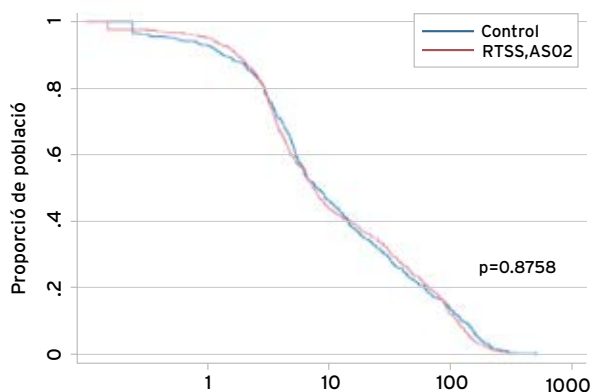




fase sanguínia. No es van trobar diferències significatives en la prevalença de la infecció entre els grups de la vacuna i els grups de control al cap de 60 mesos de la primera immunització, la qual cosa indica que la protecció de l'RTS,S/AS02A va durar quatre anys en aquests infants moçambiquesos.

Tot seguit vam avaluar la resposta immunitària basada en anticossos contra els antígens eritrocítics asexuals en una submostra aleatòria d'infants vacunats amb l'RTS,S/AS02A i de controls de les dues cohorts en el mes 8,5 de l'estudi. En concret, el 2009 es va mesurar:

- El nivell d'anticossos IgG contra un panel d'antígens de la fase sanguínia mitjançant un assaig de beads múltiplex (Luminex) en 645 infants. Els antígens que es van incloure en el panel com a marcadors de la immunitat en la fase sanguínia van ser PfMSP-142 (tipus 3D7 i FVO), PfAMA-1 (tipus 3D7 i FVO) i PfEBA175.



Nivells d'IgG contra els antígens variants de superfície de *P. falciparum* representats com a distribució inversa acumulada de valors d'MFI (mitjana d'intensitat de fluorescència) mesurats per citometria de flux. No es van trobar diferències significatives en les respostes dels anticossos entre els infants vacunats i els de control (N = 869)

**Investigadors principals:**

Pedro L. Alonso, Carlota Dobaño

**Co-Investigadors principals:**

Joseph J. Campo, Jahit Sacarlal

**Coinvestigadors:**

Augusto Nhabomba, John J. Aponte, Caterina Guinovart

- El nivell d'anticossos IgG contra els antígens variants de superfície (VSA) expressat en els paràsits R29 de *P. falciparum* en 869 infants mitjançant citometria de flux.

Després de les anàlisis preliminars univariàbles no vam trobar cap diferència en les respostes dels anticossos entre els infants vacunats i els de control sis mesos després de la vacunació amb aquests marcadors immunitaris de la fase sanguínia, i per tant no vam trobar cap suport per a la hipòtesi. Calen anàlisis més completes i multivariàbles, així com l'avaluació en més moments en el temps, per tal de poder determinar l'efecte de la vacuna RTS,S en l'adquisició d'immunitat en la fase sanguínia. Aquestes dades es van presentar en la 5a. Conferència Panafricana sobre la Malària de la Multilateral Initiative on Malaria (MIM), que va tenir lloc a Nairobi (Kenya) al novembre del 2009.

**En col·laboració amb:**

- GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Bèlgica).

**Finançador:**

The PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI), Bethesda (EUA)

**Durada del projecte:**

2008-2010

**Publicacions:**

- Sacarlal J, Aide P, Aponte JJ, Renom M, Leach A, Mandomando I, Lievens M, Bassat Q, Lafuente S, Macete E, Vekemans J, Guinovart C, Sigauque B, Sillman M, Milman J, Dubois MC, Demoitié MA, Thonnard J, Menéndez C, Ballou WR, Cohen J, Alonso PL. Long-term safety and efficacy of the RTS,S/AS02A malaria vaccine in Mozambican children. **J Infect Dis.** 2009 Aug 1;200(3):329-36.
- Guinovart C, Aponte JJ, Sacarlal J, Aide P, Leach A, Bassat Q, Macete E, Dobaño C, Lievens M, Loucq C, Ballou WR, Cohen J, Alonso PL. Insights into long-lasting protection induced by RTS,S/AS02A malaria vaccine: further results from a phase IIb trial in Mozambican children. **PLoS ONE.** 2009;4(4):e5165.

### 1.3 Immunologia de la malària

## Mal055-Immuno: Estudi dels correlats immunitaris de protecció contra la malària després de la vacunació amb RTS,S/AS01E. Estudi immunològic integral d'un assaig de fase III doble cec, aleatoritzat, controlat i multicèntric

Com a estudi definitori per a l'obtenció de la llicència de la vacuna RTS,S formulada en l'adjuvant AS01E (RTS,S/AS01E), i probablement com a darrer assaig en què hi haurà un grup de control sense vacunar, l'assaig clínic de fase III Mal055 representa la millor oportunitat per entendre els mecanismes d'acció de la vacuna i els correlats immunològics de la protecció induïda per la vacuna. Proposem de dur a terme un únic estudi cooperatiu multicèntric –en el context de l'assaig de fase III doble cec, aleatoritzat i controlat– que parteix de l'experiència, el rigor i el poder necessaris per investigar les bases immunològiques de la immunitat induïda per l'RTS,S. La nostra proposta és anar més enllà del mesurament actual de la resposta d'anticossos induïda per la va-

cuna –la dels títols d'anticossos de proteïnes anticircumsporozoït adquirits– i incloure-hi l'avaluació de l'isotip (les subclasses), la qualitat (afinitat/avidesa) i la funcionalitat (invasió/inhibició del desenvolupament/migració dels esporozoïts) de les respostes dels anticossos IgG contra els antígens preeritrocítics. A més, l'objectiu és mesurar les respostes immunitàries cel·lulars (de les cèl·lules B i T) induïdes després de la vacunació amb RTS,S/AS01E en un subgrup d'infants estudiats durant el cribatge i durant les visites transversals. Finalment, proposem de mesurar la inducció de respostes immunitàries d'anticossos i cel·lulars contra la fase sanguínia del *Plasmodium falciparum* per investigar més a fons els mecanismes potencials de la protecció a llarg termini induïda per l'RTS,S.



Recompte automàtic de les cèl·lules mononuclears de sang perifèrica aïllades d'infants participants en l'assaig de fase III de la vacuna RTS,S que s'utilitzaran per avaluar les respostes de les citocines després de la vacunació



Separació de la sang en els eritròcits, els leucòcits i les fases de plasma després de la centrifugació utilitzant els sistemes Vacutainer disponibles comercialment precarregats amb un reactiu de gradient de densitat. Es va obtenir sang venosa d'infants participants en l'assaig clínic de fase III de RTS,S per avaluar les respostes immunitàries al candidat a vacuna contra la malària



Els objectius específics de l'estudi són:

1) Descriure la inducció d'anticossos i de respostes immunitàries cel·lulars contra els antígens de la fase preeritrocítica i eritrocítica asexual de *P. falciparum* després de la vacunació amb RTS,S/AS01E.

2) Comparar els anticossos i les respostes immunitàries cel·lulars induïdes per l'RTS,S/AS01E entre les cohorts d'edat (infants d'entre 6 i 12 setmanes d'edat / infants d'entre 5 i 17 mesos d'edat).

3) Avaluar l'efecte en els anticossos i en les respostes immunitàries cel·lulars d'una quarta "dosi de reforç" de la vacuna RTS,S/AS01E.

4) Comparar els anticossos i les respostes immunitàries cel·lulars induïdes per l'RTS,S/AS01E entre zones geogràfiques de diferents intensitats de transmissió de la malària.

5) Descriure els correlats immunitaris associats amb la vacuna i amb la protecció naturalment adquirida.

L'estudi immunològic s'està duent a terme en vuit dels onze llocs que participen en l'assaig de la vacuna RTS,S/AS01E i inclou dues cohorts d'edat (infants d'entre 6 i 12 setmanes d'edat i infants d'entre 5 i 17 mesos d'edat).

**Investigador principal:**

Carlota Dobaño

**Coinvestigadors:**

Joseph J. Campo, Gemma Moncunill, Augusto Nhabomba, John J. Aponte, Jahit Sacarlal, Diana Quelhas, Pedro L. Alonso

**Gestora de projecte:**

Nana Aba Williams

Durant l'any 2009, a Manhiça, s'han recollit, processat i emmagatzemat mostres de sang en el moment del cribratge i al cap d'un mes de la tercera vacunació d'una submostra d'aproximadament tres-cents infants per a futurs estudis immunològics.

**En col·laboració amb:**

- Eusébio Macete. Centro de Investigação em Saúde de Manhiça (CISM), Manhiça (Moçambic)
- Claudia Daubenberger. Swiss Tropical Institute, Basilea (Suïssa)
- Maximilian Mpina. Ifakara Health Institute, Research and Training Centre Bagamoyo (Tanzània)
- Eleanor Riley. London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Regne Unit)
- Mwanaidi Kafuye. Joint Malaria Programme, Korogwe (Tanzània).
- Maxime Agnandji. Medical Research Unit, Albert Schweitzer Hospital, Lambaréné (Gabon)
- Ben A. Gyan i David Dosoo. Kintampo Health Research Centre, Ghana/Noguchi Memorial Institute for Medical Research, Kintampo (Ghana)
- Hermann Sorgho. Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS)/Centre Muraz, Nanoro (Burkina Faso)
- Simon Kariuki. Kenya Medical Research Institute (KEMRI/CDC), Kisumu (Kenya)
- John Waitumbi. Kenya Medical Research Institute (KEMRI)/Walter Reed Project, Kisumu (Kenya)
- GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Bèlgica)

**Finançador:**

The PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI), Bethesda (EUA)

**Durada del projecte:**

2009-2013

**Publicacions:**

- Dobaño C, Campo JJ. Understanding protective immune mechanisms induced by malaria vaccines in the context of clinical trials. **Hum Vaccin**. 2009 Aug;5(8):562-5.

### 1.3 Immunologia de la malària

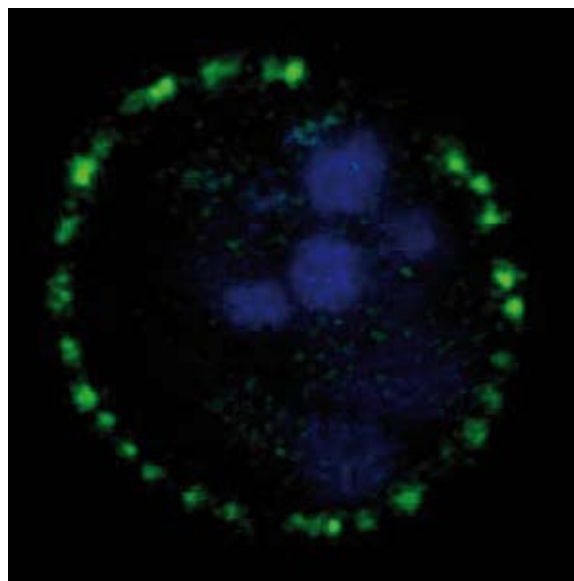
## TIMNET-Immuno: Efecte del tractament preventiu intermitent amb sulfadoxina-pirimetamina en dones moçambiqueses embarassades sobre l'adquisició d'immunitat natural a la malària en les mares i en els seus nadons

El tractament preventiu intermitent amb sulfadoxina-pirimetamina (IPTp-SP) es recomana per a la prevenció de la malària durant l'embaràs a l'Àfrica subsahariana. Amb tot, se sap ben poc sobre el seu efecte en la immunitat específica a la malària de les mares i dels nadons.

Es va analitzar el plasma de 302 dones embarassades que participaven en un assaig de l'IPTp-SP controlat amb placebo per buscar-hi la presència d'anticossos contra els antígens dels merozoïts, els paràsits asexuals i els antígens variants de superfície (VSA) de línies que s'uneixen i que no s'uneixen a sulfat de condroitina A. Els nivells d'anticossos es van compa-

rar entre els grups d'intervenció, i se'n va avaluar l'associació amb els resultats de morbiditat.

Les mares seropositives per al VIH que rebien SP tenien menys anticossos perifèrics contra l'antigen de membrana apical 1 i els VSA, i menys anticossos de cordó contra l'antigen EBA-175 i els paràsits lisats que les seropositives per al VIH que van rebre placebo. No es va observar cap diferència en els grups d'intervenció entre les mares no infectades pel VIH. Els alts nivells d'anticossos s'associen amb la infecció materna i amb un major risc del nadó de patir un primer episodi de malària. Les respostes dels anticossos no anaven associades de manera coherent



Antígens de superfície sobre eritròcits infectats per *Plasmodium falciparum* (immunofluorescència)



amb una menor anèmia materna, amb la prematuritat o amb un baix pes en néixer.

La reducció d'anticossos associada amb l'IPTp en les dones infectades pel VIH, però no entre les no infectades pel VIH, pot reflectir una major eficàcia de la intervenció en la prevenció de la infecció per malària entre les mares infectades amb el VIH. Aquesta reducció no es va traduir en un major risc de morbiditat associada amb la malària en les mares i en els nadons. Aquestes dades es van presentar en la 5a. Conferència Panafricana sobre la Malària de la Multilateral Initiative on Malaria (MIM), que va tenir lloc a Nairobi (Kenya) al novembre del 2009.

Un altre objectiu de l'estudi va ser avaluar l'efecte del tractament preventiu intermitent amb SP en el desenvolupament de les respostes d'anticossos naturalment adquirits en els seus fills durant el primer any de vida. Les determinacions de laboratori en els nadons als 3, 9 i 12 mesos es van finalitzar durant aquest any, i s'analitzaran estadísticament el 2010. Les determinacions inclouen:

- Els nivells d'anticossos IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 i IgM contra els antígens de *P. falciparum* PfMSP-119, PfAMA-1 i 175-PfEBA mitjançant ELISA.
- Els nivells d'anticossos IgG i IgM contra el lisat de fase sanguínia de *P. falciparum* mitjançant ELISA.
- Els nivells d'anticossos IgG contra els VSA de *P. falciparum* mitjançant citometria de flux.
- Les infeccions submicroscòpiques mitjançant RTqPCR.

**Investigador principal:**

Alfredo Mayor

**Coinvestigador principal:**

Carlota Dobaño

**Coinvestigadors:**

Clara Menéndez, Cleofé Romagosa, Azucena Bardají, John J. Aponte, Pedro Aide, Inácio Mandomando, Jaume Ordí, Pedro L. Alonso, Sergi Sanz, Elisa Serra, Tamara Berthoud, Llorenç Quintó, Diana Quelhas

**Tècnic de laboratori:**

Diana Barrios

**En col·laboració amb:**

- Chetan Chitnis. International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, Nova Delhi (Índia)
- Antonio Langa i Catarina David. Centro de Investigação em Saúde de Manhiça (CISM), Manhiça (Moçambic)

**Finançadors:**

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle (EUA)  
Banco Bilbao Vizcaya Argentaria, Fundación BBVA, Bilbao (Espanya)

**Durada del projecte:**

2007-2010

**Publicacions:**

- Mayor A, Serra-Casas E, Bardají A, Sanz S, Puyol L, Cisteró P, Sigauque B, Mandomando I, Aponte JJ, Alonso PL, Menéndez C. Sub-microscopic infections and long-term recrudescence of *Plasmodium falciparum* in Mozambican pregnant women. **Malar J.** 2009; 8:9.
- Sikora M, Ferrer-Admetlla A, Laayouni H, Menendez C, Mayor A, Bardaji A, Sigauque B, Mandomando I, Alonso PL, Bertranpetit J, Casals F. A variant in the gene *FUT9* is associated with susceptibility to placental malaria infection. **Hum Mol Genet.** 2009 Aug 15;18(16):3136-44.

## 1.4 Avaluació de les intervencions: vacunes i fàrmacs

# Marcadors moleculars de la resistència de *Plasmodium falciparum* als fàrmacs en el context dels assaigs del tractament preventiu intermitent per a la malària en dones embarassades.

Hi ha molts factors que poden influir en l'eficàcia del tractament preventiu intermitent durant l'embaràs (IPTp). Un dels factors més rellevants és, probablement, la sensibilitat de *Plasmodium falciparum* al fàrmac o fàrmacs antimalàrics utilitzats per a l'IPTp. Igual que amb qualsevol estratègia d'intervenció basada en fàrmacs, també hi ha necessitat d'avaluar l'impacte de l'IPTp en la selecció de la resistència als fàrmacs en l'entorn de camp.

Per tal de posar en context els resultats dels assaigs individuals de l'IPTp i de proporcionar informació als responsables polítics respecte a l'eficàcia prevista de l'IPTp en altres zones, vam estar recollint informació sobre la prevalença de paràsits mutants en cada lloc d'estudi durant el temps en que es dugué a terme l'assaig. Alhora, també vam estimar el canvi en la prevalença dels marcadors de

resistència als fàrmacs en les dones que reben l'IPTp amb sulfadoxina-pirimetamina (SP), mefloquina (MQ) i cotrimoxazol (CTX). Això s'està fent actualment en dos estudis d'IPTp que s'estan duent a terme a Manhiça.

Les dades preliminars del primer assaig mostren que l'IPTp sembla que està associat amb alguns canvis en la prevalença dels genotips involucrats en la resistència a l'SP. Amb tot, aquest efecte només s'observa immediatament després de l'última dosi de l'IPTp, i les prevalences tornen als nivells normals dos mesos després de l'última dosi. Els resultats d'aquest estudi, que milloren la nostra comprensió de les condicions en què l'IPTp serà més efectiu, ajudaran a assegurar-se que l'IPTp s'utilitzi amb el màxim efecte en la prevenció de la morbiditat per malària en dones embarassades i els seus nadons.

**Investigador principal:**

Alfredo Mayor

**Coinvestigador principal:**

Clara Menéndez

**Coinvestigadors:**

Elisa Serra, Azucena Bardají, Carlota Dobaño, John Aponte, Pedro Aide, Inácio Mandomando, Augusto Nhabomba, Jaume Ordi, Pedro L. Alonso, Sergi Sanz

**Tècnic de laboratori:**

Pau Cisteró

**En col·laboració amb:**

• Michael Scahill, Stanford University School of Medicine, Califòrnia (EUA)

**Finançadors:**

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle (EUA)

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (Espanya)

**Durada del projecte:**

2008-2012



## Avaluació de quatre combinacions basades en l'artemisina per tractar la malària no complicada en infants africans

L'objectiu general d'aquest projecte és comparar l'eficàcia i la seguretat de quatre tractaments combinats basats en l'artemisina (amodiaquina-artesunat, dihidroartemisina-piperaquina, artemèter-lumefantrina i clorproguanil-dapsona-artesunat) per al tractament de la malària no complicada en infants. Es tracta d'un estudi multicèntric de fase IV, aleatoritzat i obert, amb tres braços de tractament, que s'està duent a terme en deu emplaçaments de recerca en set països africans (Burkina Faso, Nigèria, Zàmbia, Gabon, Uganda, Rwanda i Moçambic) i cinc socis europeus (Bèlgica, Alemanya, França, el Regne Unit i Espanya).

Els objectius són establir la seguretat i l'eficàcia d'aquests nous tractaments combinats durant els 28 dies posteriors al tractament, així com determinar la taxa de re-tractament necessària per a cada règim durant els sis mesos següents al tractament.

Al Centro de Investigaçao em Saúde de Manhica, Moçambic, els 511 infants amb malària no complicada es van assignar de manera aleatòria en tres dels quatre tractaments. La grandària de la mostra total de l'assaig va incloure 5.100 persones, distribuïdes en deu llocs diferents de set països de l'Àfrica subsahariana. El

seguiment dels infants estudiats es va dur a terme el 2009. La neteja i l'anàlisi de les dades es duran a terme al 2010.

### En col·laboració amb:

- Umberto D'Alessandro. Institute of Tropical Medicine, Anvers (Bèlgica)
- Bruno Gryseels. Institute of Tropical Medicine, Anvers (Bèlgica)
- Emmanuel Ezedinachi. Institute for Tropical Diseases Research & Prevention, University of Calabar Teaching Hospital, Calabar (Nigèria)
- Serge Potiandi Diagbouga. Centre Muraz, Bobo-Dioulasso (Burkina Faso)
- Vincent Brown. Epicentre, Paris (França)
- Saadou Issifou. Medical Research Unit, Lambaréné (Gabon)
- Janet Hemingway. The Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Regne Unit)
- Drummond Bone. The University of Liverpool, Liverpool (Regne Unit)
- Emili Bargalló. Fundació Clínic per a la Recerca Biomedica/Centro de Investigaçao em Saúde de Manhica, Barcelona (Espanya)/ Manhica (Moçambic)
- Peter Kremsner. Institute for Tropical Medicine, University of Tübingen, Tübingen (Alemanya)
- Ambrose O. Talisuna, Moses Kanya. Uganda Malaria Surveillance Project, Mulago Hospital Complex, Kampala (Uganda)
- Emmanuel Kafwembe. Tropical Diseases Research Centre, Ndola (Zàmbia)
- Daniel Ngamije, National Malaria Control Programme Rwanda, Kigali (Rwanda)

### Finançadors:

European & Developing Countries Clinical Trial Partnership, EDCTP (Unió Europea)  
Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (Espanya)

### Durada del projecte:

2007-2010

### Investigador principal:

Clara Menéndez

### Coinvestigadors:

Sónia Machevo, Raquel González, Eusébio Macete, Quique Bassat, Montse Renom



#### 1.4 Avaluació de les intervencions: vacunes i fàrmacs

## Mal055: Estudi de fase III, doble cec (d'observador cec), aleatoritzat, controlat i multicèntric per avaluar, en nadons i en infants, l'eficàcia del candidat a vacuna RTS,S/AS01E contra la malària causada per infecció de *Plasmodium falciparum* en diversos entorns de transmissió de la malària a l'Àfrica

L'RTS,S és actualment el candidat a vacuna contra la malària més avançat i el primer que demostra en els assaigs clínics que pot protegir els infants que viuen en zones endèmiques de la malària contra la infecció i la malaltia clínica causada per *Plasmodium falciparum*. Aquesta vacuna es va crear l'any 1987, i el CRESIB, juntament amb el Centro de Investigação em Saúde de Manhiça (CISM), està treballant des del 2002 en el desenvolupament clínic de la vacuna, en col·laboració amb la PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI) i GlaxoSmithKline Biologicals (GSK).

L'any 2003 es va iniciar el primer assaig de fase IIb en infants moçambiquesos d'entre 1 i 4 anys d'edat, i es va demostrar que l'RTS,S redueix la incidència dels episodis de malària clínica (el 35,3%) i de malària greu (el 48,6%) durant un període de 18 mesos després de la vacunació.

El CRESIB i el CISM van dur a terme els primers assaigs clínics I/IIb de la vacuna en infants per avaluar-ne la seguretat, l'eficàcia i la immunogenicitat; els resultats es van publicar el 2007, i demostren que la vacuna és segura, ben tolerada i eficaç contra les





noves infeccions (en el 65,9% dels casos) en aquest grup d'edat.

Al maig del 2009 GSK, PATH MVI i onze dels principals centres de recerca africans van posar en marxa un assaig de fase III del candidat a vacuna de la malària RTS,S de GSK, conegut com l'estudi Mal055, a Moçambic i en altres sis països africans, amb l'objectiu de reclutar-hi 16.000 infants i nadons.

El 6 d'agost del 2009 el CISM va iniciar l'assaig de fase III de la vacuna RTS,S contra

la malària, i va reclutar i vacunar 1.002 infants d'entre 5 i 17 mesos d'edat. Manhiça té previst iniciar el reclutament i la vacunació dels nadons d'entre 6 i 12 mesos al 2010.

Els principals objectius d'aquest estudi són continuar avaluant la seguretat, l'eficàcia i la immunogenicitat del candidat a vacuna, aquesta vegada en condicions diferents de transmissió de la malària; en cas que els resultats siguin favorables, això permetrà la concessió de la llicència de la vacuna en un futur pròxim.

**Investigadors principals**

Pedro L. Alonso, Jahit Sacarlal

**Coinvestigadors:**

Pedro Aide, John J. Aponte, Joseph J. Campo, Carlota Dobaño, Caterina Guinovart, Cinta Moraleda, Gemma Moncunill, Augusto Nhabomba

**Gestora de projecte:**

Diana Quelhas

**En col·laboració amb:**

• Eusébio Macete i Sónia Machevo. Centro de Investigação em Saúde de Manhiça (CISM), Manhiça (Moçambic)

**Finançadors:**

The PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI), Bethesda (EUA).  
GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Bèlgica)

**Durada del projecte:**

2009-2013

## 1.5 De les eines a les polítiques

# Càrrega econòmica de la malària en nadons i infants ens els països de l'Àfrica subsahariana precursors en la introducció de la vacuna de la malària

Tot i que hi ha diversos estudis que documenten la càrrega epidemiològica i clínica de la malària, encara hi ha una manca d'informació sobre la càrrega econòmica de la malaltia. En un context de recursos escassos, és fonamental conèixer els costos que la malària suposa per a les famílies, per al sistema de salut i per a l'economia d'un país en el seu conjunt. Aquesta informació pot guiar futures in-

tervencions preventives i de tractament i pot ajudar a dissenyar polítiques sanitàries tant a nivell local com a nivell nacional.

Si bé alguns estudis s'han centrat en estimacions locals dels costos que la malària comporta per a les famílies i per al sistema de salut, encara hi ha una manca d'informació i de models simples que

### 1.5 De les eines a les polítiques

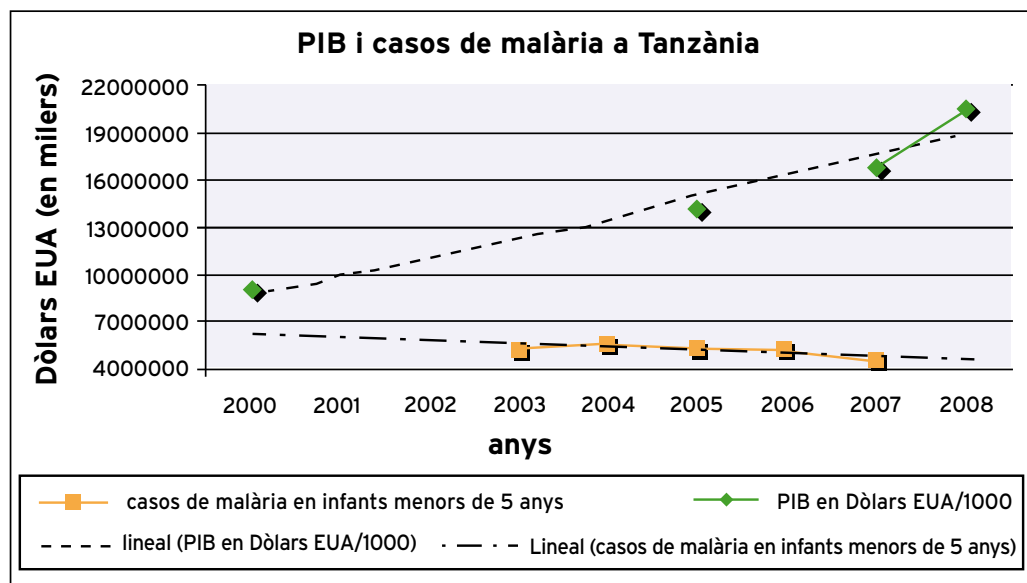
puguin contribuir a estendre les estimacions de costos de la malària al context del país, cosa que permetria generalitzar a la població nacional de tot un país les dades referides a zones petites. Aquest estudi té com a objectiu omplir aquestes mancances, almenys per a tres països de l'Àfrica subsahariana –Ghana, Kenya i Tanzània– mitjançant l'assoliment dels objectius que s'enumeren i s'expliquen tot seguit.

L'objectiu principal d'aquest estudi és estimar la càrrega econòmica de la malària en nadons i infants a Ghana, Tanzània i Kenya. La càrrega econòmica inclou:

- Els costos directes per a la prevenció i el tractament de la malària des del punt de vista social.
- L'impacte de la malària en la productivitat.
- L'impacte de la malària sobre el benestar econòmic.

Altres objectius, per països, són els següents:

- Comprendre/documentar l'estàndard d'atenció als nadons i als infants petits.
- Comprendre/documentar la utilització de recursos i els costos associats a les estratègies de prevenció i als tractaments en els nadons i en els infants petits.
- Comprendre/documentar els costos domèstics per a la prevenció i el tractament dels nadons i els infants petits.
- Construir una base de dades central dels costos que es podria utilitzar per completar els models d'economia de la salut.
- Avaluar l'impacte que la malària té en la productivitat tant a nivell individual com a nivell nacional.
- Avaluar l'impacte que la malària té sobre el benestar econòmic a nivell nacional.
- Avaluar l'impacte de la malària en els nadons i els infants petits pel que fa al desenvolupament de discapacitats, tant a nivell individual com a nivell nacional.



Tendències dels casos de malària en infants menors de 5 anys i producte interior brut (PIB) a Tanzània



Durant els darrers mesos de l'any 2009 se'n va redactar el protocol, es va repassar a fons la bibliografia existent tant sobre els costos com sobre les dades epidemiològiques i clíniques, es van es-

tablir contactes en els tres països per tal d'organitzar la recollida de dades sobre el terreny, i es van dissenyar arbres de decisió per estimar els costos d'un episodi de malària en els tres països.

**Investigador principal:**

Elisa Sicuri

**Coinvestigador**

Caterina Guinovart

**En col·laboració amb:**

- Eusébio Macete. Centro de Investigaçao em Saúde, Manhica (Moçambic)
- Xavier Badia. IMS Health, Barcelona (Espanya)

**Finançador:**

GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Bèlgica), through IMS Health, Barcelona (Espanya)

**Durada del projecte:**

2009-2010

## Comprendre la implementació i la recepció de la fumigació intradomiciliària amb insecticides d'acció residual a Manhica, Moçambic

Aquest estudi antropològic examina els factors socials, culturals i històrics que intervenen en la reintroducció i la recepció de la fumigació intradomiciliària amb insecticides d'acció residual (IRS) per a la prevenció de la malària a Moçambic. Aquest estudi va més enllà dels problemes d'acceptabilitat, i el seu objectiu és comprendre els processos i les pràctiques més informals a través dels quals s'apliquen i es reben les intervencions sanitàries com l'IRS. Aquesta comprensió és essencial per a l'èxit a llarg termini de qualsevol nova intervenció sanitària. Més enllà d'aquest context immediat, no és possible comprendre adequadament l'acceptació (o el rebuig) d'intervencions com l'IRS al marge del

procés d'implementació, i aquest al seu torn no es pot entendre independentment del context més ampli dels debats sobre les polítiques, de la cobertura dels mitjans de comunicació, de la política local i regional i dels processos històrics. Per poder comprendre la política en matèria d'IRS i la implementació que se'n fa actualment a Moçambic i a la regió de l'Àfrica meridional en general cal per tant dur a terme una anàlisi històrica dels factors polítics, socials i culturals implicats en l'intent (fracassat) anterior de controlar la malària mitjançant la fumigació amb DDT, del discurs amb què es presenten els programes actuals d'IRS i de les estratègies retòriques que s'utilitzen per justificar-los.

### 1.5 De les eines a les polítiques

En el marc d'aquest projecte, es va estudiar la implementació de la fumigació intradomèstica i la seva recepció sobre el terreny a Moçambic, per mitjà de les observacions dels participants, d'entrevistes en profunditat i de discussions en grups focals. El projecte també va incloure entrevistes amb responsables polítics, amb grups d'interès i amb experts internacionals.

El 2009 es va enllestir el treball de camp a Moçambic i es van dur a terme les entrevistes amb els experts polítics i internacionals.

**Investigador principal:**  
Robert Pool

#### En col·laboració amb:

- Khatia Munguambe. Centro de Investigação em Saúde de Manhica, Manhica (Moçambic)
- Catherine Montgomery. London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Regne Unit)
- Samuel Mabunda. National Malaria Control Programme, Ministry of Health, Maputo (Moçambic)

#### Finançador:

Bill & Melinda Gates Foundation, a través de la London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Regne Unit)

#### Durada del projecte:

2007-2009

## MalERA: Agenda de Recerca per a l'Eradicació de la Malària

En els darrers anys hem assistit a un renovat impuls per controlar la malària, i s'ha establert l'objectiu d'eradicar la malària a llarg termini. Amb tot, hi ha un consens generalitzat sobre el fet que amb les eines actualment disponibles es pot controlar millor la malària i eliminar-la en algunes zones, però que no se'n podrà assolir l'eradicació arreu del món. Per tant, la recerca i el desenvolupament (R+D) representa una part crucial de l'estratègia mundial per controlar, eliminar i eradicar definitivament la malària.

La iniciativa malERA complementa el Pla d'Acció Mundial contra la Malària del 2008 amb qüestions de R+D, consistent en un rigorós procés científic consultiu per identificar les actuals llacunes de coneixement i les noves eines que es necessiten per eradicar la malària. L'objectiu és

desenvolupar una agenda global multidisciplinària de R+D que puguin implementar els organismes de recerca i de salut pública i els finançadors.

Aquest procés de consulta es va organitzar en set grups consultius (vacunes; fàrmacs; control de vectors; models matemàtics; sistemes de salut, recerca operativa i diagnòstic; seguiment i avaluació i vigilància; i estratègies d'integració) i culminarà en l'elaboració d'un Llibre Blanc que esbossarà el programa de R+D proposat i que es publicarà per garantir-hi un accés obert.

Durant un any i mig, més de dos-cents experts de 37 països han participat en disset reunions de malERA arreu del món. Com a resultat d'aquest procés, cada grup consultiu ha elaborat un document científic



que serà la base per al Llibre Blanc, el qual s'ha de consolidar durant la reunió de la setmana Zenith que tindrà lloc al març del 2010 i que comportarà una àmplia aportació de la comunitat de R+D.

Els resultats clau del procés malERA es van compartir amb les comunitats científica i de política sanitària durant els simposis dedicats a aquesta iniciativa en els congressos de la Multilateral Initiative on Malaria (MIM) i de la Societat Americana de Medicina Tropical i Higiene (ASTMH) que va tenir lloc a Nairobi i a Washington DC, respectivament, durant el 2009.

El Comitè Directiu i els grups consultius

han estat formats per científics independents amb experiència acreditada en la malària i altres malalties infeccioses, i han estat coordinats pel Dr. Pedro L. Alonso. La continuïtat i la comunicació transversal entre els diversos elements del programa han estat facilitades per un secretariat amb seu al CRESIB.



**Investigador principal:**

Pedro L. Alonso

**Gestora de projecte:**

Carolyn Daher (fins al juny de 2009),  
Almudena Legarda (des del setembre de 2009)

**Assistent de projecte:**

Patricia García

**Redactor científic:**

Matiana González

**Tècnic de reunions:**

Desiree van der Mei

**Finançador:**

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle  
(EUA)

**Durada del projecte:**

2008-2010

## iVAX: Planificació d'un Consorci Interdisciplinari de Recerca sobre *Plasmodium vivax*

L'objectiu general d'aquest projecte és crear una xarxa interdisciplinària de recerca sobre *P. vivax*, definir una agenda de prioritats de recerca sobre *P. vivax* i desenvolupar una proposta per a constituir un Consorci Interdisciplinari de Recerca sobre *P. vivax* (iVAX) que tindrà com a objectiu contribuir al desenvolupament de noves eines de lluita contra el *P. vivax* mitjançant l'abordatge de les mancances més importants en el coneixement d'aquest paràsit.

El projecte es va iniciar el 30 de setembre del 2009; la reunió fundacional, que va tenir lloc a Barcelona els dies 29 i 30 d'octubre del 2009, va aplegar onze experts d'Austràlia, el Brasil, Colòmbia, l'Índia, Papua Nova Guinea, Tailàndia i els Estats Units, així com del CRESIB, i va tenir com a objectiu fixar l'estructura principal i les línies de recerca prioritàries del Consorci. Durant aquesta reunió es va decidir centrar la proposta en la biologia paràsit-

## 1.5 De les eines a les polítiques

hoste i desenvolupar els grups consultius següents:

- Reticulòcits
- Hipnozoïts
- Immunologia
- Fisiopatologia
- Biologia del vector
- Epidemiologia

Es va acordar que es faria una segona reunió a Atlanta al febrer del 2010, i que s'hi convidaria més investigadors per debatre en profunditat cadascuna de les prioritats de recerca.

**Investigador principal:**  
Hernando del Portillo

**Gestora del projecte:**  
Ariadna Sanz

**En col·laboració amb:**

- Ivo Müller. Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goroka (Papua Nova Guinea)

**Finançador:**

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle (EUA)

**Durada del projecte:**

2009-2010

**Publicacions:**

- Mueller I, Galinski MR, Baird JK, Carlton JM, Kochar DK, Alonso PL, del Portillo HA. Key gaps in the knowledge of *Plasmodium vivax*, a neglected human malaria parasite. **Lancet Infect Dis.** 2009 Sep;9(9):555-66.

---

## 1.6 El Consorci *Plasmodium vivax*

### El Consorci *Plasmodium vivax*

El paràsit *Plasmodium vivax* és geogràficament la causa més estesa de la malària en els humans, amb un total de 2.500 milions de persones en situació de risc i una estimació d'entre 80 i 300 milions de casos clínics cada any, incloent-hi la malaltia greu i la mort. Malgrat aquesta gran càrrega de malaltia, el *P. vivax* es passa per alt i queda a l'ombra de l'enorme problema causat pel *Plasmodium falciparum* a l'Àfrica subsahariana. Com a conseqüència d'això, hi ha importants llacunes de coneixement sobre la clínica, l'epidemiologia i la fisiopatologia de la infecció causada per aquest paràsit.

El Consorci *Plasmodium vivax* és un programa de quatre anys coordinat pel CRESIB i finançat per la Fundació Cellex que té com a objectiu millorar el coneixement sobre la malària causada per

*P. vivax* i accelerar el desenvolupament de noves eines de control, especialment vacunes. El Consorci està format per sis institucions de cinc països diferents (Papua Nova Guinea, l'Índia, el Brasil, Colòmbia i Espanya), i se centra en els cinc objectius específics següents:

- 1) Dur a terme estudis longitudinals prospectius sobre l'epidemiologia de la malària per *P. vivax* en dues regions amb transmissió diferent: el Brasil i Papua Nova Guinea.
- 2) Estudiar la immunitat natural contra els antígens de *P. vivax* i identificar les respostes immunitàries correlacionades amb la protecció clínica.
- 3) Estudiar l'espectre patològic causat per la malària per *P. vivax* amb



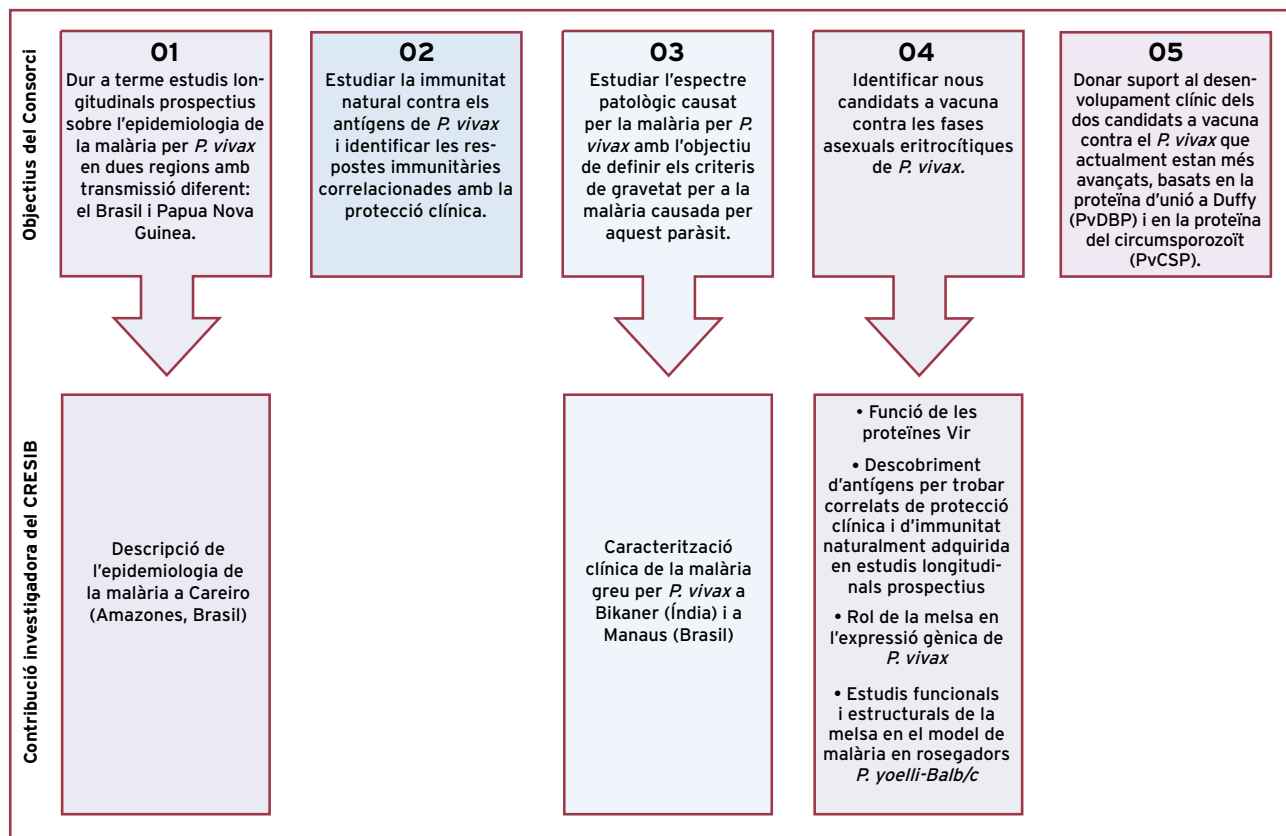


l'objectiu de definir els criteris de gravetat per a la malària causada per aquest paràsit.

4) Identificar nous candidats a vacuna contra les fases asexuals eritrocítiques de *P. vivax*.

5) Donar suport al desenvolupament clínic dels dos candidats a vacuna contra el *P. vivax* que actualment estan més avançats, basats en la proteïna d'unió a Duffy (PvDBP) i en la proteïna del circumsporozoït (PvCSP).

Objectius del Consorci *Plasmodium vivax* i contribució investigadora que hi aporta el CRESIB:



1.6 El Consorci *Plasmodium vivax*

## Descripció de l'epidemiologia de la malària a Careiro (Amazones, Brasil)

Actualment s'està duent a terme un estudi prospectiu per determinar l'epidemiologia de la malària a Careiro, una zona endèmica de la malària pròxima a Manaus (Brasil).

Abans de l'inici d'aquest estudi es va elaborar un cens de la població de la zona (d'uns vuit-cents habitants). En l'actualitat s'està fent un seguiment dels participants durant divuit mesos, mitjançant la detecció passiva de casos i visites transversals cada sis mesos (dues durant l'estació seca i dues durant l'estació de pluges). Les visites inclouen la història clínica, un reco-

neixement físic i l'extracció de mostres de sang.

A finals de l'any 2009 es van finalitzar tres dels quatre estudis transversals, i l'últim ha estat programat per a la primavera del 2010. La població censada ha participat de bon grat en la vigilància per a la detecció passiva, i s'han detectat casos de malària en els centres de salut que cobreixen l'àrea de l'estudi. Les dades s'han anat introduint rutinàriament en diferents bases de dades electròniques, i les anàlisis es duran a terme tan aviat com es finalitzi la darrera visita transversal.



Treballadors de l'estudi de camp i tècnics de laboratori al Centre de Salut de Careiro, Amazones, Brasil

**Investigador principal:**

Pedro L. Alonso

**Coinvestigadors:**

Caterina Guinovart, Quique Bassat, John J. Aponte, Hernando del Portillo Patricia García (fins al novembre del 2009) i Ariadna Sanz (des del desembre del 2009)

**En col·laboració amb:**

• Marcus V.G. Lacerda. Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Manaus (Brasil)

**Finançador:**

Fundació Cellex, Barcelona (Espanya)

**Durada del projecte:**

2008-2010



## Caracterització clínica de la malària greu per *Plasmodium vivax* a Bikaner (Índia) i a Manaus (Brasil)

En els darrers anys ha deixat de considerar-se cert el paradigma segons el qual el *P. vivax* era un paràsit clínicament benigne. Si bé la majoria dels episodis clínics causats per aquest paràsit no són greus, hi ha una creixent evidència que demostra que aquest paràsit pot ser responsable de quadres mèdics greus o causar la mort.

Malgrat això, l'OMS no ha establert criteris per a la malària greu per *P. vivax*, ni ha estudiat la patogènesi de les complicacions clíniques de la forma greu d'aquesta malaltia. Atès aquest escenari, es durà a terme un estudi prospectiu descriptiu per caracteritzar la presentació clínica de la malària greu per *P. vivax* en pacients ingressats en dos hospitals terciaris de referència a Bikaner (Índia) i a Manaus (Brasil). Tots dos hospitals estimaran la

freqüència d'hospitalitzacions de pacients amb malària per *P. vivax*, la freqüència de pacients amb infeccions confirmades exclusivament de *P. vivax* que compleixin els criteris de malària greu, i els factors de risc per als pacients ingressats amb malària per *P. vivax*. A més, es compararà la presentació clínica d'aquesta malaltia en dos continents diferents utilitzant un únic protocol.

El projecte ja ha començat en els dos llocs, i a Manaus ja s'hi han reclutat més de dos-cents cinquanta pacients. A Bikaner el procés ha estat més lent, a causa d'una temporada amb una incidència de la malària especialment baixa i de l'alta estacionalitat de la transmissió de la malària a la zona. El nostre objectiu és continuar reclutant-hi pacients fins a finals del 2010.

### Investigadors principals:

Quique Bassat, Pedro L. Alonso

### Coinvestigadors:

Caterina Guinovart, John Aponte

### Gestora del projecte:

Patricia García (fins al novembre del 2009) i

Ariadna Sanz (des del desembre del 2009)

### En col·laboració amb:

- K.C. Nayak. Sardar Patel Medical College, Bikaner (Índia)
- Marcus V.G. Lacerda. Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Manaus (Brasil)

### Finançador:

Fundació Cellex, Barcelona (Espanya)

### Durada del projecte:

2007-2010

## Funció de les proteïnes Vir

L'anàlisi seqüencial del repertori complet de gens *vir* de la soca Salvador I va mostrar que només 171 gens *vir* contenen els dominis transmembrana (TM) predits i que només quatre gens *vir*, tots ells pertanyents a la subfamília D, tenen el motiu exacte PEXEL/HT, mentre que 160 proteïnes Vir deduïdes tenen un mo-

tiu semblant a PEXEL. A partir d'imatges confocals làser obtingudes del frotis d'un sol aïllat salvatge i utilitzant sèrum immune contra una seqüència peptídica conservada de la subfamília D, originàriament es va pensar que les proteïnes Vir estaven situades exclusivament a la superfície dels reticulòcits infectats. Amb

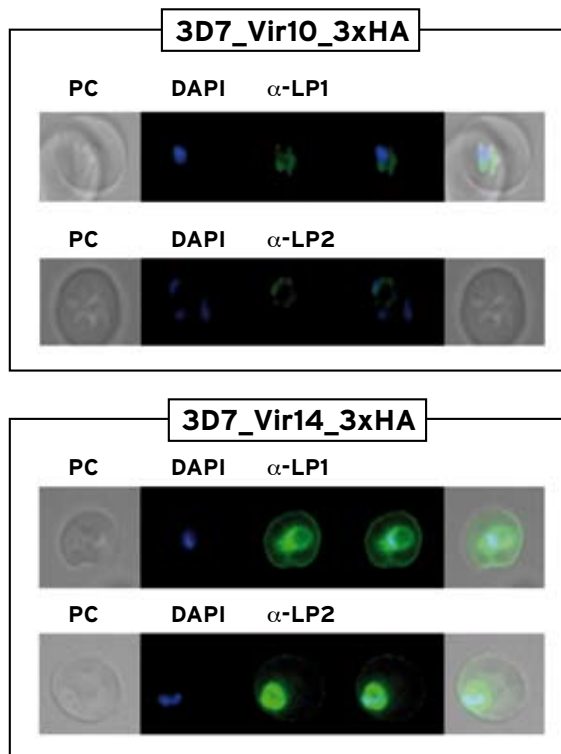
### 1.6 El Consorci *Plasmodium vivax*

tot, l'anàlisi *in silico* dels dominis de les proteïnes i de les estructures secundàries a partir de seqüències de paràsits obtingudes directament dels pacients van revelar que la subfamília A està relacionada amb la família multigènica subtelomèrica SURFIN de *P. falciparum* i que la subfamília D de les proteïnes Vir conté dominis 2TM similars als de la família multigènica Pfm-2tm. Aquestes dades indiquen que les proteïnes Vir podrien tenir diferents localitzacions subcel·lulars a part de la membrana superficial dels reticulòcits infectats. Malauradament, en absència d'un sistema continu de cultiu *in vitro* de *P. vivax* que permeti obtenir prou material per a l'experimentació, aquests resultats no es poden considerar inequívocs. Com a enfocament alternatiu, es pot explorar la transfecció heteròloga i l'expressió de gens *vir* en *P. falciparum*.

L'objectiu principal d'aquest projecte és determinar la localització subcel·lular de les proteïnes Vir, i els objectius específics són els següents:

- 1) Construir línies transgèniques de *P. falciparum* expressant en trans diferents proteïnes Vir.
- 2) Determinar la seva localització subcel·lular mitjançant microscòpia làser confocal.
- 3) Establir un cultiu *in vitro* de *P. vivax* a curt termini.
- 4) Validar els resultats obtinguts en transfeccions heteròlogues.

Hem construït diverses línies transgèniques de *P. falciparum* que expressen pro-



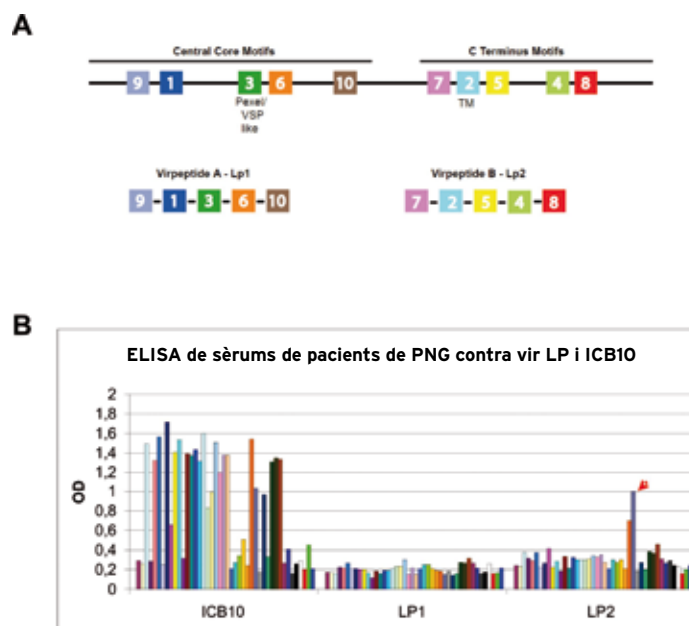
Microscòpia làser confocal de línies transgèniques de *P. falciparum* que expressen proteïnes Vir. La identificació de les proteïnes Vir10 i Vir14 en les línies transgèniques es va aconseguir utilitzant anticòssos policlonals de conills d'Índies que reconeixen diferents pèptids Vir. Els paràsits es van incubar amb DAPI (en blau, el marcador de nucli) i anti-LP1 o LP2 (en verd, el marcador de proteïnes Vir específiques de *P. vivax*)



teïnes Vir amb diferents dominis de proteïnes i localitzacions subcel·lulars predits. Els resultats demostren, certament, que les proteïnes Vir tenen diferents localitzacions subcel·lulars.

Per validar aquests resultats hem sintetitzat pèptids llargs (90-100 aa) i hem

generat els anticossos policlonals anti-vir LP1 i LP2 mono específics en conills d'Índies. Aquests pèptids són reconeguts pels sèrums immunes dels pacients infectats per *P. vivax*, i aquests anticossos van reconèixer proteïnes Vir expressades en línies transgèniques de *P. falciparum*.



A. Representació esquemàtica dels motius conservats de la família multigènica Vir presents en els pèptids llargs 1 i 2 (Lp1 i Lp2). Motiu 2: domini transmembrana (TM); motiu 3: semblant a PEXEL/VSP

B. Resultats d'ELISA dels pèptids LP1 i LP2 contra 32 sèrums de pacients de Papua Nova Guinea (PNG) amb *P. vivax* (en vermell, els sèrums que reconeixen l'LP2). La proteïna recombinant ICB10, que representa la regió C-terminal de PvMSP1, es va utilitzar com a control positiu, ja que aquesta proteïna és altament immunogènica en les infeccions naturals

#### Investigadors principals:

Carmen Fernández-Becerra, Hernando A. del Portillo

#### Coinvestigadors:

Maria Bernabeu, Lorena Martín-Jaular, Mireia Ferrer

#### Tècnic de laboratori:

Pep Astola

#### Gestora de projecte:

Patricia García (fins al novembre del 2009) i Ariadna Sanz (des del desembre del 2009)

#### En col·laboració amb:

- Peter H. David. L'Institut Pasteur, Paris (França)
- Tobias Spielmann. Tropical Medicine Institute of Hamburg, Hamburg (Alemanya)

#### Finançadors:

Fundació Cellex, Barcelona (Espanya)  
Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR), Barcelona (Espanya)

#### Durada del projecte:

2007-2011

#### Publicacions:

- Fernandez-Becerra C, Yamamoto MM, Vêncio RZN, Lacerda M, Rosanas-Urgell A, del Portillo HA. *Plasmodium vivax* and the importance of the subtelomeric multigene *vir* superfamily. **Trends Parasitol.** 2009 Jan;25(1):44-51.

1.6 El Consorci *Plasmodium vivax*

## Descobriments d'antígens per trobar correlats de protecció clínica i immunitat naturalment adquirida en estudis longitudinals prospectius

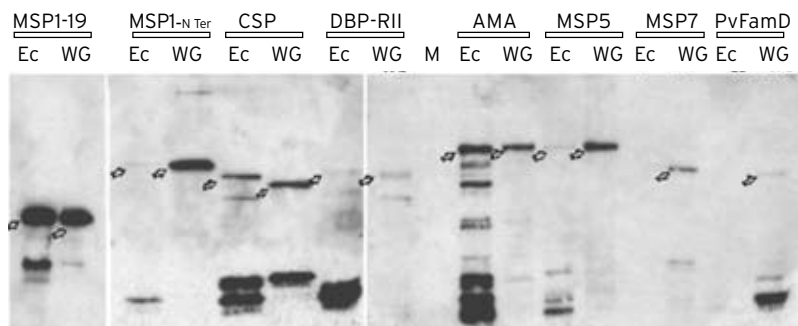
La immunitat a la malària és específica de cada espècie; per tant, és poc probable que una vacuna contra la malària per *P. falciparum* protegeixi contra el *P. vivax*, i això justifica la necessitat de dur a terme investigacions específiques per descobrir-ne antígens i desenvolupar vacunes específiques per al *P. vivax*.

La biologia computacional està accelerant ràpidament el descobriment de noves dianes d'intervenció. Proposem d'utilitzar diferents algorismes per predir dianes per al desenvolupament de vacunes per al *P. vivax*. Els antígens s'expressaran utilitzant sistemes *cell free* d'expressió de proteïnes *in vitro*, que ofereixen una alternativa als sistemes basats en cèl·lules d'*E. coli* i tenen una sèrie d'avantatges potencials, incloent-hi, entre d'altres, la producció amb èxit de proteïnes que pateixen proteòlisi o que s'acumulen en cossos d'inclusió. Els nous antígens s'utilitzaran en estudis immunoepidemiològics utilitzant el sistema Bio-Plex. S'han desenvolupat tecnologies d'*arrays* en suspensió amb capacitat d'alt rendiment per analitzar simultàniament

diverses proteïnes amb una quantitat mínima de sèrums immunes.

L'objectiu principal d'aquest projecte és descobrir nous antígens per al desenvolupament de candidats a vacuna de *P. vivax* trobant correlats de protecció clínica i respostes d'immunitat humoral naturalment adquirida en estudis longitudinals prospectius, i més concretament:

- 1) Utilitzar els sistemes *cell free* d'expressió del germen de blat per expressar proteïnes de la malària.
- 2) Validar aquest sistema en comparació amb els sistemes d'expressió d'*E. coli*.
- 3) Aplicar i validar el Bio-Plex i les tecnologies d'*arrays* de proteïnes per als antígens de *P. vivax*.
- 4) Trobar correlats de protecció clínica i d'immunitat naturalment adquirida en els infants d'1 a 5 anys de la cohort longitudinal prospectiva de l'estudi Cellex realitzat a Papua Nova Guinea.



WB - anti GST 1:5000

Transferència *Western-blot* que mostra que mostra l'expressió de vuit proteïnes de *P. vivax* fusionades a la GST i expressades en la fracció soluble de sistemes lliures de cèl·lules d'*E. coli* (Ec) i germen de blat (WG). Les proteïnes van ser detectades utilitzant un antisèrum policlonal anti-GST de conill a una dilució d'1:5000



Hem construït diversos vectors recombinants d'expressió per a les proteïnes de la malària. Els clons recombinants enviats al nostre soci del Japó no expressaven de manera creïble les nostres pròpies construccions. Ara hem subrogat el sistema *cell free* d'expressió del germen de blat, així com el de l'*E. coli*, i hem aconseguit expressar amb èxit vint antígens de *P. vivax*, entre els quals hi ha set principals candidats a vacuna.

S'ha desenvolupat i validat el sistema Bio-

**Investigadors principals:**

Hernando A. del Portillo, Carmen Fernández-Becerra

**Coinvestigadors:**

Edmilson Rui, Anna Rosanas, Luis Izquierdo, Sergi Sanz, Marina Bruçet

**Tècnic de laboratori:**

Pep Astola

**Gestora del projecte:**

Patricia García (fins al novembre de 2009) i Ariadna Sanz (des del desembre de 2009)

Plex per al descobriment d'antígens de *P. vivax* en el nostre grup utilitzant la proteïna PvMSP1 com a marcador molecular. S'han unit set antígens a les perles Bio-plex i s'ha testat la "prova de concepte" de la seva immunogenicitat amb Bio-Plex utilitzant sèrums immunes.

A més, s'ha finalitzat l'estudi longitudinal prospectiu a Papua Nova Guinea i s'han analitzat totes les mostres (9.000) per PCR en temps real per a *P. falciparum* i *P. vivax*.

**En col·laboració amb:**

- Ivo Müller. Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goroka (Papua Nova Guinea)
- Takafumi Tsuboi. Ehime University, Ehime (Japó)

**Finançador:**

Fundació Cellex, Barcelona (Espanya).

**Durada del projecte:**

2007-2011

## El rol de la melsa en l'expressió dels gens de *Plasmodium vivax*

El *P. vivax* envaeix de manera predominant, si no de manera exclusiva, els reticulòcits, i és àmpliament acceptat que ha de passar necessàriament per la melsa. La melsa és un òrgan complex que està perfectament adaptat a filtrar i destruir selectivament els glòbuls vermells senescents, els microorganismes infecciosos que s'escapen de les barreres epitelials i els glòbuls vermells infectats amb *Plasmodium*.

Les infeccions experimentals de malària en animals esplenectomitzats han demostrat el rol essencial de la melsa en l'expressió d'antígens variants implicats

en la citoadherència i el segrest. Així, els paràsits *P. knowlesi* que expressen proteïnes variants en la superfície dels glòbuls vermells infectats perden ràpidament aquesta expressió i la capacitat d'aglutinació del sèrum si són transferits a mones *Rhesus* esplenectomitzades, i la recuperen novament quan es tornen a transferir a animals normals. En estudis sobre infeccions per *P. falciparum* en mones *Saimiri* esplenectomitzades es van observar resultats lleugerament diferents; així, els glòbuls vermells infectats van perdre la seva capacitat de citoadherència, si bé sembla que van expressar una nova sèrie d'antígens variants. En conjunt,



### 1.6 El Consorci *Plasmodium vivax*

aquestes dades demostren la importància de la melsa en l'expressió d'antígens variants associats amb la citoadherència.

Donat que és àmpliament acceptat que el *P. vivax* no citoadhereix, seria interessant estudiar el rol de la melsa en l'expressió de les proteïnes variants vir. A més, donat que la seqüència completa del genoma de *P. vivax* ara és pública i tothom hi pot accedir, aquesta anàlisi de la transcripció es pot realitzar globalment.

El principal objectiu d'aquesta proposta és identificar els gens de *Plasmodium vivax* l'expressió dels quals depèn de la melsa en el model experimental de mones *Aotus lemurinus griseimebra* infectades

amb la soca Salvador-1 de *P. vivax* i utilitzar aquesta informació per avançar en el desenvolupament de vacunes.

Noves anàlisis bioinformàtiques de les dades del microarray que conté totes les seqüències codificadores de *P. vivax* han revelat 24 proteïnes l'expressió de les quals depèn de la melsa. Hem dissenyat primers específics per amplificar, a partir del gDNA o el cDNA, els gens complets que codifiquen per aquestes 24 proteïnes. Durant el 2009 vam expressar aquestes proteïnes en el sistema *cell free* de germen de blat per validar els resultats transcripcionals a nivell de les proteïnes (és a dir, descobriment d'antígens).

#### Sp-3 cy5 vs Sp+2 cy3



#### Resultats del microarray

Microarray que mostra un patró diferencial d'expressió en presència (verd) o absència (vermell) de la melsa

##### Investigadors principals:

Hernando A. del Portillo, Carmen Fernández-Becerra

##### Coinvestigadors:

Cristina Peligero Cruz, Pablo Suárez Cortés, Edmilson Rui

##### Tècnic de laboratori:

Pep Astola

##### Gestora del projecte:

Patricia García (fins al novembre del 2009) i Ariadna Sanz (des del desembre del 2009)

##### En col·laboració amb:

- Sócrates Herrera i Myriam Arévalo Herrera. Centro Internacional de Vacunas, Cali (Colòmbia)
- Ricardo N.Z. Venzio. Universidade de São Paulo, São Paulo (Brasil)

##### Finançador:

Fundació Cellex, Barcelona (Espanya)

##### Durada del projecte:

2007-2011



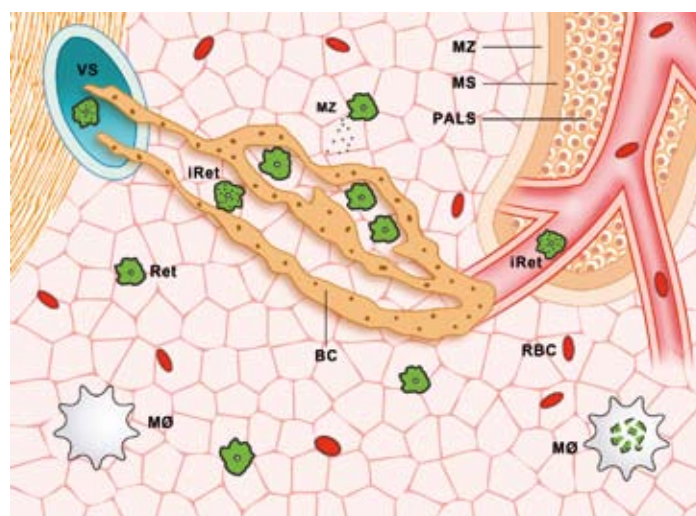
## Estudis funcionals i estructurals de la melsa en el model de malària de rosegadors *Plasmodium yoelii*-Balb/c

La melsa és un òrgan complex que s'adapta perfectament a filtrar i destruir selectivament els glòbuls vermells senescents, els microorganismes infecciosos que s'escapen de les barreres epitelials i els glòbuls vermells infectats amb *Plasmodium*. Aquesta capacitat de filtratge està relacionada amb la seva estructura complexa i amb la microcirculació sanguínia. Així, la melsa consisteix en un sistema trabecular en què la polpa blanca, el teixit limfoide on resideixen la majoria de les cèl·lules efectores immunes; la polpa vermella, una malla reticular en què es produeix la destrucció dels glòbuls vermells senescents i aberrants; i la zona marginal, que s'estén entre la polpa blanca i la polpa vermella i on s'eliminen les partícules inerts, els bacteris i els virus, formen una estructura complexa. A més, la sang entra a la

melsa a través d'una artèria central que es ramifica en capil·lars la majoria dels quals desemboquen en els llits de filtració de la polpa vermella abans d'arribar al sistema venós, en el que s'anomena "sistema obert". Per tant, la melsa és un òrgan complex l'estructura en 3D de la qual consisteix en diferents zones microanatòmiques exquisidament adaptades per realitzar diferents funcions.

El principal objectiu d'aquest projecte és determinar el mecanisme pel qual la soca de *P. yoelii* no letal és capaç d'escapar a la depuració de la melsa i el rol de les cèl·lules barrera en aquesta fuga. Els objectius específics són els següents:

- 1) Perfeccionar l'anàlisi dels canvis estructurals que es produeixen a la melsa dels ratolins inoculats experi-



Model de mecanisme d'evasió de la melsa en la malària no letal propensa als reticulòcits. El *P. yoelii* 17X induïx la remodelació estructural de la melsa, incloent-hi la formació de cèl·lules barrera a la qual els reticulòcits infectats se citoadhereixen específicament, protegint-se així a si mateixos de l'eliminació per part dels macròfags de la melsa. Abreviacions: VS, llum del si venós; RBC, glòbuls vermells; Ret, reticulòcits; iRet, reticulòcits infectats; mz, merozoïts; PALS, teixit limfoide periarteriolar; MS, si marginal; MZ, zona marginal; MO, macròfags; BC, cèl·lules de la barrera

### 1.6 El Consorci *Plasmodium vivax*

mentalment amb *P. yoelii* letal i no letal utilitzant noves sondes i reactius generats per a l'anàlisi histològica.

2) Realitzar imatges *in vivo* quantitatives de la melsa de ratolins inoculats experimentalment amb reticulòcits que contenen *P. yoelii* letals i no letals.

3) Buscar marcadors moleculars de les "cèl·lules barrera" en infeccions experimentals de ratolins BALB/c infectats amb *P. yoelii* mitjançant una anàlisi global de transcripció.

4) Construir ratolins amb gens *knock-down* condicionals per demostrar funcionalment quan, on i com els reticulòcits que contenen *P. yoelii* interactuen amb les cèl·lules barrera.

Després de dos anys d'invertir en el desenvolupament de tecnologies per al model de ratolins, hem implementat la imatge intravital i la imatge per ressonància magnètica de la melsa del ratolí i hem descobert un nou mecanisme d'evasió a la melsa de reticulòcits que contenen paràsits de la malària no letals, semblant

al que s'observa per *P. vivax*. S'ha enviat un article sobre aquesta qüestió a PLoS Pathogens. A més, s'ha registrat una patent sobre l'ús d'exosomes derivats de reticulòcits: un mètode per aïllar-los i utilitzar-los (P200931275), i s'ha aprovat un protocol per estudiar la melsa humana en pacients amb malària de l'Hospital Clínic de Barcelona.

#### En col·laboració amb:

- James Burn. Drexel School of Medicine, Philadelphia (EUA)
- Volker Heussler. Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg (Alemanya)
- Ricardo N.Z. Venzio. Universidade de São Paulo, São Paulo (Brasil)
- María Calvo. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (Espanya)
- Susana Kalko. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)/ Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (Espanya)
- Anna Planas. Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona (IIBB)/Consejo Superior de Investigaciones Científicas/ IDIBAPS, Barcelona (Espanya)
- Núria Cortadellas. Universitat de Barcelona/IDIBAPS/Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (Espanya)
- Carmen Ayuso. Departament de Radiologia, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona (Espanya)
- Jaume Ordi. Departament de Patologia, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona (Espanya)

#### Finançadors:

Fundació Cellex, Barcelona (Espanya)  
Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR), Barcelona (Espanya)

#### Durada del projecte:

2007-2011

#### Investigadors principals:

Hernando A. del Portillo, Carmen Fernández-Becerra

#### Coinvestigadors:

Lorena Martín-Jaular, Mireia Ferrer, Anna Rosanas-Urgell

#### Tècnic de laboratori:

Pep Astola

#### Gestora del projecte:

Patricia García (fins al novembre del 2009) i Ariadna Sanz (des del desembre del 2009)



## 1.7 El Consorci IPTi

# El Consorci IPTi



El tractament preventiu intermitent en infants (IPTi) consisteix a administrar un fàrmac contra la malària en el moment de la vacunació infantil en el primer any de vida, i s'aprofita per administrar-lo juntament amb el reeixit Programa Ampliat d'Immunització (PAI) de l'Organització Mundial de la Salut. Així, els infants reben un fàrmac contra la malària en dues o tres ocasions durant el primer any de vida, tant si tenen la malària com si no la tenen, proporcionant-los una protecció profilàctica per al temps en què el fàrmac contra la malària és present a la sang.

El Consorci IPTi es va crear l'any 2003 i és finançat per la Bill & Melinda Gates Foundation. El CRESIB ha coordinat la secretaria del Consorci, que aplega dinou institucions que treballen plegades per resoldre ràpidament les qüestions científiques pendents que cal abordar abans que es pugui recomanar l'IPTi com a política de control i prevenció de la malària.

El Consorci va realitzar assaigs d'eficàcia de l'IPTi aleatoritzats, doble cec i controlats amb placebo amb sulfadoxina-pirimetamina SP (IPTi-SP) a Moçambic i a Gabon, i amb fàrmacs i combinacions alternatives a Kenya, Tanzània i Papua Nova Guinea utilitzant artesunat més SP i artesunat més amodiaquina i clorproguanil-dapsona (Lapdap) a Kenya, mefloquina i clorproguanil-dapsona (Lapdap) a Tanzània, i artesunat més SP i amodiaquina més SP a Papua Nova Guinea.

A través de dues sèries d'estudis d'implementació de l'IPTi-SP, realitzades en paral·lel als assaigs d'eficàcia, el Consorci va generar informació sobre els problemes operatius, l'acceptabilitat i els costos

d'implementació en una sèrie de països i en sistemes de salut diferents.

Era la primera vegada que una possible eina de control de la malària ha estat objecte d'una avaluació robusta i en profunditat com aquesta, i en què els prometedors resultats de la recerca s'han sotmès a una avaluació completa per a la implementació i l'impacte en salut pública. També és probable que es converteixi en un model de col·laboració i de partenariat internacional en el desenvolupament i l'avaluació de noves eines de control.

L'IPTi ha estat objecte d'avaluació per dos comitès d'experts, el Grup d'Experts Tècnics (TEG) convocat per l'OMS i un grup d'experts convocat pel US Institute of Medicine (IOM). Ambdues comissions han recomanat (l'IOM al juliol del 2008, i el TEG a l'abril del 2009) que caldria aplicar l'IPTi a les zones de transmissió entre moderada i alta de la malària, i l'IPTi amb SP a les zones on no hi ha un nivell gaire alt de resistència a l'SP.

L'IPTi s'administra juntament amb el Programa Ampliat d'Immunització, i la recerca ha demostrat que el fet que l'IPTi s'administri juntament amb les vacunes del PAI no té un efecte negatiu en les respostes a les vacunes d'aquest programa ni en les actituds de la gent envers el PAI, de manera que el Grup Assessor Estratègic d'Experts (SAGE) –l'organisme assessor en matèria de polítiques per al Programa Ampliat d'Immunització– va aprovar a l'octubre del 2009 que l'IPTi es pot administrar juntament amb les vacunes del PAI. El Programa Mundial contra la Malària (GMP) de l'OMS està prenent ara la iniciativa per desenvolupar una declaració conjunta de l'OMS (GMP, AFRO i PAI) i UNICEF per recomanar l'ús de l'IPTi.

El Consorci està treballant en els projectes següents:

## 1.7 El Consorci IPTi

- Anàlisi combinada de l'eficàcia de l'IPTi-SP
  - Anàlisi combinada de la seguretat de l'IPTi-SP
  - Efecte de l'IPTi-SP en les respostes immunitàries a les vacunes del PAI
  - Efecte de l'IPTi-SP en el desenvolupament de la immunitat naturalment adquirida a la malària
  - Efecte de la resistència a SP sobre l'eficàcia de l'IPTi-SP
  - Fàrmacs i combinacions alternatives per a l'IPTi
  - Efectivitat de l'IPTi administrat a través dels sistemes de salut existents
  - Implementació pilot de l'IPTi en sis països africans per part d'UNICEF
  - Anàlisi del cost-efectivitat de l'IPTi
  - Acceptabilitat de l'IPTi
  - Distribució de la malària per edats i aplicabilitat de l'IPTi, i creació d'una eina basada en una web de suport per decidir on aplicar l'IPTi
  - Modelatge de l'impacte de l'IPTi
- El color morat indica els projectes en què han participat investigadors del CRESIB durant l'any 2009. Els resultats sobre l'eficàcia i la seguretat de l'IPTi amb SP s'han publicat a:
- Aponte JJ, Schellenberg D, Egan A, Breckenridge A, Carneiro I, Critchley J, Danquah I, Dodoo A, Kobbe R, Lell B, May J, Premji Z, Sanz S, Sevene E, Soulaymani-Becheikh R, Winstanley P, Adjei S, Anemana S, Chandramohan D, Issifou S, Mockenaupt F, Owusu-Agyei S, Greenwood B, Grobusch MP, Kremsner PG, Macete E, Mshinda H, Newman RD, Slutsker L, Tanner M, Alonso P, Menendez C. Efficacy and safety of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for malaria in African infants: a pooled analysis of six randomised, placebo-controlled trials. **Lancet**. 2009 Oct 31;374(9700):1533-42.

## IPTi Immuno: Impacte del tractament preventiu intermitent en infants en el desenvolupament de la immunitat naturalment adquirida a Moçambic

Aquest estudi té com a objectiu investigar l'impacte del tractament preventiu intermitent en infants (IPTi) sobre el desenvolupament de la immunitat naturalment adquirida. Aquesta intervenció en infants podria interferir amb l'adquisició de la immunitat a la malària més endavant en la vida i podria tenir conseqüències negatives, com ara un rebot de la malària clínica, o conseqüències positives, com una protecció a llarg termini contra la malària després de la finalització del tractament.

Per investigar la possible interferència en la immunitat naturalment adquirida, es van recollir mostres de sang d'infants que havien rebut l'IPTi amb SP o un tractament de placebo per mesurar el patró de respostes immunitàries a la infecció per *P. falciparum* durant els dos primers anys de vida. L'anàlisi prospectiva d'aquestes respostes immunitàries, en paral·lel amb la vigilància de la morbiditat i de la mortalitat, permetrà entendre millor les bases immunològiques de qualsevol efecte po-

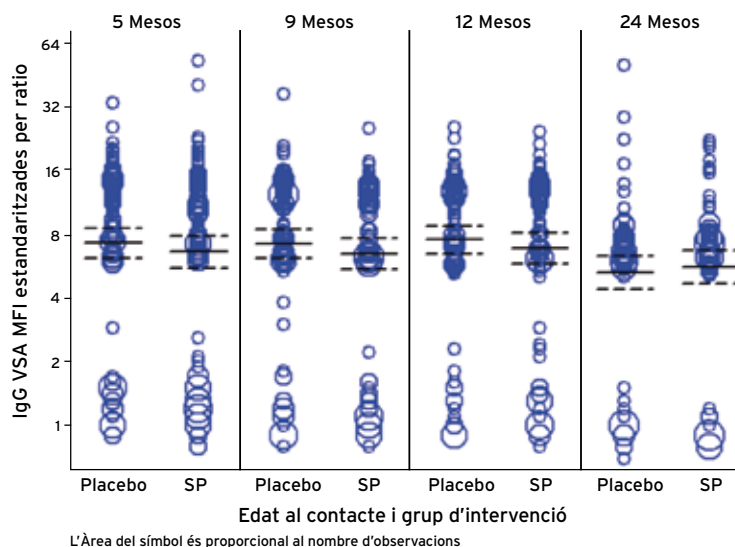


tencial que l'IPTi podria tenir sobre el risc de malària clínica.

Durant el 2009 es van finalitzar les anàlisis estadístiques de les respostes d'anticossos als antígens variants de superfície (VSA) expressats en *Plasmodium falciparum* mitjançant un assaig de citometria de flux (FACS), mesurades a les edats de 5, 9, 12 i 24 mesos, així com les anàlisis estadístiques dels anticossos que inhibeixen el creixement *in vitro* de *P. falciparum* als 12 i als 24 mesos.

Les dades van mostrar que l'IPTi no afecta els nivells d'anticossos contra VSA ni la freqüència d'anticossos inhibidors del creixement durant els dos primers anys de vida. Aquests anticossos funcionals no estan associats amb el risc futur de la malària.

Els resultats es van presentar en les Jornades de Salut que van tenir lloc a Maputo, a Moçambic, al setembre del 2009 i en la 5a Conferència Panafricana sobre la Malària de la Multilateral Initiative on Malaria, que va tenir lloc a Nairobi (Kenya) al novembre del 2009.



No hi ha cap diferència significativa en els nivells d'anticossos IgG anti-VSA entre els infants que van rebre SP o placebo. Els nivells d'IgG van disminuir significativament durant els dos primers anys de vida

**Investigador principal:**

Carlota Dobaño

**Coinvestigador principal:**

Clara Menéndez

**Coinvestigadors:**

Diana Quelhas, Llorenç Quintó

**En col·laboració amb:**

- Eusébio Macete. Centro de Investigação em Saúde de Manhiça, Manhiça (Moçambic)
- Chetan Chitnis. International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, Nova Delhi (Índia)
- Denise Doolan. Queensland Institute of Medical Research, Brisbane (Austràlia).
- James Beeson. The Walter & Eliza Hall Institute of Medical Research, Melbourne (Austràlia)

**Finançador:**

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle (EUA)

**Durada del projecte:**

2003-2009



## 1.7 El Consorci IPTi

# IPTi Acceptability: Acceptabilitat del tractament preventiu intermitent en infants (IPTi) per al control de la malària i de l'anèmia

L'objectiu general del projecte és facilitar la implementació i l'acceptació a llarg termini del tractament preventiu intermitent de la malària en infants (IPTi) vinculat al Programa Ampliat d'Immunització (PAI) a l'Àfrica per mitjà de la identificació i la comprensió dels obstacles reals i potencials i dels factors facilitadors, així com formular recomanacions per superar els impediments i desenvolupar i enfortir els factors facilitadors, per tal de contribuir a reduir la càrrega de malària i d'anèmia en els infants.

L'enfocament general i el disseny d'aquest estudi són de caràcter antropològic. Això implica que s'estudien directament les accions i les reaccions de les persones amb relació a l'IPTi, el PAI i altres qüestions

connexes, i que aquestes se situen en el context tant de la cultura local com del context més ampli dels processos socials, polítics, històrics i econòmics. I implica, també, la comparació d'aquestes accions i contextos amb diferents entorns.

L'estudi està vinculat als estudis d'eficàcia de l'IPTi que s'estan duent a terme sota els auspicis del Consorci IPTi a Gabon (Lambaréné), a Kenya (Kisumu), a Tanzània (Kilimanjaro) i a Papua Nova Guinea (Madang) i també als dos estudis d'implementació dirigits per UNICEF que s'estan duent a terme a Malawi (Lilongwe) i a Ghana (Navrongo).

A principis del 2009 es va finalitzar la recollida de dades a tot arreu excepte







a Papua Nova Guinea, on la recollida de dades va continuar fins a mitjan 2009. A l'agost del 2009 es van publicar els resultats dels estudis d'acceptabilitat realitzats a l'Àfrica subsahariana, dels quals se'n van treure les conclusions següents:

- L'IPTi administrat a través del PAI encaixa bé amb les cultures locals de salut i sembla que es pot rutinitzar fàcilment.
- Hi ha poques evidències que indiquin que l'IPTi podria tenir un impacte negatiu en les actituds envers el PAI o en el compliment d'aquest programa.
- També hi ha poques evidències que indiquin que l'administració simultània de l'IPTi i de la immunització hagi fet que la gent percebi l'IPTi com a immunització i que hagi perjudicat l'actitud de cerca d'atenció sanitària.
- La comprensió local dels nous fàrmacs i tractaments (i dels ja existents) és fragmentària i sovint inexacta.
- És important que se'n desenvolupi una formulació pediàtrica, idealment en una única dosi, administrada a la clínica com a part del Programa Ampliat d'Immunització.

**Investigador principal:**

Robert Pool

**Coinvestigadors:**

Marjolein Gysels, Christopher Pell

**Gestora del projecte:**

Marjolein Gysels

**En col·laboració amb:**

- Mary Hamel, Frank Odiambo. Centres for Disease Control and Prevention - Kenya Medical Research Institute (CDC-KEMRI), Kisumu (Kenya)
- Rob Newman. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (EUA)
- Roly Gosling. London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres (Regne Unit)
- Peter Mangesho. National Institute for Medical Research, Tanga Centre, Tanga (Tanzània)
- Don Mathanga. Malaria Alert Centre, College of Medicine, Blantyre (Malawi)
- Ebenezer Ikoom. UNICEF Ghana (Ghana)
- Ivo Müller. Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goroka (Papua Nova Guinea)
- Martin P. Grobusch. Medical Research Unit, Albert Schweitzer Hospital, Lambaréné (Gabon) & Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg (Sud-àfrica)
- Philip Adongo. Navrongo Health Research Centre, Navrongo (Ghana)

**Finançador:**

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle (EUA).

**Durada del projecte:**

2007-2009

**Publicacions:**

- Gysels M, Pell C, Mathanga DP, Adongo P, Odiambo F, Gosling R, Akweongo P, Mwangi R, Okello G, Mangesho P, Slutsker L, Kremsner PG, Grobusch MP, Hamel MJ, Newman RD, Pool R. Community response to intermittent preventive treatment of malaria in infants (IPTi) delivered through the expanded programme of immunization in five African settings. **Malar J.** 2009;8:191.
- Schwarz NG, Gysels M, Pell C, Gabor J, Schlie M, Issifou S, Lell B, Kremsner PG, Grobusch MP, Pool R. Reasons for non-adherence to vaccination at mother and child care clinics (MCCs) in Lambaréné, Gabon. **Vaccine.** 2009 Aug 27;27(39):5371-75.

## 1.7 El Consorci IPTi

# Grup de Treball sobre la Relació Cost-Efectivitat de l'IPTi (IPTi Cost-Effectiveness Working Group, CEWG)

S'ha demostrat que l'IPTi disminueix la malària clínica un 30%, aproximadament, durant el primer any de vida i que és una estratègia prometedora per al control de la malària a l'Àfrica subsahariana que es pot administrar juntament amb el Programa Ampliat d'Immunització (PAI). Fins ara s'ha disposat de poques dades sobre la relació cost-efectivitat d'aquesta estratègia utilitzant sulfadoxina-pirimetamina (SP) i no s'han publicat dades sobre la relació cost-efectivitat utilitzant altres antimalàrics.

El CEWG va analitzar les dades de cinc països de l'Àfrica subsahariana utilitzant un total de cinc règims de fàrmacs diferents per a l'IPTi: SP, mefloquina (MQ), tres dies de clorproguanil-dapsona (CD), SP més tres dies d'artesunat (SP-AS3) i tres dies d'amodiaquina-artesunat (AQ3-AS3). Es va modelar el cost per episodi

de malària evitat i el cost per any de vida ajustat en funció de la discapacitat (disability-adjusted life-year, DALY) utilitzant tant l'eficàcia protectora específica de cada assaig per a tots els fàrmacs de l'IPTi com l'eficàcia protectora agrupada per a l'IPTi amb SP, la incidència de la malària, un índex estimat de casos de mortalitat per malària de l'1,57%, els costos d'administració de l'IPTi i els costos específics del proveïdor de cada país i del tractament domèstic de la malària.

En els llocs on l'IPTi va tenir un efecte significatiu en la reducció de la malària, el cost per episodi evitat per IPTi-SP va ser molt baix, d'entre 1,36 i 4,03 dòlars segons les dades dels assaigs específics i d'entre 0,68 i 2,27 dòlars segons l'anàlisi agrupada. Per a l'IPTi utilitzant antimalàrics alternatius, el menor cost per cas evitat va ser per a l'AQ3-AS3 a l'oest de Kenya (4,62



Grup de Treball sobre la Relació Cost-Efectivitat de l'IPTi



dòlars), i el cost més alt va ser per l'MQ a Korowge, a Tanzània (18,56 dòlars). Allà on és eficaç, atenent únicament als costos d'intervenció, l'IPTi ha demostrat que és cost-efectiu a tot arreu i molt cost-efectiu en tots els llocs menys un, amb costos que van des dels 2,90 dòlars (a Ifakara, Tanzània, amb SP) fins als 39,63 dòlars (a Korowge, Tanzània, amb MQ) per DALY evitat. A més, l'IPTi va reduir els costos del sistema de salut i va comportar un estalvi important per a les llars pels casos de malària evitats. Una anàlisi de llindar va demostrar que hi ha espai perquè l'eficàcia de l'IPTi disminueixi però continuï sent alhora cost-efectiva en tots els llocs on l'IPTi va tenir un efecte estadísticament significatiu sobre la malària clínica.

L'administració de l'IPTi juntament amb el PAI és una intervenció altament cost-efectiva contra la malària clínica amb un ventall de fàrmacs i en una sèrie d'entorns diferents de transmissió de la malària. Allà on l'IPTi no ha tingut un impacte estadís-

ticament significatiu sobre la malària, que en general són llocs de transmissió baixa, no ha estat cost-efectiva.

Lloc de l'Estudi		Llindar de CFR i ICERs per arribar als 36 \$
Ifakara SP	Assaig	0.10%
Ifakara SP	Agrupada	0.19%
Navrongo SP	Assaig	0.10%
Navrongo SP	Agrupada	0.08%
Manhiça SP	Assaig	0.28%
Manhiça SP	Agrupada	0.13%
Kumasi SP	Assaig	0.11%
Kumasi SP	Agrupada	0.06%
Tamale SP	Assaig	0.10%
Tamale SP	Agrupada	0.05%
Lambaréné SP	Agrupada	0.65%
Western Kenya SP+Art	Assaig	0.28%
Western Kenya AQ+Art	Assaig	0.35%
Korogwe MQ	Assaig	1.57%

CFR= Taxa de mortalitat

ICERs= Raó incremental del cost efectivitat

**Investigador principal:**  
Elisa Sicuri

**En col·laboració amb:**

- Lesong Conteh. Swiss Tropical Institute, Basel (Suïssa)
- Peter Otieno. CDC/KEMRI Research Station, Kisumu (Kenya).
- Fred Matovu. Consultant, Makerere (Uganda)
- Paul Masika. National Institute for Medical Research, Tanga (Tanzània).
- Prosper Biao. Consultant, Lambaréné (Gabon)
- Fatuma Manzi. Ifakara Health Research and Development Centre (Tanzània).
- Carol Davy. Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goroka (Papua Nova Guinea)

**Finançador:**

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle (EUA).

**Durada del projecte:**

2006-2009

1.8 La malària en l'embaràs: el Consorci MiP

## MiP: El Consorci Malaria in Pregnancy



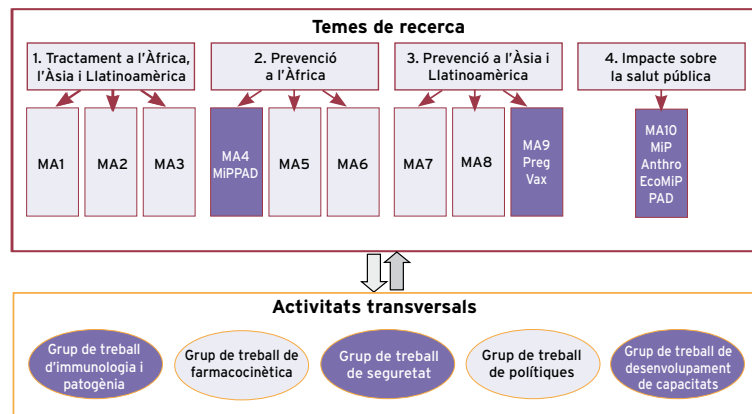
La malària en l'embaràs (MiP) afecta cada any 50 milions de dones arreu del món, i pot comportar avortaments, mortalitat materna, anèmia materna greu i baix pes del nadó en néixer, que n'incrementa enormement el risc de mort. La malària en l'embaràs causa la mort de 100.000 infants cada any, i a l'Àfrica subsahariana, on la malària greu representa aproximadament el 10% de les morts maternes, s'estima que cada any es podrien evitar 25.000 morts maternes amb un millor control de la malària en l'embaràs.

El Consorci MiP és un programa de recerca de cinc anys de durada que té com a objectiu avaluar les noves intervencions millorades existents per a la prevenció i el tractament de la malària en l'embaràs. El Consorci, coordinat per la Liverpool School of Tropical Medicine i constituït per 43 institucions associades de 29 països d'arreu del món, té el suport de la Bill & Melinda

Gates Foundation i de la Unió Europea. La missió del Consorci és millorar el control de la malària en l'embaràs a l'Àfrica, l'Àsia i l'Amèrica Llatina.

El Consorci desenvolupa un total de deu activitats principals (MA) de recerca en quatre àrees clau de la malària en l'embaràs: la prevenció, el tractament, l'avaluació de la càrrega de malaltia, i l'estudi de la millor manera d'escalar les estratègies i les intervencions existents. El CRESIB participa en la coordinació de tres d'aquestes activitats principals:

- MA4: Nous fàrmacs per al tractament preventiu intermitent durant l'embaràs (MiPPAD)
- MA9: Estratègia de prevenció a l'Amèrica Llatina (PregVax)
- MA 10: Impacte en la salut pública (MiPAnthro i EcoMiPPAD)



Organització del Consorci MiP. El color morat indica les activitats i els grups de treball en què participen investigadors del CRESIB. MA: activitat principal



## MiPPAD: Avaluació de fàrmacs antimalàrics alternatius a la sulfadoxina-pirimetamina (SP) per al tractament preventiu intermitent durant l'embaràs (IPTp) en el context de xarxes mosquiteres tractades amb insecticida

La malària en l'embaràs (MiP) és una de les causes evitables més importants de parts de nadons amb baix pes arreu del món i una de les principals causes d'anèmia materna greu, que contribueix a la mortalitat materna. Trobar intervencions preventives eficaces per reduir la incidència i les conseqüències de la infecció de la malària en les dones embarassades és una prioritat en els països endèmics. Com a part del Consorci MiP, aquest projecte no pretén només desenvolupar noves mesures preventives de la malària en l'embaràs, sinó també promoure la col·laboració investigadora entre Europa

i Àfrica i enfortir la capacitat de les institucions africanes per dur a terme recerca clínica.

El projecte MiPPAD té com a objectiu contribuir al desenvolupament de noves intervencions clíniques per lluitar contra la malària en l'embaràs mitjançant l'avaluació de diferents alternatives als fàrmacs antimalàrics utilitzats en el tractament preventiu intermitent durant l'embaràs (IPTp) en el context de xarxes mosquiteres tractades amb insecticida. Es compara la seguretat i l'eficàcia de la sulfadoxina-pirimetamina, actualment re-



Dona embarassada mostrant una xarxa mosquitera tractada amb insecticida durant una visita a casa seva (Manhiça, Moçambic)

### 1.8 La malària en l'embaràs: el Consorci MiP

comanada per l'OMS per a l'IPTp, amb la de la mefloquina en 4.716 dones de quatre països de l'Àfrica subsahariana: Benín, Gabon, Moçambic i Tanzània. Per obtenir una millor comprensió de les eines de control de la malària durant l'embaràs en les poblacions infectades pel VIH, aquest estudi també inclou 1.070 dones embarassades infectades pel VIH reclutades a Kenya, Moçambic i Tanzània.

A més dels països africans esmentats, la participació d'Àustria, França, Alemanya i Espanya enforteix la coordinació i el treball en xarxa entre els diferents llocs.

El CRESIB coordina, amb el suport del Comitè Executiu del MiPPAD, constituït pels investigadors principals de tots els llocs que hi participen, la implementació i el progrés del projecte. Això inclou la preparació i/o el condicionament de totes les eines d'estudi, el monitoratge clínic, la recollida de dades a la base de dades central del CISM (Moçambic) i la presentació d'informes de seguretat amb el suport d'una junta independent de supervisió de les dades de seguretat (data safety monitoring board). Es promouen activament el treball en xarxa i la formació entre els diferents llocs, i també es programen una

sèrie de cursos relacionats amb el projecte i una beca de màster i una beca de doctorat. A tall d'exemple, el Grup de Treball d'Estadística del MiPPAD aplega un membre sènior i un membre júnior de cada lloc per a l'anàlisi de les dades globals.

El 2009 es va crear la infraestructura de coordinació del projecte i es van iniciar els assaigs en dos dels cinc llocs africans associats.

#### En col·laboració amb:

- Eusébio Macete, Esperança Sevene. Centro de Investigação em Saúde de Manhiça, Manhiça (Moçambic)
- Michel Cot. Institut de Recherche pour le Développement, Marsella (França)
- Achille Massoughbodji. Faculty of Health Sciences, Université d'Abomey Calavi, Cotonou (Benín)
- Meghna Desai. Kenya Medical Research Institute, Kisumu (Kenya)
- Ghyslain Mombo-Ngoma. Medical Research Unit, Albert Schweitzer Hospital, Lambaréné (Gabon)
- Larry Slutsker. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (EUA)
- Salim Abdulla. Ifakara Health Institute, Ifakara (Tanzània)
- Michael Ramharter. Institute of Tropical Medicine, Universität Tübingen, Tübingen (Alemanya)
- Gabriela Schreyer. Vienna School of Clinical Research, Viena (Àustria)

#### Finançadors:

European & Developing Countries Clinical Trial Partnership (EDCTP), (Unió Europea)  
Malaria in Pregnancy Consortium (MiPc), Liverpool School of Tropical Medicine (LSTM), Liverpool (Regne Unit)  
Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (Espanya)

#### Cofinançadors:

Els estats membres de la Unió Europea que participen en aquest projecte

#### Durada del projecte:

2008-2013

#### Investigador principal:

Clara Menéndez

#### Coinvestigadors:

Raquel González, John Aponte

#### Clinical Monitor:

Daniel Iñiguez

#### Safety Monitors:

Anna Llupià, Laia Sánchez

#### Gestora del projecte:

Golbahar Pahlavan

#### Assistent de projecte:

Montse Pi





## ImmunoMiPPAD: El rol de la immunitat materna en l'evolució clínica de la malària en l'embaràs

Les dones tenen un risc més alt de patir infeccions i malalties durant l'embaràs. Donat que els nivells d'IgG contra la superfície dels eritròcits infectats aïllats de la placenta, que augmenten amb la paritat, reflecteixen la creixent resistència a la malària en embarassos successius, s'han relacionat causalment amb l'adquisició de protecció contra la malària durant l'embaràs. Amb tot, s'ha trobat que els nivells d'anticossos augmenten amb la paritat per a un ampli ventall d'antígens de *P. falciparum*, la qual cosa suggereix la possibilitat d'un efecte generalitzat de la fisiologia de l'embaràs sobre la immunitat materna.

L'augment de la susceptibilitat de les dones primigràvides a la malària es pot explicar per factors fisiològics associats amb l'embaràs que confereixen avantatge a la infecció per malària, i no només per una manca d'immunitat contra els paràsits de la placenta. L'objectiu de

l'estudi és determinar el rol dels factors immunoendocrins materns mesurats en diferents moments durant l'embaràs en la protecció contra una evolució negativa de l'embaràs en les dones embarassades exposades a la malària.

Un total de 530 dones embarassades participaran en un assaig aleatoritzat i obert de superioritat en el context del projecte MiPPAD, de fàrmacs alternatius preventius de la malària en l'embaràs. Les mostres de sang es recolliran abans de rebre la dosi de l'IPTp (la primera com a mínim a les tretze setmanes de gestació i la segona com a mínim un mes després de la dosi anterior), i en el moment del part. Es determinaran la immunitat mediada per anticossos (específica de la malària i general), la immunitat cel·lular (efectors i memòria) i els nivells hormonaals, i s'associaran amb els resultats de l'embaràs.

### Investigador principal:

Alfredo Mayor

### Coinvestigadors:

Clara Menéndez, Raquel González, Carlota Dobaño, Augusto Nhabomba, Sergi Sanz

### En col·laboració amb:

- Eusébio Macete. Centro de Investigaçao em Saúde de Manhica, Manhica (Moçambic).
- Chetan Chitnis. International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, Nova Delhi (Índia)

### Finançadors:

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (Espanya)  
Malaria in Pregnancy Consortium (MiPc), Liverpool School of Tropical Medicine (LSTM), Liverpool (Regne Unit)

### Durada del projecte:

2009-2012



## 1.8 La malària en l'embaràs: el Consorci MiP

# Avaluació econòmica dels fàrmacs alternatius preventius de la malària en l'embaràs (EcoMiPPAD)

L'avaluació econòmica dels fàrmacs alternatius per a l'IPTp forma part d'un projecte general de cost-efectivitat de totes les intervencions de prevenció de la malària en l'embaràs en el marc del Consorci Malaria in Pregnancy.

Si bé la recollida de dades per a aquest estudi es durà a terme a Tanzània, l'estudi sobre cost-efectivitat global dels fàrmacs alternatius per a l'IPTp inclourà tots els països on s'estan duent a terme els assaigs MiPPAD (Tanzània, Moçambic, Kenya, Benín i Gabon).

L'objectiu principal de l'estudi és calcular l'increment de cost-efectivitat de la mefloquina (MQ) en comparació amb la sulfadoxina-pirimetamina (SP) com a IPTp per a la prevenció de la malària en l'embaràs. A curt termini es farà l'anàlisi de cost-efectivitat dels dos assaigs amb relació a l'eficàcia de la intervenció sobre la salut de les mares (en particular sobre la malària i l'anèmia durant l'embaràs) i sobre la salut neonatal (pes en néixer, mortalitat neonatal i morbiditat). A mig termini es farà l'anàlisi cost-efectivitat dels dos assaigs amb relació a l'eficàcia de la intervenció sobre la salut dels nadons, tant en termes de la influència directa de les intervencions sobre la reducció de la mor-

biditat i de la mortalitat durant el primer any de vida com sobre la reducció de la morbiditat i de la mortalitat com a conseqüència d'una menor prevalença del baix pes en néixer.

Els objectius secundaris del projecte són els següents:

- 1) Construir un model de cost-efectivitat per a l'avaluació econòmica de l'IPTp, que pugui proporcionar als responsables polítics eines d'avaluació que es puguin utilitzar en el cas en què en el futur s'hagin de considerar canvis en la intervenció.
- 2) Testar quines són les variables que tenen l'efecte més gran sobre el cost-efectivitat en el model estimat.
- 3) Determinar a partir de quins nivells d'algunes variables importants (incidència de la malària, eficàcia protectora, pes dels nadons en néixer, etc.) la intervenció deixa de ser cost-efectiva.

Durant l'any 2009 s'ha redactat el protocol de l'estudi i s'han reclutat els investigadors sobre el terreny. Actualment el protocol es troba en procés d'aprovació per part del Comitè d'Ètica de l'Ifakara Health Institute.

**Investigador principal:**

Elisa Sicuri

**Coinvestigadors:**

Clara Menéndez, Raquel González

**En col·laboració amb:**

- Kara Hanson. London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Regne Unit)
- Fatuma Manzi. Ifakara Health Institute, Ifakara (Tanzània)

**Finançador:**

Malaria in Pregnancy Consortium (MiPc), Liverpool School of Tropical Medicine (LSTM), Liverpool (Regne Unit)

**Durada del projecte:**

2009-2014



## PregVax: Infecció per *Plasmodium vivax* durant l'embaràs

L'impacte de la infecció per *P. vivax* durant l'embaràs s'estudia pel fet que hi ha aproximadament 25 milions de dones que viuen en zones on la infecció del paràsit és endèmica. Els estudis intenten aportar una mica de llum sobre l'assumpte i caracteritzar els efectes de la malària per *P. vivax* en l'embaràs, tal com es va fer anteriorment amb la malària per *P. falciparum*.

El programa de recerca PregVax és un estudi observacional de cohorts realitzat en cinc països on el *P. vivax* és endèmic: el Brasil, Colòmbia, Guatemala, l'Índia i Papua Nova Guinea. Aquests països són representatius de la majoria de les infeccions d'aquest paràsit al món.

El programa de recerca PregVax inclou estudis clínics i epidemiològics i anàlisis immunològiques amb la finalitat de:

- 1) Estudiar la prevalença de la infecció per *P. vivax*.
- 2) Estudiar l'impacte de la malària per *P. vivax* en el pes en néixer, en els naixements prematurs i en l'anèmia materna.

- 3) Estudiar les respostes immunitàries naturalment adquirides específiques contra els antígens i les respostes innates no específiques en dones embarassades infectades amb paràsits *P. vivax*, i la seva associació amb l'evolució de l'embaràs.

Si bé durant el 2008 es van fer els primers passos, el 2009 ha estat l'any en què s'ha posat en marxa definitivament el projecte. Les eines de treball desenvolupades anteriorment s'han aplicat de manera estandaritzada en totes les institucions participants. A més, ha funcionat activament el reclutament i el seguiment de les dones embarassades participants en l'estudi, i això ha permès planificar els estudis clínics i epidemiològics, les anàlisis immunològiques i altres components patofisiològics del projecte.

Els informes del 2009 indiquen que el projecte progressa adequadament, seguint el calendari previst. L'equip del CRESIB ha supervisat el reclutament i l'aplicació de les eines de treball amb visites de camp.



### 1.8 La malària en l'embaràs: el Consorci MiP

D'altra banda, s'han començat a dur a terme estudis de qualitat sobre el reclutament i les anàlisis inicials. Com a part dels estudis immunològics, s'han establert els procediments normalitzats de treball per a la recollida, l'emmagatzematge i la quantificació de mostres de sang, i s'ha clonat i expressat una selecció de proteïnes Vir de *P. vivax* per a la seva utilització en futurs immunoassaigs. A més, ja s'han començat a fer els estudis d'adherència de paràsits als receptors de la placenta a Papua Nova Guinea.

Al juny del 2009 l'equip del CRESIB va participar en la segona reunió anual del Consorci Malària en l'Embaràs (MiPc), que va tenir lloc a Dakar (Senegal), i hi va presentar una revisió de l'estat del projecte.

#### Investigador principal:

Clara Menéndez

#### Coinvestigadors:

Azucena Bardají, Hernando A. del Portillo, Carlota Dobaño, Carmen Fernández-Becerra, Alfredo Mayor, John Aponte, Santiago Pérez-Hoyos, Jaume Ordi, Francesca Mateo

#### Gestora del projecte:

Janifer Quick

#### Assistent de projecte:

Yolanda Antín (fins a l'agost del 2009),  
Cecilia Olmos (des del novembre del 2009)

#### En col·laboració amb:

- Mats Wahlgren. Karolinska Institute, Estocolm (Suècia)
- Carlo Severini. Instituto Superiore di Sanità, Roma (Itàlia)
- Ivo Müller. Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goroka (Papua Nova Guinea)
- Swati Kochar. S.P. Medical College, Bikaner (Índia)
- Chetan Chitnis. International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, Nova Delhi (Índia)
- Flor Martínez-Espinosa. Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Manaus (Brasil)
- Norma Padilla. Universidad Del Valle de Guatemala, Guatemala (Guatemala)
- Myriam Arévalo i Sócrates Herrera. Instituto de Inmunología, Cali (Colòmbia)
- Meghna Desai. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (EUA)
- Stephen Rogerson. University of Melbourne, Melbourne (Austràlia)

#### Finançadors:

FP7 Programme (Unió Europea)  
Malaria in Pregnancy Consortium (MiPc), Liverpool School of Tropical Medicine (LSTM), Liverpool (Regne Unit)  
Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR), Barcelona (Espanya)  
Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid (Espanya)

#### Durada del projecte:

2008-2012

## MiPAntrho: Consorci Malària en l'Embaràs. Impacte en la salut pública. Component antropològic

El component antropològic del Consorci Malària en l'Embaràs (MiPc), que forma part de les activitats de recerca de l'impacte en la salut pública, té com a objectiu descriure el context social i cultural més ampli de la malària en l'embaràs i la seva influència en l'acceptabilitat i la implementació de diferents estratègies

de prevenció i tractament de la malària en l'embaràs.

Aquest estudi adopta un enfocament etnogràfic utilitzant tècniques qualitatives narratives i observacionals per recollir dades i que se serveix d'una metodologia de base teòrica per analitzar



aquestes dades. La recollida de dades es fa en cinc llocs diferents (quatre a l'Àfrica i Papua Nova Guinea), on s'estan duent a terme diversos assaigs clínics del Consorci MiP.

Durant el 2009 es van assolir els objectius següents:

- Es va obtenir l'aprovació ètica dels cinc llocs i del Comitè Executiu del MiPc.



- Es va finalitzar el reclutament de personal a Malawi, Navrongo, Kisumu i Kumasi.
- Es va formar els investigadors assistents en l'ús de les diferents eines dissenyades per al projecte.
- Es van adaptar les eines de recollida de dades als diferents contextos i se'n va fer una prova pilot.
- Es va iniciar la recollida de dades en els llocs de l'Àfrica.

#### En col·laboració amb:

- Jayne Webster, Anne Mills i Kara Hanson. London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Regne Unit)
- Jenny Hill. Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool (Regne Unit)
- Abraham Hodgson. Navrongo Health Research Centre, Navrongo (Ghana)
- Harry Tagbor. School of Medical Sciences, Kwame Nkrumah University of Science and Technology, Kumasi (Ghana)
- Mary Hamel. Kenya Medical Research Institute/CDC Research Station, Kisumu (Kenya)
- Ivo Müller. Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goroka (Papua Nova Guinea)

#### Finançador:

Malaria in Pregnancy Consortium (MiPc), Liverpool School of Tropical Medicine (LSTM), Liverpool (Regne Unit).

#### Durada del projecte:

2007-2011

#### Investigador principal:

Robert Pool

#### Coinvestigadors:

Lianne Straus, Arantza Meñaca, Christopher Pell, Erin Andrew



## Recerca

- **Malària**
- Patologia importada
- VIH/sida
- Infeccions respiratòries agudes i altres malalties bacterianes invasives
- Malalties diarreïques
- Altres projectes de recerca
- Integració de nous equips de recerca
- Serveis de suport a la recerca

En aquest informe el terme *investigador principal* fa referència a la persona que actua com a tal dins el CRESIB, independentment que sigui o no l'investigador principal del projecte global.





Recerca

# Patologia importada

## Patologia importada

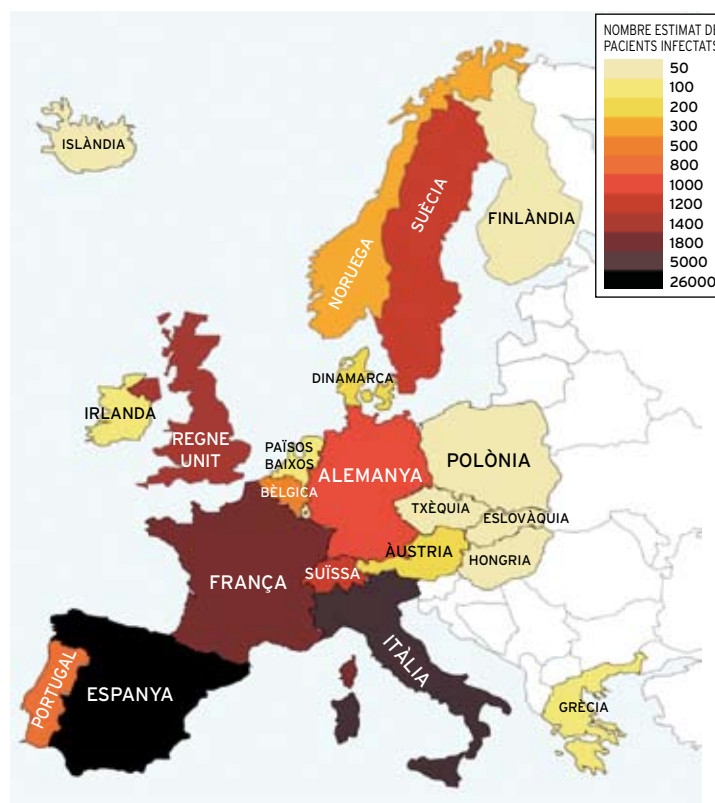
Si bé les malalties infeccioses emergents que amenacen la nostra salut pública tenen el seu origen tant en causes d'àmbit nacional com en causes d'àmbit internacional, en els darrers anys s'han incrementat considerablement les patologies importades de l'estranger, en una època en què el comerç, els viatges, els canvis ambientals i els moviments de població han adquirit una dimensió global.

Una d'aquestes malalties és la tripanosomiasi americana o malaltia de Chagas, causada pel paràsit *Trypanosoma cruzi*. La malaltia de Chagas és un important problema de salut pública als països llatinoamericans que actualment afecta entre deu i vint milions de persones, aproximadament. La transmissió del *Trypanosoma cruzi* en zones on és endèmic es produeix a través d'un insecte triatomí que allibera excrements infectats amb el paràsit a la

pell lacerada o a la mucosa. Altres vies principals d'infecció són les transfusions de sang i la transmissió congènita a través de mares infectades.

La malaltia de Chagas es produeix en diferents fases. La fase aguda, que dura de quatre a vuit setmanes, o és asimptomàtica o bé causa una malaltia lleu. La malaltia progressa a continuació a la fase indeterminada, que és asimptomàtica i pot durar anys o dècades. Entre el 20% i el 40% de les persones infectades passarà finalment a la fase crònica i desenvoluparà símptomes que en la seva majoria afecten el sistema digestiu, el sistema cardíac i/o el sistema nerviós. Fins ara només hi ha dos fàrmacs antiparasitaris, que són eficaços durant la fase aguda, però que en la fase crònica només són un 20% eficaços, aproximadament.

Els fluxos migratoris procedents de



*Eur Heart J*, novembre del 2008; 29(21):2587-91. Publicat en línia el 7 d'octubre del 2008. PMID: 18840880





L'Amèrica Llatina han modificat substancialment l'epidemiologia de la malaltia. Tradicionalment considerada una malaltia de la pobresa associada a l'habitatge rural pobre a l'Amèrica Llatina, ja que sovint els insectes s'aixopluguen en els sostres i les parets de tova d'aquests habitatges, la malaltia s'està generalitzant a escala mundial a través de la migració internacional. Actualment hi ha més de dos milions d'immigrants llatinoamericans a Espanya, dels quals 750.000 són dones en edat fèrtil.

Des del 2003 els investigadors del CRESIB han dut a terme diversos estudis epidemiològics i clínics a Barcelona. En un estudi prospectiu realitzat entre el 2005 i el 2007 es va demostrar que la prevalença de la malaltia de Chagas entre les dones llatinoamericanes embarassades era del 3,4%, percentatge que pujava fins al 27,5% en cas de les bolivianes. La taxa de transmissió de mare a fill era del 7,3%, molt similar a la que es troba a les regions endèmiques. A més, també es va demostrar que en els bancs de sang de Barcelona el 0,66% de la sang donada pels immigrants llatinoamericans va ser positiva per a la

malaltia de Chagas. Aquests estudis, juntament amb estudis de cost-efectivitat, han contribuït a l'adopció de mesures de salut pública a Espanya; així, des del 2005 tots els donants de sang procedents de països endèmics o nascuts de mares procedents de països endèmics són examinats per detectar la malaltia de Chagas. A més, s'espera que des del gener del 2010 el CRESIB participarà en un programa de cribratge de la malaltia de Chagas entre les dones llatinoamericanes embarassades a Catalunya, promogut per la Generalitat de Catalunya.

La recerca sobre la malaltia de Chagas que es duu a terme al CRESIB se centra en la recerca epidemiològica i clínica, i en la cerca de marcadors de progressió i/o curació de la malaltia.

El CRESIB també col·labora amb diverses xarxes de patologia importada i hi participa

- TropNetEurop ([www.tropnet.net](http://www.tropnet.net))
- EUNID ([www.eunid.eu](http://www.eunid.eu))
- Xarxa Mundial de l'OMS per a l'Eradicació de la Malaltia de Chagas

## Plataforma per a l'atenció integral de pacients amb la malaltia de Chagas a Cochabamba (Bolívia) i a Barcelona

La malaltia de Chagas és la tercera infecció parasitària més comuna a tot el món i la primera als països llatinoamericans. A causa dels fluxos migratoris, també és un important problema de salut pública en els països no endèmics. Espanya n'és el país més afectat d'Europa.

Igual que en altres malalties relacionades amb la pobresa, hi ha una manca de coneixement en aspectes crucials de la malaltia de Chagas. Els reptes van des de

les polítiques de salut pública i els programes de control de la transmissió fins als aspectes clínics, fisiopatològics i moleculars de la malaltia. En la pràctica clínica, es disposa de poques eines per millorar el control i la vigilància mèdica dels pacients que pateixen aquesta malaltia.

Els objectius d'aquest projecte són contribuir a reforçar i a consolidar els programes de la malaltia de Chagas tant a Bolívia com a Catalunya, millorar l'atenció

integral als pacients i augmentar el coneixement sobre els aspectes epidemiològics, clínics, immunològics, diagnòstics i terapèutics de la malaltia de Chagas. La plataforma desenvolupa una estratègia global d'intervenció centrada en el programa de Chagas que combina les mesures d'assistència mèdica directa als pacients, la formació especialitzada dels professionals de la salut de tots dos sistemes i el desenvolupament de protocols de recerca.

S'ha signat un acord de col·laboració amb l'Hospital Viedma i amb el Departament de Recerca Biomèdica de la Facultat de Medicina de la Universidad Mayor de San Simón (tots dos de Cochabamba, Bolívia). Actualment s'està treballant en l'adequació de les infraestructures i en el desenvolupament de protocols per a la gestió integrada dels pacients amb la malaltia de Chagas a Bolívia.



Equip de treball de la Plataforma d'Atenció Integral al Pacient Adult amb Malaltia de Chagas

**Investigador principal:**

Joaquim Gascon

**Coinvestigadors:**

María Jesús Pinazo, Elizabeth Posada, Montserrat Portús, Montserrat Gállego, Robert Pool, Christopher Pell

**En col·laboració amb:**

- Faustino Torrico. Instituto de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba (Bolívia)
- Hospital Viedma, Cochabamba (Bolívia)
- Programa nacional de Chagas, Ministerio de Salud y Deportes, Cochabamba (Bolívia)

**Finançador:**

Agència Catalana de Cooperació al Desenvolupament (ACCD), Generalitat de Catalunya, Barcelona (Espanya).

**Durada del projecte:**

2008-2010.



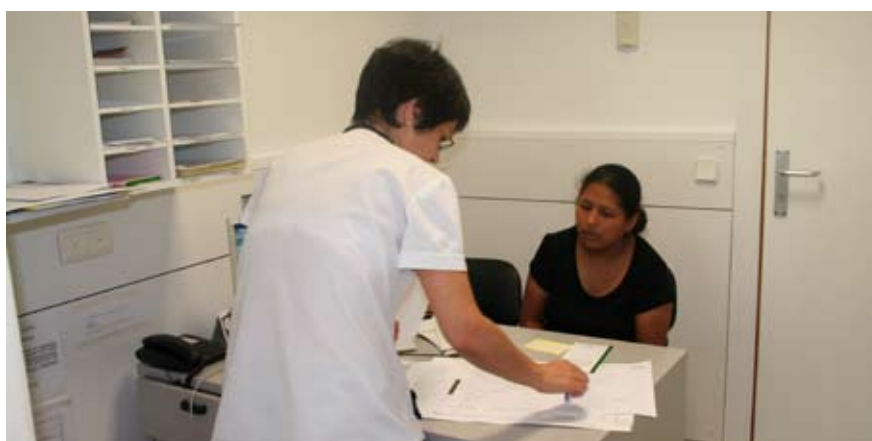
## Caracterització i avaluació de l'estat protrombòtic en la malaltia de Chagas com a marcador predictiu de la recuperació després del tractament amb benznidazole

La malaltia tromboembòlica associada amb la malaltia de Chagas es va descriure ja en les primeres publicacions sobre aquesta malaltia. Històricament, la cardiopatia chagàsica s'ha associat amb la presència de dilatació de les cavitats cardíques, els aneurismes ventriculars i la trombosi intracavitària, que afavoririen la formació de trombes. En els darrers anys, però, s'ha postulat l'existència d'altres factors, com la disfunció endotelial o la presència de factors protrombòtics associats, que podrien influir en la formació de tromboembolismes.

Un dels principals problemes en el maneig de la malaltia de Chagas és l'absència de marcadors de progressió de la infecció. La disminució o negativització dels títols serològics convencionals, que indiquen la curació de la malaltia, triguen anys a produir-se, i no són útils a curt termini. Fins ara no es disposa de marcadors de progressió de la malaltia després del tractament amb fàrmacs, ni tampoc es disposa d'altres factors que ajudin a predir quins pacients des-

envoluparan la malaltia de Chagas i quins no en patiran repercussions. Per tant, això posa en relleu la necessitat d'estudiar nous marcadors d'evolució de la malaltia i d'avaluar, en el nostre entorn, la resposta terapèutica al tractament convencional.

Sobre la base del que acabem d'exposar, s'ha posat en marxa un projecte de recerca sobre la fisiopatologia dels esdeveniments tromboembòlics associats amb la infecció per *Trypanosoma cruzi*, que consta de dues fases. La primera fase és un estudi comparatiu i transversal de casos i controls, que s'ha dissenyat per mesurar l'associació entre la infecció per *T. cruzi* i/o la malaltia de Chagas amb marcadors protrombòtics. El grup de control està format per individus no infectats amb *T. cruzi* de la mateixa zona geogràfica que els pacients infectats amb *T. cruzi* del grup de casos, per tal de reduir al màxim la variabilitat genètica dels valors dels marcadors protrombòtics. Els primers resultats d'aquesta fase estan sent revisats en una revista internacional.



Una pacient durant una visita a la clínica de la malaltia de Chagas a l'Hospital Clínic de Barcelona

La segona fase consistirà en un estudi de cohorts, que avaluarà l'evolució dels nivells dels marcadors estudiats després de l'administració del tractament amb benznidazole en pacients infectats amb *Trypanosoma cruzi*. La grandària de la mostra d'aquest estudi, suposant una

pèrdua del 20% en el grup de casos, s'estima en 40 casos i 33 controls. El 2009 es va finalitzar el reclutament de tots els pacients i controls necessaris per a l'estudi, i es va iniciar el seguiment dels pacients reclutats.

**Investigador principal:**

Joaquim Gascon

**Coinvestigadors:**

María Jesús Pinazo, Elizabeth Posada, José Muñoz, Montserrat Portús, Montserrat Gállego

**En col·laboració amb:**

- Joan Carles Reverter, Dolors Tàssies. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (Espanya)
- Roser Fisa. Laboratori de Parasitologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, Barcelona (Espanya)

**Finançador:**

Fundación Mundo Sano, Madrid (Espanya)

**Durada del projecte:**

2007-2011

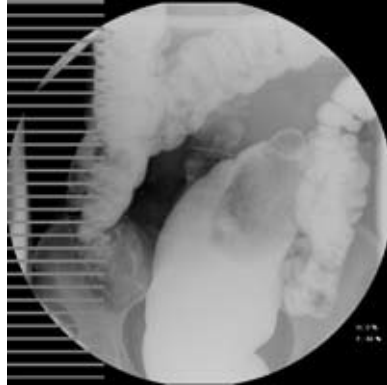
## DIGESCHA : Caracterització dels pacients amb malaltia de Chagas i implicació gastrointestinal en una zona endèmica (Cochabamba, Bolívia) i en una zona no endèmica (Barcelona, Espanya)

L'afectació gastrointestinal en pacients infectats amb *T. cruzi* és de fins a un 20%, i causa una morbiditat considerable que requereix una gestió específica. Amb tot, els símptomes gastrointestinals es poden deure a altres malalties.

L'objectiu principal d'aquest estudi va ser definir la prevalença de la malaltia gastrointestinal de Chagas en una zona endèmica i en una zona no endèmica determinant la prevalença d'implicacions de còlon i d'esòfag en pacients infectats amb *T. cruzi* i en controls. Un objectiu secundari va ser el desenvolupament de noves estratègies de diagnòstic, com la manometria esofàgica, per tal d'abordar les primeres fases de la malaltia.

Es van investigar la infecció per *Helicobacter pylori* i patògens intestinals (helmints i altres paràsits) per tal de trobar altres agents patògens que podien afectar aquests pacients. L'objectiu final d'aquest estudi era establir pautes útils per al diagnòstic precoç, la gestió i el tractament de les malalties gastrointestinals en pacients amb infecció per *T. cruzi*.

A Espanya el reclutament dels pacients i dels controls es va iniciar al juny del 2009, i finalitzarà durant el primer trimestre del 2010 (la mostra és de 50 pacients i de 50 controls). A Cochabamba el reclutament va començar al desembre del 2009.



Afectació digestiva (megacòlon) en un pacient amb malaltia de Chagas



Malaltia de Chagas esofàgica

**Investigador principal:**  
Joaquim Gascon

**Coinvestigadors:**  
María Jesús Pinazo, Elizabeth Posada,  
Montserrat Gállego

**En col·laboració amb:**

- Faustino Torrico. Instituto de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba (Bolívia)
- Jimmy Pinto. Plataforma de atención integral al paciente adulto con Enfermedad de Chagas, Cochabamba (Bolívia)
- Jaime Sarabia. Instituto Gastroenterológico Boliviano-Japonés, Cochabamba (Bolívia)
- José Ignacio Elizalde, Fausto Gimeno, Gloria Lacima. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (Espanya)

**Finançadors:**

Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID), Madrid (Espanya)  
Fundación Mundo Sano, Madrid (Espanya)

**Durada del projecte:**

2009-2010

**Publicacions:**

- Pinazo MJ, Cañas E, Elizalde JI, García M, Gascón J, Gimeno F, Gomez J, Guhl F, Ortiz V, Posada E D, Puente S, Rezende J, Salas J, Saravia J, Torrico F, Torrus D, Treviño B. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' gastrointestinal disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. **Gastroenterol Hepatol.** 2010 Mar;33(3):191-200. [Ahead of print 2009].



## Recerca

- Malària
- Patologia importada
- VIH/sida
- Infeccions respiratòries agudes i altres malalties bacterianes invasives
- Malalties diarreïques
- Altres projectes de recerca
- Integració de nous equips de recerca
- Serveis de suport a la recerca

En aquest informe el terme *investigador principal* fa referència a la persona que actua com a tal dins el CRESIB, independentment que sigui o no l'investigador principal del projecte global.





Recerca

**VIH/sida**



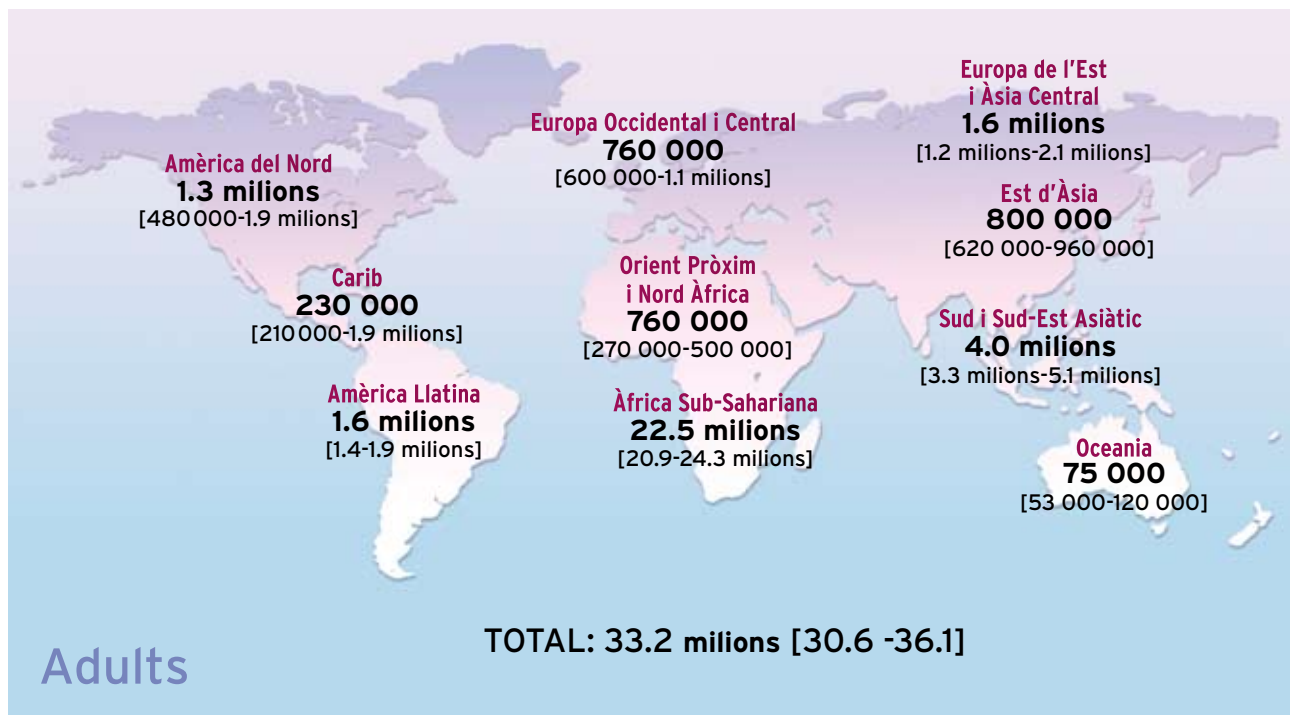
# VIH/sida

Segons l'Informe 2009 de l'epidèmia global de sida, el nombre de persones que viuen amb el VIH arreu del món va continuar creixent el 2008, fins a una xifra estimada de 33,4 milions de persones, malgrat els importants avenços assolits en la prevenció de noves infeccions pel VIH i en la reducció del nombre anual de morts relacionades amb la sida. L'Àfrica subsahariana continua sent la regió més afectada, amb el 67% de les infeccions pel VIH al món, el 68% de noves infeccions entre els adults i el 91% de noves infeccions entre els infants el 2008. La regió també concentra el 72% de les morts relacionades amb la sida al món el 2008.

La recerca del CRESIB sobre el VIH/sida es duu a terme en estreta col·laboració amb el Centro de Investigaçao em Saude de Manhiça (CISM), a Moçambic. Segons dades d'UNAIDS, la prevalença nacional a Moçambic s'estima en el 12,5%, aproxima-

dament, i és un dels països del món més afectats pel VIH/sida. Les dades del Programa de Prevenció de la Transmissió Vertical del 2007 a Manhiça van mostrar que més del 25% de les dones embarassades observades en visites prenatales eren seropositives per al VIH.

Les activitats de recerca sobre el VIH/sida desenvolupades pel CRESIB durant l'any 2009 tenien com a objectiu estudiar la transmissió de mare a fill del VIH, l'epidemiologia, la caracterització de les infeccions recents i la resposta al tractament antiretroviral (TAR) en els adults. El CRESIB també participa en un estudi multicèntric espanyol de seroconvertors que aborda qüestions relacionades amb el període d'incubació i la supervivència a partir de la seroconversió al VIH. A més, la recerca sobre el VIH/sida se centra també en aspectes socioculturals de la malaltia i en l'acceptabilitat de les intervencions.



Adults i infants que s'estima que viuen amb el VIH l'any 2007. Font: "A global view of HIV infection (UNAIDS) - Estimated adult HIV prevalence for countries in 2007". En: *2008 Report on the global AIDS epidemic* (UNAIDS, OMS), ISBN 978 92 9 173711 6



## ENIC: Avaluació de paràmetres immunològics i d'indicadors de salut durant el primer any de vida en infants seronegatius per al virus d'immunodeficiència humana (VIH) nascuts de mares seropositives per al VIH a Manhiça (Moçambic)

La prevalença del VIH en dones embarassades supera el 40% en algunes regions de l'Àfrica subsahariana, i les taxes de transmissió del VIH de mare a fill oscil·len entre el 10% i el 50%. Amb una prevalença tan alta de VIH en les dones embarassades, els infants no infectats pel VIH nascuts de mares infectades pel VIH representaran una proporció creixent de la població africana. S'ha suggerit que l'exposició al VIH induïx anomalies hematològiques i immunològiques, i que provoca així mateix immunitat cel·lular específica al VIH en infants seronegatius per al VIH nascuts de dones infectades. Per tant, és essencial comprendre l'impacte de l'exposició al VIH en els infants seronegatius per al VIH nascuts d'una mare infectada amb el VIH en el context africà, que fa referència al predomini del virus VIH-1 subtipus C, a una alta càrrega de coinfeccions i a una població predominantment lactant amb llet materna.

Aquest projecte permetrà estudiar els paràmetres immunològics durant el primer any de vida en infants sense VIH nascuts de

mares seropositives per al VIH en una regió del sud de Moçambic (Manhiça). Els paràmetres avaluats inclouen el fenotipatge de limfòcits, les poblacions de cèl·lules i la resposta a la vacunació rutinària. A més a més, en els nadons que no s'hagin infectat durant el primer any de vida s'avaluaran les respostes VIH-específiques de les cèl·lules T CD8 per investigar si hi ha una correlació entre la presència de cèl·lules CD8 VIH-específiques i la manca d'infecció, en tots dos casos durant el període de lactància amb llet materna.

El reclutament de les parelles mare-fill va finalitzar el 2009, mentre que les visites programades, el processament de les mostres i la neteja de la base de dades continuarà durant el 2010. El seguiment dels pacients finalitzarà al juliol del 2010. Es va observar que la prevalença del VIH en les dones que donen a llum al Centre de Salut de Manhiça és del 49%, una xifra significativament més alta del que indicaven dades anteriors de la clínica prenatal de Manhiça el 2004, que mostraven una prevalença del 23%.

### Investigador principal:

Denise Nanche

### Coinvestigadors:

Clara Menéndez, Montse Renom, Cinta Moraleda, Celia Serna

### En col·laboració amb:

- Montse Plana. Servei de Malalties Infeccioses i Unitat del VIH, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (Espanya)
- Nilsa de Deus. Centro de Investigação em Saúde de Manhiça (CISM), Manhiça (Moçambic)

### Finançador:

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS)  
Instituto de Salud Carlos III, Madrid (Espanya)

### Durada del projecte:

2007-2010

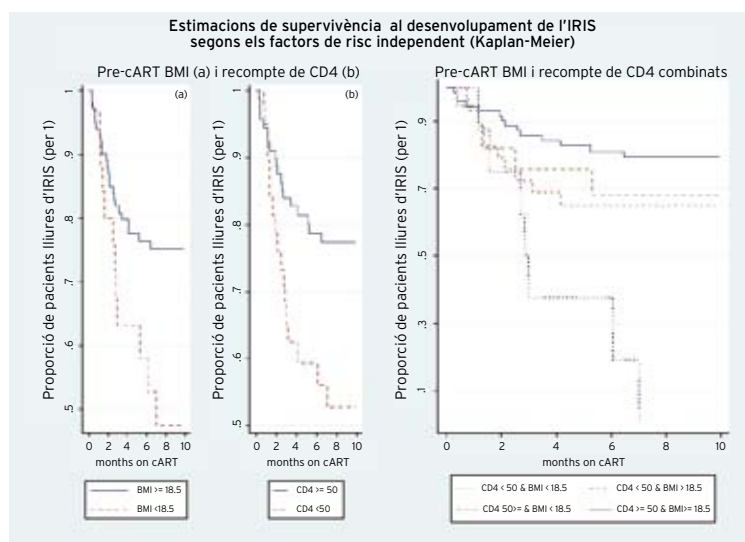
## RITA: Avaluació de la reconstitució immunològica després d'haver iniciat el tractament antiretroviral de gran activitat (TARGA) a Manhiça (Moçambic)

La pandèmia del VIH afecta més de trenta-tres milions de persones arreu del món, amb més del 67% de la càrrega concentrada a l'Àfrica subsahariana. Moçambic és un dels països inclosos en el programa de posada en marxa del tractament antiretroviral, dirigit per l'Organització Mundial de la Salut. Si bé els països occidentals tenen molta experiència en l'aplicació del TARGA, senzillament no és possible traslladar-ne els règims i els enfocaments als països africans. Concretament, hi ha diferents subtipus de VIH-1, i els coneixements més bàsics sobre la biologia del VIH i sobre les respostes immunitàries provenen dels pacients europeus infectats pel subtipus B del VIH-1, mentre que els principals virus que circulen a l'Àfrica subsahariana són el VIH-1 dels subtipus C, A i D. A més, la càrrega de coinfeccions és molt més gran a l'Àfrica subsahariana, i podria donar lloc a respostes diferents al TARGA. Per tant, cal disposar d'informació bàsica sobre la cinètica de la recuperació immunològica després del

TARGA i sobre la dinàmica de les malalties oportunistes per poder dissenyar estratègies innovadores per al tractament antiretroviral específic per al context africà.

Aquest protocol va avaluar paràmetres immunològics en els pacients inclosos en el programa TARGA a Manhiça, a Moçambic, durant un període de setze mesos. La valoració va incloure l'avaluació de les dinàmiques de restauració d'un sistema immunitari funcional i la incidència i la morbiditat associades amb la síndrome inflamatòria de reconstitució immunològica (IRIS).

L'IRIS s'observa en els pacients que mostren una bona resposta virològica i immunològica al TARGA però que experimenten un empitjorament clínic paradoxal. En els pacients d'IRIS, la hipòtesi és que el restabliment ràpid de cèl·lules específiques d'antígens funcionalment actives després del TARGA condueix inicialment a un efecte immunopatològic, més que no pas de



Aquesta figura mostra les estimacions de supervivència al desenvolupament de l'IRIS d'acord amb els predictors independents identificats. El 45% dels pacients amb un recompte de CD4 inferior a 50 cèl·lules/ $\mu\text{l}$  a l'inici del tractament antiretroviral i el 55% dels pacients amb un índex de massa corporal (IMC) inferior a 18,5 havien desenvolupat l'IRIS als deu mesos de tractament antiretroviral. Quan es combinen els dos predictors tots els pacients amb un recompte de CD4 inferior a 50 cèl·lules/ $\mu\text{l}$  a l'inici del TAR i un IMC inferior a 18,5 van desenvolupar l'IRIS als set mesos de tractament antiretroviral

BMI= Índex de massa corporal  
Pre-cART= Pre-TARGA



protecció, que resulta en un empitjorament d'una condició coneguda o en una presentació atípica d'infeccions oportunistes no conegudes.

Els resultats inicials d'aquest estudi han demostrat una prevalença de l'11,6% d'IRIS associada amb el sarcoma de Kaposi (SK). L'anàlisi multivariable va identificar quatre factors predictius independents d'IRIS-SK: el pretractament del sarcoma de Kaposi, DNA del virus del herpes associat al sarcoma de Kaposi detectable en plasma, l'anèmia i la càrrega viral de RNA del VIH-1 en plasma.

Els resultats preliminars també han demostrat un millor pronòstic global en termes d'indicadors immunològics i de salut per a aquells pacients que controlen la càrrega viral als quatre mesos en comparació amb aquells que arriben a una càrrega viral indetectable en moments posteriors.

**Investigador principal:**

Denise Naniche

**Coinvestigadors:**

Emili Letang, Jose Machado, Edgar Ayala

**En col·laboració amb:**

- José María Miró. Servei de Malalties Infeccioses i Unitat del VIH, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (Espanya)
- Thomas Campbell. Division of Infectious Diseases, University of Colorado Health Sciences Center, Colorado (EUA)
- Claudia Carrilho. Department of Pathology, Hospital Central de Maputo, Maputo (Moçambic)
- Rui Bastos. Department of Dermatology, Hospital Central de Maputo, Maputo (Moçambic)

**Finançadors:**

Fundació "la Caixa", Barcelona (Espanya)  
Agència Catalana de Cooperació al Desenvolupament (ACCD), Barcelona (Espanya)

**Durada del projecte:**

2005-2009

**Publicacions:**

- Letang E, Almeida JM, Miró JM, Ayala E, White IE, Carrilho C, Bastos R, Nhampossa T, Menéndez C, Campbell TB, Alonso P L, Naniche D. Predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome-associated with kaposi sarcoma in Mozambique: a prospective study. **J Acquir Immune Defic Syndr.** 2010 Apr;53(5): 589-97. [Ahead of print 2009].

## Afrevacc: La xarxa afro-europea de desenvolupament de la vacuna del VIH

El consorci Xarxa Afro-europea per al Desenvolupament de la Vacuna contra el VIH (Afrevacc) és un partenariat d'institucions europees i africanes creat per fomentar la capacitat de dur a terme assajos de vacunes contra el VIH i realitzar-los en els països africans. El CRESIB està treballant específicament en col·laboració amb el CISM, a Moçambic, per assolir els objectius específics següents:

1) Avaluar la prevalença i la incidència comunitàries del VIH per edats.

2) Determinar els nivells de càrrega viral del VIH establerts en infeccions recents.

3) Avaluar la viabilitat i l'acceptabilitat per part de la comunitat d'una potencial vacuna contra el VIH que probablement no indueixi una immunitat neutralitzant de la infecció però que pot tenir un efecte protector de la malaltia.

4) Identificar els canals de reclutament de grups de risc baix i moderat per als possibles assaigs futurs de fase I/II de vacunes contra el VIH.

Altres objectius són promoure activitats de formació i altres activitats destinades a garantir la qualitat dels procediments amb mostres d'immunologia cel·lular, així com estandarditzar i validar els protocols immunològics per a la detecció de les respostes immunitàries cel·lular i humoral als candidats a vacuna.

El component de recerca d'aquest projecte es desenvolupa en tres àmbits: l'epidemiologia, la viabilitat i les actituds envers un assaig de vacuna contra el VIH, i les infeccions agudes i recents pel VIH. L'estudi de l'epidemiologia té com a objectiu avaluar la prevalença específica per edats i la incidència del VIH en la comunitat. El protocol titulat "Establiment de la prevalença comunitària de la infecció pel virus d'immunodeficiència humana i d'infeccions de transmissió sexual al districte de Manhiça, al sud de Moçambic (AFEPI)" va ser aprovat pel comitè d'ètica de Moçambic al setembre del 2009, i el primer estudi transversal de prevalença s'iniciarà en el primer trimestre del 2010. L'estudi de viabilitat es troba en fase de preparació, i es durà a terme el 2010.

L'estudi de les infeccions agudes i recents pel VIH es va iniciar el 2008 i es titula "Caracterització de la infecció aguda pel VIH i del punt d'inflexió de la càrrega viral en adults a Manhiça, Moçambic (PRISMA)". La identificació i el seguiment dels pacients amb infecció aguda pel VIH es va realitzar durant el 2008 i el 2009. La prova serològica del VIH entre els adults que es presenten amb febre a la sala de pacients ambulatoris va revelar que el 37,8% d'aquests adults patia una infecció per VIH establerta no diagnosticada. Entre els pacients seronegatius per al VIH, es va trobar que una alta proporció tenien una infecció aguda per VIH (el 3,3%). El reclutament

per a la identificació d'infeccions recents pel VIH per determinar el punt d'inflexió de la càrrega viral està en marxa des de l'abril del 2009, i el seguiment continuarà fins a l'agost del 2010.

#### En col·laboració amb:

- Khatia Munguambe. Centro de Investigaçã em Saúde de Manhiça, Manhiça (Moçambic)
- Jonathan Weber. Imperial College, Londres (Regne Unit)
- Gita Ramjee. HIV Prevention Research Unit, Medical Research Council South Africa, Durban (Sud-àfrica)
- Helen Rees. Reproductive Health & HIV Research Unit /RHRU), Department of Obstetrics and Gynaecology, University of the Witwatersrand, Johannesburg (Sud-àfrica)
- Marie-Louise Newell. University of KwaZulu-Natal/Africa Centre for Health and Population Studies, Somkhele (Sud-àfrica)
- Leonard Maboko. Mbeya Medical Research Programme, Mbeya (Tanzània).
- Michael Hoelscher. Kliniken der Universität München, Munich (Alemanya)
- Josefo João Ferro. Universidade Católica de Moçambique, Beira (Moçambic)
- Joep Lange. Centre for Poverty-Related Communicable Diseases, Amsterdam (Països Baixos)
- Wendy Stevens. Contract Laboratory Services, Johannesburg (Sud-àfrica)
- Giuseppe Pantaleo. Division of Immunology and Allergy / EuroVacc, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne (Suïssa)
- Sheena McCormack. Medical Research Council, Clinical Trial Unit, Londres (Regne Unit)
- Jim Tartaglia. Sanofi Pasteur SA, Lió (França)
- Hans Wolf. Institute for Medical Microbiology and Hygiene, Universität Regensburg, Regensburg (Alemanya)

#### Finançadors:

European & Developing Countries Clinical Trial Partnership (EDCTP), (Unió Europea). Fondo de Investigación Sanitaria (FIS). Instituto de Salud Carlos III, Madrid (Espanya)

#### Durada del projecte:

2007-2011

#### Publicacions:

- Serna-Bolea C, Muñoz J, Almeida JM, Nhacolo A, Letang E, Nhampossa T, Ferreira E, Alonso P, Naniche D. High prevalence of symptomatic acute HIV infection in an outpatient ward in southern Mozambique: identification and follow-up. **AIDS**. 2010 Feb 20;24(4):603-8. [Ahead of print 2009].

#### Investigador principal:

Denise Naniche

#### Coinvestigadors:

Clara Menéndez, Robert Pool, Raquel González, Celia Serna



## GEMES: Grup espanyol d'estudi multicèntric de seroconvertors: Estudi del període d'incubació de la sida i de la supervivència a partir de la seroconversió al VIH en cohorts de seroconvertors

GEMES és un projecte multicèntric integrat per epidemiòlegs, estadístics i viròlegs que recullen dades de més de 2.500 seroconvertors al VIH de deu cohorts a Espanya. La majoria de les cohorts de GEMES es van establir a finals de la dècada de 1980 però no es van articular fins al 1998, i van arribar al seu ple desenvolupament a partir de 1999. GEMES és l'única cohort de seroconvertors al VIH a Espanya i una de les més grans d'Europa. A més, GEMES és un membre actiu del Projecte Europeu de Cohorts de Seroconvertors CASCADE (Acció Concertada sobre la Seroconversió a la Sida i la Mort a Europa), de la Col·laboració COHERE (Col·laboració de Recerca Epidemiològica Observacional del VIH a Europa) i de l'EUROCOORD (Comitè Europeu de Coordinació per a la Integració de les Accions de Coordinació en Curs Relacionades amb la Recerca Clínica i Epidemiològica sobre el VIH). GEMES també col·labora amb un projecte causal del VIH finançat pels Instituts Nacionals de Salut (National Institutes of Health, NIH, EUA). Des del principi, l'objectiu principal de GEMES ha estat monitoritzar el període d'incubació de la sida, la supervivència des de la seroconversió al VIH i l'evolució de biomarcadors de progressió en diferents períodes de temps, així com analitzar la influència de diferents variables (tractament, prevenció, etc.) en la durada d'aquests períodes de temps.

**Investigador principal:**  
Santiago Pérez-Hoyos

**Co-investigador:**  
Immaculada Ferreros

Actualment estem treballant en l'avaluació de l'efectivitat del TARGA, en els efectes dels canvis en els tractaments, en les diferències de gènere, en el risc de mortalitat relacionat i en l'aplicació de noves metodologies.

### En col·laboració amb:

- Julia del Amo. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (Espanya)
- Robert Muga. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Espanya)
- Patricia García de Olalla. Agència de Salut Pública de Barcelona (Espanya)
- Kholoud Porter. CASCADE Collaboration, Oxford (Regne Unit)
- Miguel Hernan. HIV-Causal Collaboration. Harvard Public Health School, Boston (EUA)
- Genevieve Chêne. COHERE Collaboration. Université Victor Segalen, Bordeus (França)

### Finançadors:

Fundación para la Investigación y Prevención del SIDA en España (FIPSE), Madrid (Espanya)  
Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (Espanya)  
Proyectos de investigación en evaluación de tecnologías sanitarias y servicios de salud, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, (Espanya)

### Durada del projecte:

1998-2011

### Publicacions:

- Hurtado I, Alastrue I, García de Olalla P, Albiach D, Martín M, Pérez-Hoyos S. [Preventive intervention in venues for interaction used by men who have sex with men]. **Gac Sanit.** 2010 Feb;24(1):78-80. [Ahead of print 2009].
- Jarrín I, Geskus R, Pérez-Hoyos S, del Amo J. [Analytical methods in cohort studies of patients with HIV infection]. **Enferm Infecc Microbiol Clin.** 2010 May;28(5):298-303. [Ahead of print 2009].



## El component social del programa de desenvolupament de microbicides

Es va realitzar un assaig clínic multicèntric de fase III d'un microbicida vaginal per a la prevenció de la infecció pel VIH a través de sis centres de recerca participants de quatre països (Uganda, Sud-àfrica, Zàmbia i Tanzània). En l'estudi hi van participar 9.385 dones i es va finalitzar a l'octubre del 2009. Els resultats es van fer públics al novembre del 2009. L'assaig va demostrar de manera concloent que el producte PRO2000 no era efectiu per prevenir la infecció pel VIH.

L'assaig tenia un ampli component social integrat, centrat en l'estudi de l'adherència, de l'acceptabilitat del producte, de la comprensió del consentiment informat i de l'exactitud de les dades clau de l'assaig. L'equip d'investigadors socials va desenvolupar i utilitzar un mètode mixt integral i un model de triangulació –amb qüestionaris estructurats, diaris dels coits i entrevistes en profunditat– per recollir dades més precises i més detallades sobre l'adherència i el comportament sexual. Aquest estudi va representar l'ús més extens de mètodes mixtos i de triangulació que s'ha fet mai en el context d'un assaig clínic.

**Investigador principal:**  
Robert Pool

L'evidència a partir de l'avaluació d'aquest procés (dos articles es troben en revisió) revela imprecisions considerables en les dades de conducta i d'adherència recollides a través de les entrevistes estructurades convencionals i dels formularis de registre de casos en un entorn clínic –que és la principal font d'obtenció d'aquestes dades en la majoria d'assaigs de fase III de prevenció del VIH. Amb tot, les dades també mostren que aquestes inexactituds són en gran mesura inintencionades, i que és possible identificar-les amb relativa facilitat utilitzant mètodes mixtos i de triangulació i corregir-ne la majoria durant l'estudi a través del diàleg amb els participants.

### En col·laboració amb:

- Gita Ramjee. HIV Prevention Research Unit, Medical Research Council, Durban (Sud-àfrica)
- Helen Rees. Reproductive Health & HIV Research Unit /RHRU, Department of Obstetrics and Gynaecology, University of the Witwatersrand, Johannesburg (Sud-àfrica)
- Claire Moffat. LSHTM/NIMR/AMREF Collaborative Research Projects, Muanza (Tanzània)
- Anatoli Kamali. MRC Programme on AIDS, Uganda Virus Research Institute, Entebbe (Uganda)
- Maureen Chisembele. University Teaching Hospital, Lusaka (Zàmbia)
- Mitzy Gafos. Africa Centre for Health and Population Studies, KwaZulu-Natal (Sud-àfrica)
- Jonathan Weber. Imperial College, Londres (Regne Unit)
- Richard Hayes. London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Regne Unit)
- Khatia Mungambe. Centro de Investigação em Saúde de Manhiça, Manhiça (Moçambic)





- Sibone Mocumbi. Maputo Central Hospital, Maputo (Moçambic)
- Sheena MacCormack. Medical Research Council, Londres (Regne Unit)
- Andrew Nunn. St George's Hospital Medical School, Londres (Regne Unit)
- Richard Mutemwa. University of Southampton, Southampton (Regne Unit)
- Charles Lacey. University of York, York (Regne Unit)

**Finançador:**

UK Department for International Development (DFID),

Medical Research Council (MRC),  
Londres (Regne Unit)

**Durada del projecte:**

2006-2009

**Publicacions:**

- Nunn A, McCormack S, Crook AM, Pool R, Rutterford C, Hayes R. Microbicides Development Programme: design of a phase III trial to measure the efficacy of the vaginal microbicide PRO 2000/5 for HIV prevention. **Trials**. 2009;10:99.



## Recerca

- Malària
- Patologia importada
- VIH/sida
- Infeccions respiratòries agudes i altres malalties bacterianes invasives
- Malalties diarreïques
- Altres projectes de recerca
- Integració de nous equips de recerca
- Serveis de suport a la recerca

En aquest informe el terme *investigador principal* fa referència a la persona que actua com a tal dins el CRESIB, independentment que sigui o no l'investigador principal del projecte global.



Recerca

**Infeccions  
respiratòries  
agudes i altres  
malalties  
bacterianes  
invasives**

## Infeccions respiratòries agudes i altres malalties bacterianes invasives

Les malalties bacterianes invasives són causades per *Haemophilus influenzae* de tipus b (Hib), *Streptococcus pneumoniae* i *Neisseria meningitidis*, entre altres bacteris. Aquests organismes causen malalties amb una varietat de presentacions clíniques que inclouen les del cervell (meningitis), els pulmons (pneumònia) i el flux sanguini (sèpsia), entre d'altres.

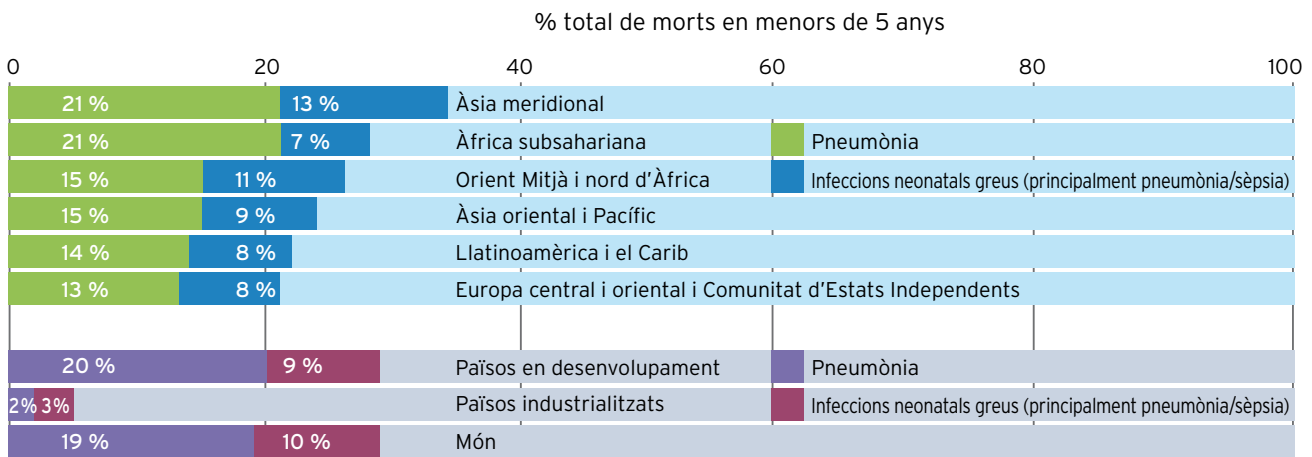
Segons l'OMS, al voltant del 20% de totes les morts d'infants menors de 5 anys es deuen a infeccions respiratòries agudes de les vies baixes (pneumònia, bronquiolitis i bronquitis), de les quals el 90% són causades per la pneumònia. La pneumònia mata més infants menors de cinc anys que cap altra malaltia a totes les regions del món.

La pneumònia pot ser causada per bacteris (més comunament *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* de tipus b), virus (virus sincític respiratori -RSV-, grip i d'altres) o fongs (especialment *Pneumocystis jiroveci*, responsable d'almenys una quarta part de totes les

morts per pneumònia en nadons infectats pel VIH). Les mesures clau de prevenció inclouen la promoció d'una nutrició adequada (incloent-hi la lactància materna exclusiva i la ingesta de zinc), la reducció de la contaminació de l'aire en els interiors i la vacunació. Hi ha tres vacunes que tenen el potencial de salvar la vida a milions d'infants mitjançant la reducció de la incidència de pneumònia causada per bacteris patògens *Streptococcus pneumoniae* (la vacuna conjugada pneumocòccica) i *Haemophilus influenzae* tipus b (la vacuna Hib), així com la pneumònia causada per complicacions greus del xarampió (la vacuna contra el xarampió).

La recerca del CRESIB sobre les infeccions respiratòries agudes i altres malalties bacterianes invasives se centra en la millora del diagnòstic, la vigilància epidemiològica i l'avaluació de les estratègies de control. La recerca es duu a terme principalment en col·laboració amb el Centro de Investigação em Saúde de Manhica (CISM), a Moçambic, i amb l'Hôpital d'Enfants de Rabat, al Marroc.

### Percentatge total d'infants menors de cinc anys morts (font: UNICEF)



Font: *Pneumonia: The forgotten killer of children*, 2006. Ed. UNICEF, WHO. ISBN-13: 978-92-806-4048-9. ISBN-10: 92-806-4048-8.



## IBI: Vigilància de les infeccions bacterianes invasives entre els ingressos pediàtrics a Manhiça, al Moçambic rural

Les infeccions bacterianes invasives (IBI) són una de les principals causes de mortalitat al món en els infants menors de cinc anys, i moltes d'aquestes morts es poden evitar mitjançant la vacunació. Amb tot, a l'Àfrica la cobertura de les vacunes que salven vides és molt baixa a causa, entre altres factors, de la manca de dades locals sobre la càrrega de malaltia, que fa que la problemàtica es reconegui de manera insuficient. Normalment a l'Àfrica no s'investiga el diagnòstic etiològic de les infeccions bacterianes, a causa de la manca d'instal·lacions per fer diagnòstics microbiològics.

La vigilància de les infeccions bacterianes invasives s'ha realitzat des de 1998 entre els infants menors de 15 anys ingressats a l'Hospital del Districte de Manhiça, en col·laboració amb el CISM. Les dades de vigilància indiquen que la *Salmonella no tifoide* (NTS), *Streptococcus pneumoniae* (pneumococ), *Haemophilus influenzae* i *Neisseria meningitidis* (meningococ) podrien tenir un rol destacat en la mortalitat infantil com a causa de bacterièmia o septicèmia, meningitis bacteriana aguda i pneumònia bacteriana invasiva.



Incubadora d'hemocultius automatitzada de taula al laboratori de bacteriologia del CISM

### Investigadors principals:

Pedro L. Alonso, Anna Roca

### Coinvestigadors:

Betuel Sigauque, Inácio Mandomando, Luis Morais, Quique Bassat, Sonia Machevo, Xavier Vallès, Ana Belén Ibarz, Llorenç Quintó, Ariel Nhacolo

### En col·laboració amb:

- Brendan Flannery, Anne Schuchat, Montse Soriano-Gabarró. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta (EUA)
- Myron M. Levine. Center for Vaccine Development (CVD), University of Maryland School of Medicine, Baltimore (EUA)

**Finançadors:**

University of Maryland, Baltimore (EUA)  
World Health Organization (WHO), Ginebra (Suïssa)  
PATH, Seattle (EUA)  
Pneumococcal Vaccines Accelerated Development and Introduction Plan (PneumoADIP), John Hopkins University, Baltimore (EUA)

**Durada del projecte:**

1998-2009

**Publicacions:**

- Mandomando I, Macete E, Sigaúque B, Morais L, Quintó L, Sacarlal J, Espasa M, Vallès X, Bassat Q, Aide P, Nhampossa T, Machevo S, Ruiz J, Nhacolo A, Menéndez C, Kotloff KL, Roca A, Levine MM, Alonso PL. Invasive non-typhoidal *Salmonella* in Mozambican children. **Trop Med Int Health**. 2009 Dec;14(12):1467-174.
- Roca A, Bassat Q, Morais L, Machevo S, Sigaúque B, O'Callaghan C, Nhampossa T, Letang E, Mandomando I, Nhalungo D, Quintó L, Alonso P. Surveillance of acute bacterial meningitis among children admitted to a district hospital in rural Mozambique. **Clin Infect Dis**. 2009 Mar 1;48 Suppl 2:S172-80.
- Sigaúque B, Roca A, Bassat Q, Morais L, Quintó L, Berenguera A, Machevo S, Bardaji A, Corachan M, Ribó J, Menéndez C,

Schuchat A, Flannery B, Soriano-Gabarró M, Alonso PL. Severe pneumonia in Mozambican young children: clinical and radiological characteristics and risk factors. **J Trop Pediatr**. 2009 Dec; 55(6):379-87.

- Sigaúque B, Roca A, Mandomando I, Morais L, Quintó L, Sacarlal J, Macete E, Nhampossa T, Machevo S, Aide P, Bassat Q, Bardaji A, Nhalungo D, Soriano-Gabarró M, Flannery B, Menendez C, Levine MM, Alonso PL. Community-acquired bacteremia among children admitted to a rural hospital in Mozambique. **Pediatr Infect Dis J**. 2009 Feb;28(2):108-13.
- Vallès X, Sarrias M, Casals F, Farnós M, Piñer R, Suárez B, Morais L, Mandomando I, Sigaúque B, Roca A, Alonso PL, Torres A, Thielens NM, Lozano F. Genetic and structural analysis of *MBL2* and *MASP2* polymorphisms in south-eastern African children. **Tissue Antigens**. 2009 Oct; 74(4):298-307.
- Bassat Q, Guinovart C, Sigaúque B, Mandomando I, Aide P, Sacarlal J, Nhampossa T, Bardaji A, Morais L, Machevo S, Letang E, Macete E, Aponte JJ, Roca A, Menéndez C, Alonso PL. Severe malaria and concomitant bacteraemia in children admitted to a rural Mozambican hospital. **Trop Med Int Health**. 2009 Sep; 14(9):1011-19.

## Epidemiologia molecular de la malaltia meningocòccica al llarg d'un període d'onze anys a Manhiça

Les dades sobre l'etiologia de la meningitis bacteriana aguda (MBA) en els infants menors de 15 anys de l'Hospital del Districte de Manhiça, en col·laboració amb el CISM, estan disponibles des de 1998. Aquestes dades apunten a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Neisseria meningitidis* com els tres principals agents causants de la malaltia invasiva. Amb tot, si bé la malaltia causada pels dos primers agents patògens s'ha mantingut estable, el nombre de casos de malaltia meningocòc-

cica ha experimentat un augment substancial en els darrers anys.

Es van caracteritzar les soques meningocòcciques recollides des de 1998 fins al 2008 i emmagatzemades en el CISM mitjançant tècniques de biologia molecular, i se'n va testar la sensibilitat als antibiòtics d'ús comú a Moçambic per al tractament de la meningitis bacteriana aguda. L'objectiu de l'estudi era caracteritzar genèticament les soques causants de la malaltia a Man-





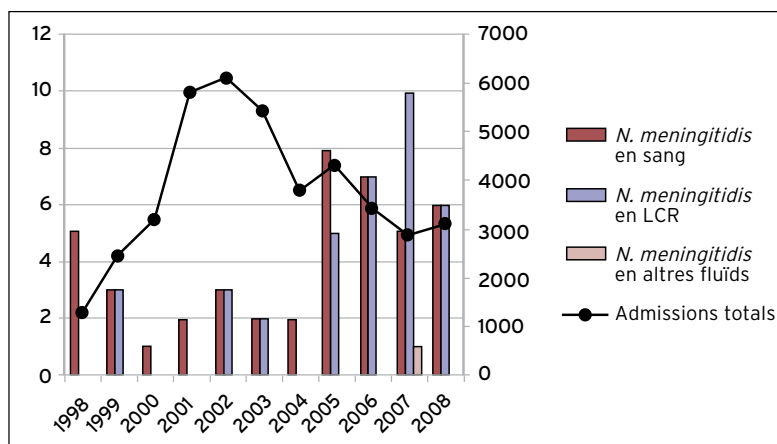
hiça en un període d'onze anys, per tal de determinar si s'havia produït la substitució de serogrupos i de soques en els darrers anys, i detectar l'aparició de soques resistents als antibiòtics.

Els nostres resultats han revelat una incidència de la malaltia meningocòccica més alta del que caldria esperar per a la situació de Manhiça. El 2005 es va produir un increment substancial en el nombre de casos, que es va mantenir durant els dos anys següents. La soca responsable d'aquest increment és un meningococ del serogrup W-135 que estava associat amb un brot mundial en relació amb el *Hajj* (pelegrinatge a la Meca) del 2000, i que va ser responsable d'un augment similar a Sud-àfrica. Les nostres dades suggereixen que aquesta soca podria haver estat endèmica en la nostra àrea d'estudi abans de la seva propagació

a nivell global. També es van detectar soques del serogrup A i del serogrup Y, però van representar una part més petita dels casos.

Els *N. meningitidis* aïllats a Manhiça continuaven sent vulnerables als antibiòtics utilitzats per tractar la meningitis bacteriana aguda, però vam detectar la presència de soques resistents a la penicil·lina, que fins ara s'han trobat rarament en altres llocs de l'Àfrica, i alts nivells de resistència al cotrimoxazol, que s'administra com a tractament preventiu per a la pneumònia en pacients seropositius per al VIH.

Aquest estudi inclou les primeres dades fiables mai publicades sobre la malaltia meningocòccica a Moçambic, i advoca pel desenvolupament d'estratègies de vacunació contra el serogrup W-135 per als països africans.



Nombre total de *N. meningitidis* aïllats de la sang, LCR (líquid cefaloraquidi) i altres líquids estèrils respecte al nombre total d'ingressos a l'Hospital del Districte de Manhiça per als onze anys de vigilància de l'estudi (1998-2008)

**Investigador principal:**

Anna Roca

**Coinvestigadors:**

Ana Belén Ibarz, Luis Morais, Inácio Mandomando, Quique Bassat, Betuel Sigaúque, Ariel Nhacolo, Llorenç Quintó, Pedro L. Alonso

**En col·laboració amb:**

• Montse Soriano-Gabarró. GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Bèlgica)

**Finançador:**

GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Bèlgica)

**Durada del projecte:**

1998-2009

## Etiologia, epidemiologia i presentació clínica de les infeccions respiratòries agudes en infants moçambiquesos menors de 5 anys

El rol dels virus en la pneumònia pediàtrica continua estant poc estudiat, especialment a l'Àfrica subsahariana, on almenys 900.000 infants moren anualment a causa de la pneumònia.

L'objectiu de l'estudi era definir l'etiologia, l'epidemiologia, l'epidemiologia molecular i les característiques clíniques de les infeccions respiratòries víriques en infants menors de 5 anys ingressats a l'Hospital del Districte de Manhiça amb signes o símptomes de pneumònia clínica greu a través de diversos objectius:

1) Calcular la incidència de la infecció vírica per grups d'edat.

2) Descriure l'estacionalitat de cada virus.

3) Calcular la taxa de fatalitat dels casos associada amb les infeccions víriques.

4) Descriure l'associació amb altres infeccions comunes a la zona (les infeccions bacterianes invasives, la malària i el VIH).

5) Calcular la taxa d'incidència mínima de cada virus entre els infants infectats pel VIH i els no infectats pel VIH.

Durant un període de dotze mesos (del

	Total n	RV n (%)	ADV n (%)	RSV n (%)	hMPV n (%)	Flu n (%)	PIV n (%)	EV n (%)	Coinfecció* n (%)	valor de P
<b>Total</b>	394	394	135 (34) †	38 (10) †	29 (7) †	28 (7) †	20(5) †	10 (3) †	77 (20) †	
<b>Edat (mesos)</b>										
< 3	50 (13)	50 (13)	14 (10)	11 (29)	6 (21)	4 (14)	4 (20)	3 (30)	7 (9)	
3 - 12	149 (38)	149 (38)	67 (50)	16 (42)	16 (55)	7 (25)	7 (35)	3 (30)	21 (27)	
12 - < 60	195 (49)	195 (49)	54 (40)	11 (29)	7 (24)	17 (61)	9 (45)	4 (40)	49 (64)	< 0.001
<b>Gènere (masculí)</b>	250 (63)	250 (63)	85 (63)	22 (58)	20 (69)	18 (64)	12 (60)	6 (60)	52 (68)	0.974
<b>Estació de pluges</b>	252 (64)	252 (64)	76 (56)	24 (63)	15 (52)	24 (86)	15 (75)	9 (90)	55 (71)	0.015
<b>IBI ¶</b>	38 (11)	38 (11)	16 (13)	1 (3)	3 (11)	1 (4)	1 (5)	0	10 (16)	0.408
<b>Parasitèmia ‡</b>	57 (15)	57 (15)	19 (14)	2 (5)	3 (11)	2 (7)	4 (20)	0	16 (21)	0.181
<b>Infectats per VIH §</b>	67 (25)	67 (25)	26 (30)	3 (10)	7 (33)	4 (25)	3 (19)	1 (14)	14 (25)	0.475
<b>CFR ¥</b>	33 (9)	33 (9)	10 (8)	2 (6)	3 (11)	1 (4)	1 (6)	1 (11)	11 (15)	0.627

† Percentatges entre el nombre d'infants infectats amb el virus (n = 394)

¶ Percentatges entre els infants sotmesos al test de l'IBI i amb resultats vàlids (n = 345)

‡ Percentatges entre els infants sotmesos al test de la parasitèmia (n = 389)

§ Percentatges entre els infants amb resultats sobre VIH disponibles (n = 270)

¥ Percentatges entre els infants amb resultats coneguts (n = 359)

RV= Rinovirus

ADV= Adenovirus

RSV= Virus respiratori sincicial

hMPV= Metapneumovirus humà

PIV= Virus de la parainfluença

EV= Enterovirus

IBI= Infecció bacteriana invasiva

CFR= Índex de mortalitat

Característiques epidemiològiques de diferents virus aïllats i coinfeccions detectades entre infants menors de cinc anys ingressats a l'Hospital del Districte de Manhiça amb pneumònia viral



setembre del 2006 al setembre del 2007) vam recollir aspirats nasofaringis d'aquells infants atesos a l'Hospital del Districte de Manhica que complien els criteris clínics de dificultat respiratòria. El diagnòstic víric es va realitzar utilitzant tècniques moleculars (PCR i RT-PCR). La detecció vírica va incloure els patògens següents: virus sincític respiratori, virus gripals i paragripals, metapneumovirus, rinovirus, adenovirus i enterovirus. Els pacients de l'estudi també es van testar per infeccions bacterianes invasives (a través d'un cultiu de sang), infecció pel VIH i parasitemia per *P. falciparum*. Es van detectar etiologies víriques en gairebé la meitat dels infants participants en l'estudi, amb el rinovirus i l'adenovirus com a virus

més prevalents. La prevalença global del VIH entre els infants amb infecció vírica va ser del 25%, i la mortalitat va ser del 9%, amb el nivell més alt entre els casos de coinfecció per infeccions bacterianes invasives (OR = 7,  $p < 0,001$ ) o infecció pel VIH (OR = 7,  $p < 0,001$ ).

Durant el 2009 s'ha finalitzat la recollida de mostres, l'anàlisi de laboratori (inclouent-hi el diagnòstic víric i bacterià) i l'anàlisi estadística. S'espera que l'article de caràcter epidemiològic titulat "Etiologia i epidemiologia de la pneumònia vírica en infants hospitalitzats al Moçambic rural, en una zona endèmica de la malària amb una alta prevalença del VIH" es finalitzarà al llarg del 2010.



Recollida d'aspirats nasofaringis a un infant a l'Hospital del Districte de Manhica

**Investigador principal:**

Anna Roca

**Coinvestigadors:**

Cristina O'Callaghan, Núria Diez, Quique Bassat, Sonia Machevo, Llorenç Quintó, Luis Morais

**Finançador:**

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (Espanya)

**Durada del projecte:**

2005-2009

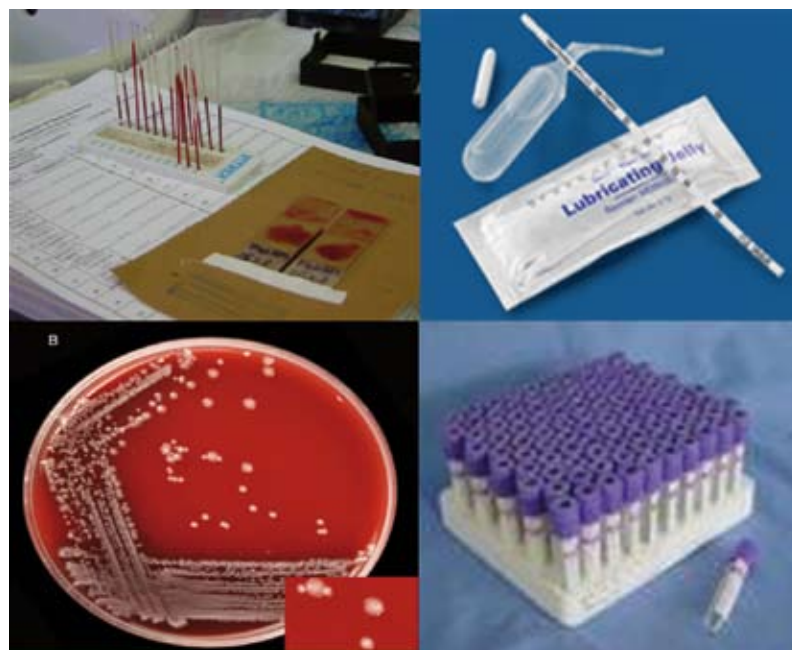
## Explorant l'ús de biomarcadors per al diagnòstic d'infeccions comunes a l'Àfrica

El diagnòstic de les infeccions comunes continua sent un repte en els entorns rurals de l'Àfrica, on les instal·lacions clíniques i de laboratori són escasses. Els treballadors sanitaris s'enfronten a diari a aquesta limitació a l'hora de seleccionar el tractament per als infants amb malalties infeccioses. La manca d'instruments de diagnòstic adequats és d'especial rellevància en els casos que presenten febre i altres símptomes inespecífics. Com a conseqüència, els diagnòstics són sovint incorrectes i condueixen a un tractament inadequat.

Els biomarcadors s'utilitzen per donar suport al diagnòstic clínic en els països

desenvolupats, i podrien ser adequats per determinar l'etiologia de les infeccions a l'Àfrica rural si s'utilitzen com a tests de diagnòstic ràpid (TDR). Els tests de diagnòstic ràpid per a la malària i el VIH són exemples de la viabilitat d'aquestes eines en entorns de recursos limitats. El projecte que presentem aquí explora els nivells de diferents citocines i d'altres proteïnes en la sang per diferenciar la malària de les infeccions bacterianes i de les víriques en els països en vies de desenvolupament.

L'estudi va involucrar infants menors de 5 anys ingressats a l'Hospital del Districte de Manhiça que presentaven signes i símptomes inespecífics de malaltia i febre.



Exemple de mostres recollides d'infants reclutats a l'hospital. De dalt a baix i d'esquerra a dreta: sang per a la determinació de la malària i l'hematòcrit, aspirat nasofaríngic per a la determinació viral, resultats bacterians d'una mostra de cultiu sanguini, i sang en EDTA per mesurar els nivells de biomarcadors



Durant el 2009 s'ha dut a terme el reclutament d'infants i el processament de les mostres, i també s'han reclutat controls sans de la comunitat. L'anàlisi de les dades i la comunicació dels resultats es van realitzar al llarg de l'any. L'atenció es va centrar en la malària i en la pneumònia bacteriana i vírica, i es van estudiar

els biomarcadors PCT, CRP, EPO i G-CSF. Les anàlisis preliminars indiquen que per a aquests marcadors hi ha dificultat per diferenciar les etiologies esmentades anteriorment. Amb tot, la PCT diferencia la pneumònia vírica de la bacteriana en absència de paràsits de la malària.

**Investigador principal:**

Anna Roca

**Coinvestigador principal:**

Pedro L. Alonso

**Coinvestigadors:**

Núria Diez, Sonia Machevo, Quique Bassat, Cristina O'Callaghan, Luis Morais, Ruth Aguilar, Llorenç Quintó

**En col·laboració amb:**

• Antoni Torres. Hospital Clínic de Barcelona-Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona (Espanya)

**Finançador:**

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle (EUA)

**Durada del projecte:**

2007-2009

## Overlap: Estudi de vigilància per determinar el diagnòstic real i l'etiologia dels casos amb sospita clínica de pneumònia en infants ingressats a l'Hospital del Districte de Manhiça (Moçambic)

Si bé estudis anteriors han demostrat el grau de solapament entre la presentació clínica de la pneumònia i de la malària, encara no hi ha prou evidències per suggerir modificacions de les actuals guies clíniques i recomanacions polítiques a les zones endèmiques de la malària.

A l'Àfrica rural hi ha pocs llocs que estiguin equipats amb la infraestructura necessària per poder fer un diagnòstic acurat de la malària o de la pneumònia. L'estudi el van dur a terme el CISM i el CRESIB a l'Hospital del Districte de Manhiça, a Moçambic, on el CISM disposa de laboratoris ben equipats i d'equips de

raigs X que permeten diagnosticar totes dues malalties.

Aquest estudi va recollir durant un període d'un any dades epidemiològiques, clíniques, radiològiques i microbiològiques detallades entre els infants menors de 5 anys amb una sospita clínica de pneumònia ingressats a l'Hospital del Districte de Manhiça. Això ha permès fer una classificació etiològica molt detallada i precisa de tots els pacients reclutats. Els resultats preliminars han mostrat un solapament important de la malària amb les infeccions víriques o bacterianes, i s'han identificat factors de risc tant per a la ma-

lària com per a la pneumònia bacteriana. També s'ha avaluat la rellevància de la infecció pel VIH, i s'ha trobat que la infecció pel VIH és més prevalent entre els casos de pneumònia bacteriana. Finalment, i sobre la base dels diferents factors de risc trobats, s'han proposat diferents signes i

símptomes clínics en combinació amb les determinacions de laboratori com a part dels algoritmes clínics i de laboratori per a una classificació etiològica més específica i sensible a les zones on la radiografia de tòrax o els procediments de microscòpia són rarament accessibles.

**Investigador principal:**

Anna Roca

**Coinvestigadors:**

Quique Bassat, Cristina O'Callaghan, Sonia Machevo, Luis Morais, Betuel Sigaúque, Llorenç Quintó, Sergi Sanz

**En col·laboració amb:**

• Martin W. Weber. Organització Mundial de la Salut (OMS), Ginebra (Suïssa)

**Finançador:**

Organització Mundial de la Salut (OMS), Ginebra (Suïssa)

**Durada del projecte:**

2006-2009

## Mesurant l'efectivitat d'introduir la vacuna conjugada contra Hib en el programa rutinari d'immunització de Moçambic

La malaltia causada per *Haemophilus influenzae* tipus b (Hib) era la principal causa de pneumònia i de meningitis en els infants dels països industrialitzats abans de la introducció de la vacuna conjugada contra el bacteri. Els països d'escassos recursos, però, necessiten dades sobre la veritable incidència de la malaltia per justificar els alts costos associats a la vacuna.

Les dades sobre la incidència de la malaltia per Hib generades en el CISM en col·laboració amb el CRESIB van ser decisives perquè l'aliança GAVI concedís a Moçambic el suport financer necessari per introduir la vacuna conjugada contra Hib en el calendari de vacunació infantil. La vacuna es va introduir gradualment al país al juny del 2009, i va arribar al districte de Manhiça a l'agost.

L'estudi pretén avaluar l'impacte de la introducció de la vacuna Hib (l'efectivitat de la vacuna) mitjançant:

- El mesurament de la incidència de la malaltia per Hib abans i després de la introducció de la vacuna conjugada.
- La quantificació de la reducció del risc de patir la malaltia per Hib (invasiva o pneumònia) entre les persones vacunades per mitjà d'un enfocament de casos i controls que es va iniciar després de la introducció de la vacuna.

L'estudi també avaluarà l'efecte de la introducció de la vacuna sobre la taxa global de mortalitat dels nadons d'entre 2 i 24 mesos d'edat.





A més, l'estudi ha permès introduir la tècnica de PCR en temps real per a la detecció dels tres principals patògens causants de la meningitis invasiva aguda –*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Neisseria meningitidis*– directament

de mostres de fluid cerebrospinal. L'ús d'aquesta tècnica permetrà detectar un nombre addicional de casos de malaltia invasiva per Hib que amb les tècniques microbiològiques estàndard no es podrien detectar.

**Investigador principal:**

Anna Roca (fins al setembre del 2009),  
Betuel Sigauque (des del setembre del 2009)

**Coinvestigadors:**

Ana Belén Ibarz, Luis Morais, Sozinho Acacio, Delfino Vuvil, Inácio Mandomando, Charfudin Sacoor, Hélder Martins, João Fumane, Pedro L. Alonso

**En col·laboració amb:**

• Gloria Carvalho i Jennifer Verani.  
Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta (EUA)

**Finançador:**

The Hib Initiative, John Hopkins University, Baltimore (EUA)

**Durada del projecte:**

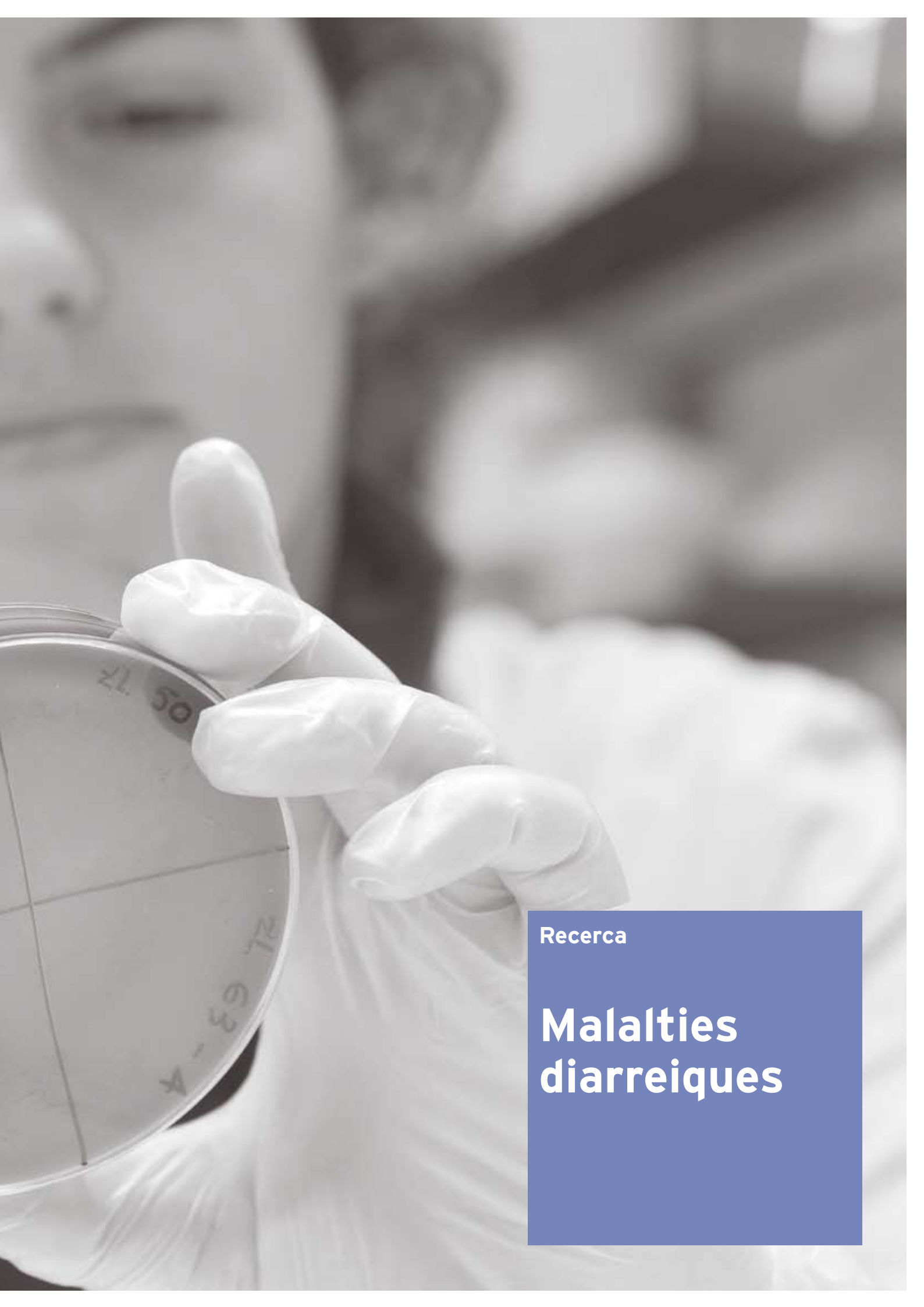
2008-2011



## Recerca

- Malària
- Patologia importada
- VIH/sida
- Infeccions respiratòries agudes i altres malalties bacterianes invasives
- Malalties diarreiques
- Altres projectes de recerca
- Integració de nous equips de recerca
- Serveis de suport a la recerca

En aquest informe el terme *investigador principal* fa referència a la persona que actua com a tal dins el CRESIB, independentment que sigui o no l'investigador principal del projecte global.



Recerca

# Malalties diarreiques

# Malalties diarreiques

Segons l'OMS, la diarrea continua sent la segona causa de mortalitat entre els infants menors de cinc anys a tot el món i mata més infants que la sida, la malària i el xarampió junts (al voltant d'1,5 milions d'infants cada any). S'estima que cada any es produeixen 2.500 milions de casos de diarrea entre els infants menors de cinc anys, i les estimacions suggereixen que la incidència global s'ha mantingut relativament estable durant les dues últimes dècades. Més de la meitat d'aquests casos es produeixen a l'Àfrica i a l'Àsia meridional, on és més probable que els atacs de diarrea acabin causant la mort o altres resultats greus.

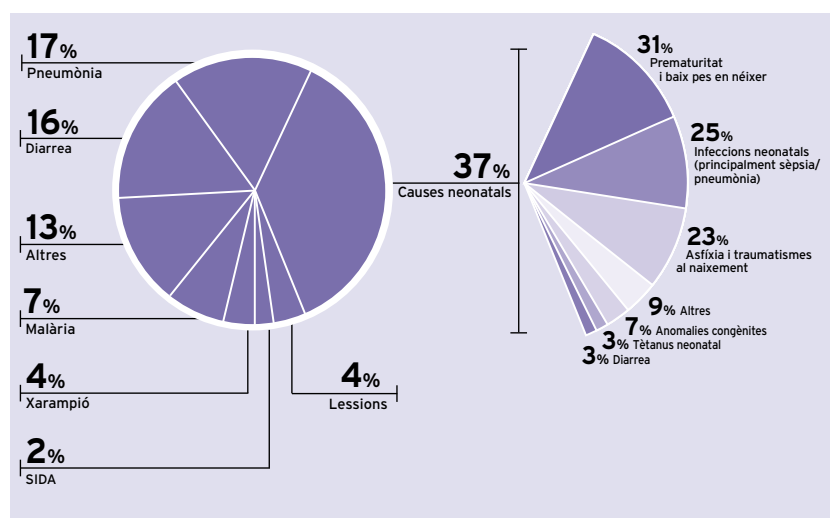
La diarrea és generalment un símptoma d'infecció gastrointestinal i pot ser causada per una varietat de patògens, incloent-hi bacteris, virus i protozous. Amb tot, només uns quants organismes són els responsables de la majoria dels casos aguts de diarrea infantil.

S'estima que el *rotavirus* causa al voltant del 40% de tots els ingressos hospitalaris per diarrea entre els infants menors de cinc anys arreu del món, amb uns cent milions d'episodis de diarrea aguda cada any que acaben provocant la mort

d'entre 350.000 i 600.000 infants. Recentment l'Organització Mundial de la Salut (OMS) ha recomanat la introducció a nivell mundial de la vacuna contra el *rotavirus*.

Altres patògens bacterians de gran importància són *Escherichia coli*, *Shigella*, *Campylobacter* i *Salmonella*, juntament amb *Vibrio cholerae* durant les epidèmies. Una amenaça important en el tractament de les infeccions bacterianes és l'àmplia difusió de la resistència als antibiòtics. La resistència als antimicrobians planteja reptes molt importants a causa de la magnitud de la interconnexió de les poblacions bacterianes mundials que comporta i per la diversitat de gens de resistència i de vectors genètics que responen a usos diferents dels agents antimicrobians en diferents sectors d'aquestes poblacions de diferents parts del món.

La recerca del CRESIB sobre les malalties diarreiques se centra en la determinació de l'etiologia i de la càrrega de la diarrea en diferents zones geogràfiques, en l'estudi dels mecanismes de resistència als antimicrobians i en la determinació de la càrrega de la gastroenteritis per *rotavirus* adquirida en els hospitals de Catalunya.



Font: OMS, "Global Burden of Disease estimates, 2004 update". En: *Diarrhoea: why children are still dying and what can be done*.



# Rellevància i caracterització epidemiològico-molecular de l'*Escherichia coli* enteroagregativa com a causa de diarrea en infants menors de 5 anys

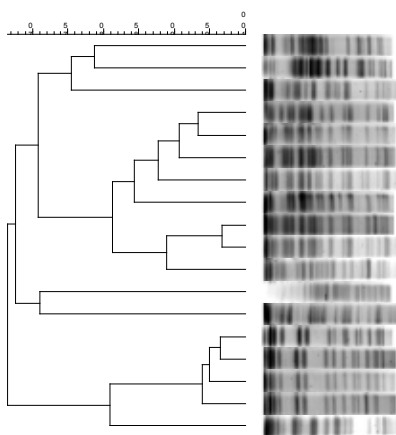
L'*Escherichia coli* enteroagregativa (ECEA) és un dels principals patògens que causen diarrea en infants en els països en vies de desenvolupament. Diversos estudis han demostrat que els aïllats d'ECEA tenen una alta heterogeneïtat en els factors de virulència.

L'objectiu d'aquest estudi és caracteritzar els factors de virulència presents en els aïllats d'ECEA que causen diarrea en infants menors de cinc anys a la zona de Manhica, a Moçambic.

En el decurs de diferents estudis s'ha anat recollint una sèrie d'*E. coli* diarreogènica. A causa, però, del mètode d'identificació utilitzat (una barreja de cinc colònies recuperades d'una mostra de femta), l'aïllat

exacte d'*E. coli* va continuar sense poder-se identificar. Així, aquest any es van dissenyar els estudis de manera que es pogués establir l'aïllat exacte d'ECEA, i com a conseqüència es van identificar 211 soques d'ECEA. L'estudi es completarà el 2010 investigant la presència de divuit factors de virulència diferents (anàlisi en curs). En el decurs d'aquesta anàlisi vam poder demostrar la presència de variants específiques d'alguns factors de virulència, no descrites anteriorment, que encara s'han d'investigar en profunditat en estudis posteriors. A més, s'ha investigat la presència d'aquests divuit factors de virulència en una *E. coli* no diarreogènica (grup de control) per tal d'establir-ne la veritable rellevància en aquesta zona geogràfica.

Dice (Tot 2.0%-2.0%) (H=0.0% S=0.0%) (D.0%-100.0%)  
PFGE

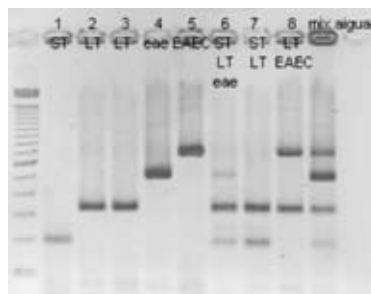


	Soca	Data d'aïllament	Diarrea/Control	chuA	exhA	GF	FH	ST	Grup clonal
I	VES 256-2	28-Oct-04	Diarrea	0	0	A	0	171	STEC 12
II	VES 256-3	28-Oct-04	Diarrea	1	0	B2	1	NEW 1	NUEVO
III	D-7042	4-May-07	Diarrea	1	1	D	0	NEW 5	EPEC 2
IV	D-0135	8-Aug-07	Control	0	1	B1	0	NEW 7	EHEC 2
V	D-3394	24-Sep-07	Control	1	1	D	0	106	EHEC 2
VI	D-5022	22-Oct-07	Control	0	0	B1	0	106	EHEC 2
V	D-0020	14-Nov-06	Diarrea	1	1	D o B1	0	NEW 8	EHEC 2
VII	VES 273-2	3-Nov-04	Diarrea	1	1	B2	0	106	EHEC 2
VIII	D-0157	22-Oct-07	Control	0	1	B1	1	106	EHEC 2
VIII	LF1237	1-Jul-09	ND	1	1	D o B1	0	106	EHEC 2
IX	LF1004	21-Apr-08	ND	0	1	B1	0	NEW 8	EHEC 2
X	F-002-1	27-Jan-87	Control	NA	0	NA	1	NA	NA
XI	D-3451	31-May-07	Diarrea	0	0	B1	0	NEW 9	NT 5
XII	VES 230-5	2-Jun-04	Diarrea	1	1	D	1	NEW 2	STEC 12
XIII	D-3157	4-Apr-07	Diarrea	1	1	D	0	78	STEC 12
XIII	D-3089	10-Apr-07	Control	1	1	D	0	78	STEC 12
XIII	D-3251	09-May-08	Control	1	0	D	0	NA	NA
XIV	LF1045	25-Aug-08	ND	0	1	B1	0	NEW 6	EPEC 2

Caracterització molecular i clonal d'*Escherichia coli* verotoxigèniques

ND, no determinat; NA, no aplicable; GF, grup filogenètic, FH, fenotip hemolític; ST, seqüència tipus

Estudis sobre els nivells de resistència als antibiòtics han mostrat la presència d'alts nivells de resistència al cotrimoxazol, i també a l'ampicil·lina, en els aïllats analitzats, així com la presència de beta-lactamases d'espectre ampliat (BLEA) entre els aïllats.



Detecció de diferents *Escherichia coli* diarreogènics per PCR

### Investigador principal:

Joaquim Ruiz

### Coinvestigadors:

Maria J. Pons, Inácio Mandomando,  
Dinis Jaintilal

A més, també s'han determinat els nivells i els mecanismes de resistència antimicrobiana en una sèrie de *Shigella* i *Salmonella*.

### Finançador:

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS),  
Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid  
(Espanya)

### Durada del projecte:

2006-2009

### Publicacions:

- Mandomando I, Macete E, Sigaúque B, Morais L, Quintó L, Sacarlal J, Espasa M, Vallès X, Bassat Q, Aide P, Nhampossa T, Machevo S, Ruiz J, Nhacolo A, Menéndez C, Kotloff KL, Roca A, Levine MM, Alonso PL. Invasive non-typhoidal *Salmonella* in Mozambican children. **Trop. Med. Int. Health.** 2009 Dec;14(12):1467-1474.
- Mandomando I, Jaintilal D, Pons MJ, Vallès X, Espasa M, Mensa L, Sigaúque B, Sanz S, Sacarlal J, Macete E, Abacassamo F, Alonso PL, Ruiz J. Antimicrobial susceptibility and mechanisms of resistance in *Shigella* and *Salmonella* isolates from children under five years of age with diarrhea in rural Mozambique. **Antimicrob. Agents Chemother.** 2009 Jun;53(6):2450-2454.

## GEMS: Malalties diarreiques en nadons i en infants en els països en vies de desenvolupament (Global Enteric Multi-Center Study)

La diarrea és una de les principals causes de mortalitat entre els infants menors de cinc anys, especialment en els països en vies de desenvolupament. L'Organització Mundial de la Salut (OMS) classifica les malalties diarreiques com a segona causa més comuna de mortalitat entre els infants menors de cinc anys (60 mesos) en els països en vies de desenvolupament, que representen el 18% dels 10,6 milions d'infants d'aquest grup d'edat que moren cada any.

L'objectiu d'aquest estudi multicèntric de casos i controls és establir les diferents causes etiològiques d'aquesta malaltia (bacterianes, víriques i parasitàries) en els infants menors de cinc anys, estratificant la població estudiada en tres subgrups d'edat. L'objectiu és proporcionar la informació necessària per guiar el desenvolupament i la implementació de vacunes entèriques i altres intervencions de salut pública que poden reduir la morbiditat i la mortalitat per malalties diarreiques.





Els resultats obtinguts fins al moment a la població de Manhiça han mostrat un elevat nombre de *rotavirus*, *Cryptosporidium*, *Shigella*, soques diarreogèniques d'*E. coli*

i *Entamoeba* entre els casos, mentre que *Giardia* ha estat més freqüent entre els controls en comparació amb els casos.

**Investigador principal:**

Pedro L. Alonso

**Coinvestigador principal:**

Joaquim Ruiz

**Coinvestigadors:**

Inácio Mandomando, Sozinho Acácio, Tacilta Nhamossa, Delfino Vubil

**Finançador:**

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle (EUA)

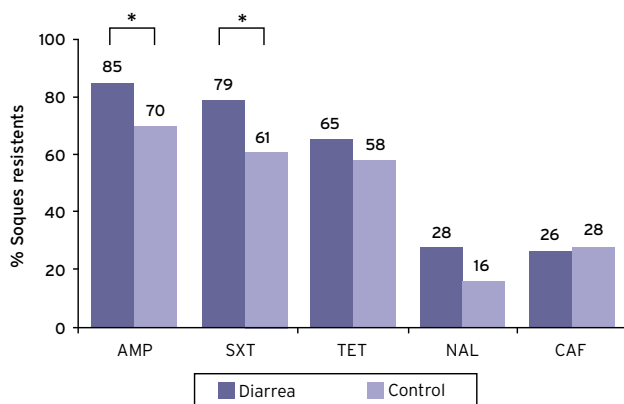
**Durada del projecte:**

2007-2011

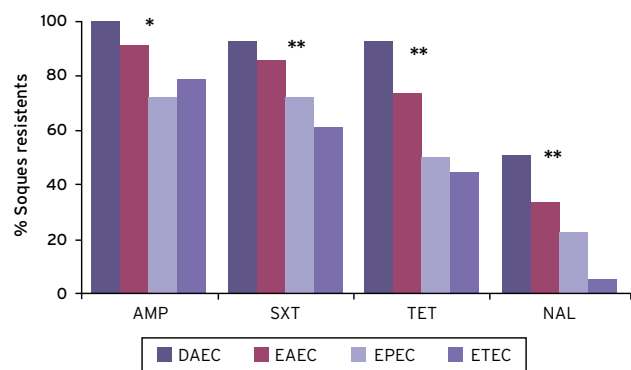
## Millora de les infraestructures a la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) per poder emprendre estudis integrals sobre malalties diarreiques

La diarrea és una causa important de morbiditat entre els infants de les zones periurbanes de Lima. Amb tot, les causes etiològiques exactes de la malaltia en aquesta zona geogràfica continuen sent desconegudes, a causa en certa mesura de la manca d'instal·lacions de laboratori. Aquest projecte té com a objectiu donar

suport a l'adquisició de recursos inventariables, així com col·laborar en la formació de científics joves peruans tant per mitjà del desenvolupament d'estudis de recerca col·laboratius com per mitjà de la realització de cursos o de seminaris a la UPCH o de la participació en aquests.



Nivells de resistència antimicrobiana a l'ampicil·lina (AMP), el cotrimoxazol (SXT), la tetraciclina (TET), l'àcid nalidíxic (NAL) i el cloramfenicol (CAF) en *Escherichia coli* procedents d'infants amb diarrea i sense de Chorrillos (Lima)



Nivells de resistència antimicrobiana de diferents patotipus d'*Escherichia coli* (DAEC, difusament adherent; EAEC, enterogregativa; EPEC, enteropatogènica; ETEC, enterotoxigènica) a l'ampicil·lina (AMP), el cotrimoxazol (SXT), la tetraciclina (TET) l'àcid nalidíxic (NAL). Tots els aïllats procedien d'infants amb diarrea de Chorrillos (Lima)

La recerca es va centrar en la caracterització dels mecanismes moleculars de la resistència als antimicrobians en una sèrie de soques d'*E. coli* tant diarreogèniques com no diarreogèniques. Aquests estudis van mostrar la presència de mecanismes transferibles de resistència a les quinolones a la zona, així com una baixa freqüència de beta-lactamases d'espectre ampliat (BLEA). A més, s'ha descobert una nova variant de beta-lactamases tipus TEM (TEM 176), que ha estat introduïda en el GenBank (accés al GenBank: GU550123.1).

D'altra banda, es van establir les relacions clonals en una sèrie de 200 *E. coli* enteropatogèniques (ECEP), i els resultats van

mostrar un alt grau de diversitat clonal. Els *E. coli* enterohemorràgics (20 aïllats) es van classificar dins els patrons de Multilocus Sequencing Typing (MLST) mitjançant els criteris de Michigan. Els resultats van mostrar la presència de 8 MLST de nova descripció.

Finalment, els investigadors peruans van dur a terme una vigilància sobre les actituds de les mares, que va mostrar l'ús sovintejat d'agents antibacterians per part de les mares (en general prescrits pels metges), així com l'opinió generalitzada que els agents antimicrobians són necessaris com a tractament per a la diarrea, i la percepció errònia de la naturalesa antibacteriana o no de diferents substàncies.

**Investigador principal:**

Joaquim Ruiz

**Co-investigador:**

Maria J. Pons

**En col·laboració amb:**

- Theresa J. Ochoa. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima (Perú)

**Finançador:**

Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID), Madrid (Espanya)

**Durada del projecte:**

2009-2013

## Gastroenteritis per *rotavirus* comunitària i adquirida als hospitals a Catalunya, Espanya. Anàlisi de la càrrega de la malaltia (període 2003-2008)

Estudis anteriors relatius a la càrrega de malaltia per *rotavirus* a Europa i en diferents comunitats autònomes d'Espanya han donat diferents estimacions del nombre d'hospitalitzacions atribuïbles al *rotavirus*. A Espanya pocs estudis han avaluat la càrrega de la infecció nosocomial per *rotavirus*, malgrat que està considerada una de les principals infeccions adquirides als hospitals en els infants.

Descrivim les característiques de les hospitalitzacions associades amb la infecció per *rotavirus* a Catalunya durant el període 2003-2008. Vam analitzar dades del Conjunt Mínim Bàsic de Dades (CMBD) dels hospitals d'atenció primària de Catalunya. Aquest conjunt de dades inclou dades de tots els hospitals públics d'atenció primària i de gairebé el 90% dels hospitals privats d'aquest tipus. L'anàlisi de dades es completarà al llarg del 2010.



**Investigador principal:**

Edward Hayes

**En col·laboració amb:**

- Alberto López García-Basteiro, José María Bayas. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (Espanya)

**Finançador:**

CRESIB (Hospital Clínic-Universitat de Barcelona), Barcelona (Espanya)

**Durada del projecte:**

2009-2010



## Recerca

- Malària
- Patologia importada
- VIH/sida
- Infeccions respiratòries agudes i altres malalties bacterianes invasives
- Malalties diarreïques
- Altres projectes de recerca
- Integració de nous equips de recerca
- Serveis de suport a la recerca

En aquest informe el terme *investigador principal* fa referència a la persona que actua com a tal dins el CRESIB, independentment que sigui o no l'investigador principal del projecte global.



Recerca

**Altres  
projectes de  
recerca**

## MorMat. Mortalitat materna a l'Àfrica subsahariana: contribució de la infecció per VIH i la malària

Fins ara, a l'Àfrica subsahariana, els progressos que s'han fet per assolir l'objectiu 5 dels objectius de desenvolupament del mil·lenni, de reducció de la mortalitat materna, han estat escassos o nuls. Un dels principals obstacles per assolir aquest objectiu és que els esforços per reduir la mortalitat materna a la regió no es fan en base a evidències. Els registres clínics i les autòpsies verbals són l'única font d'informació a la majoria de països africans. Amb tot, s'ha observat un elevat nombre d'importants errors clínics que tenen un impacte significatiu en la mortalitat materna i que qüestionen la validesa dels informes basats en les dades clíniques i en les autòpsies verbals. A més, les malalties infeccioses potencialment evitables i/o tractables poden representar més de la meitat de les morts maternes a l'Àfrica, tot i que sovint són infradiagnosticades.

Per abordar aquestes qüestions, aquest projecte es va plantejar els objectius següents:

- 1) Descriure les causes de la mortalitat materna a Moçambic.
- 2) Avaluat les discrepàncies entre els diagnòstics clínics i patològics.
- 3) Avaluat l'impacte de la infecció pel VIH i la malària sobre la mortalitat materna.
- 4) Estudiar els fenòmens de citoadherència i els infiltrats inflamatoris en els òrgans parasitats.

Vam detectar una taxa de mortalitat materna extremament alta (847 per 100.000 nadons nascuts vius). Les malalties infeccioses potencialment evitables o tractables,

com les infeccions oportunistes relacionades amb el VIH, la septicèmia puerperal, la broncopneumònia, la meningitis i la malària, representen més de la meitat de les morts maternes. Es van detectar errors importants de diagnòstic en un nombre elevat (el 40,3%) de les morts maternes. Es va observar una alta taxa de diagnòstics negatius falsos per a les malalties infeccioses que mostraven sensitivitats inferiors al 50%: les malalties relacionades amb el VIH/sida, la broncopneumònia piogènica, la meningitis piogènica i la septicèmia puerperal. L'eclàmpsia és la principal font de falsos diagnòstics positius.

Per tant, vam concloure que les discrepàncies clínico-patològiques poden tenir un impacte significatiu sobre la mortalitat materna a l'Àfrica subsahariana. Augmentar la consciència clínica dels efectes de les infeccions obstètriques i no obstètriques, amb la seva inclusió en el diagnòstic diferencial, juntament amb una avaluació exhaustiva dels casos que clínicament es considera que podrien ser eclàmpsia, podria tenir un impacte significatiu en la reducció de la mortalitat materna.

### En col·laboració amb:

- M.R. Ismail, C. Carrilho. Department of Pathology, Maputo Central Hospital, Universidade Eduardo Mondlane, Maputo (Moçambic)
- Fernanda Machungo, Nafisa Osman, Department of Obstetrics and Gynecology, Maputo Central Hospital, Universidade Eduardo Mondlane, Maputo (Moçambic)

### Finançador:

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (Espanya)

### Durada del projecte:

2006-2009

### Investigadors principals:

Jaume Ordi, Clara Menéndez

### Coinvestigadors:

Alfredo Mayor, Carlota Dobaño, Denise Naniche





#### Publicacions:

• Ordi J, Ismail MR, Carrilho C, Romagosa C, Osman N, Machungo F, Bombí JA, Balasch J, Alonso PL, Menéndez C.  
Clinico-pathological discrepancies in the

diagnosis of causes of maternal death in sub-Saharan Africa: retrospective analysis. **PLoS Med.** 2009 Feb 24; 6(2):e1000036.

## Etiologia de l'anèmia en infants en una zona rural de Moçambic endèmica de la malària

L'anèmia és una de les principals causes de morbiditat i de mortalitat en els infants de l'Àfrica subsahariana. La seva etiologia és complexa i multifactorial. Amb tot, hi ha una manca de coneixement sobre els factors de risc de l'anèmia i la seva contribució relativa.

El primer objectiu d'aquest estudi és descriure l'etiologia de l'anèmia en infants d'entre 1 mes i 5 anys d'edat en una zona rural de Moçambic, per tal de guiar el desenvolupament i la implementació d'intervencions preventives. Els objectius secundaris són els següents:

1) Explorar la validesa dels marcadors bioquímics actuals per diferenciar entre la deficiència de ferro i l'anèmia inflamatòria.

2) Identificar els mecanismes patofisiològics associats amb l'hemòlisi, la depuració de la melsa i la supressió de l'eritropoesi en l'anèmia palúdica.

Durant el 2009 vam reclutar 333 casos, 39 controls hospitalaris i 201 controls comunitaris, i tenim algunes dades preliminars que mostren que el 72% dels casos d'anèmia són moderats, el 14% són greus i el 14% són lleus.

Les dades sobre les infeccions mostren que:

- El 46% dels casos tenen malària enfront del 6% dels controls.
- El 74% dels casos d'anèmia greu tenen malària.

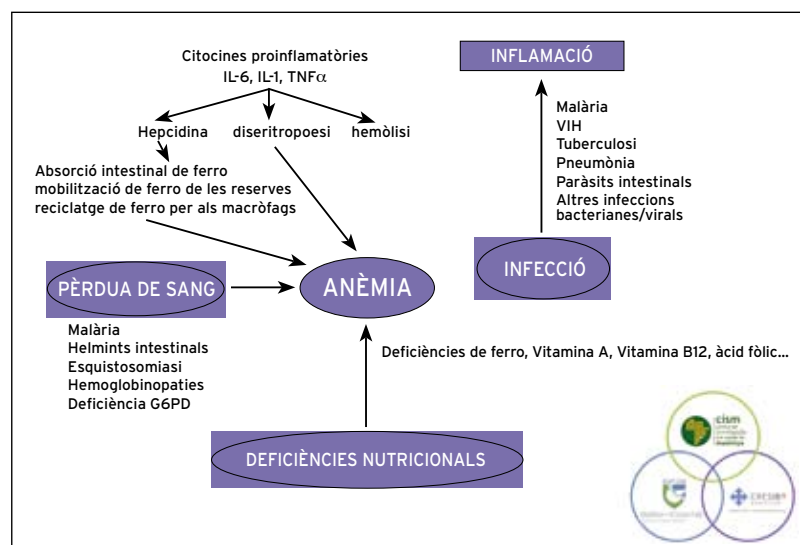


Diagrama que mostra els factors de risc potencial d'anèmia que s'estan estudiant

- La prevalença del VIH és del 13% dels casos, del 14% en els controls hospitalaris i de l'1,6% en els controls comunitaris.
- La prevalença del virus d'Epstein-Barr en la població estudiada és del 34%, i no s'observen diferències entre els casos i els controls.
- La prevalença del parvovirus B19 en la població estudiada és de l'1%.
- La presència de sang en l'orina i a la femta no és significativa ni en els casos ni en els controls.

Les dades sobre l'estat nutricional mostren que l'albumina, la prealbumina i els nivells de vitamina A són significativament inferiors en els casos en comparació amb els controls i que els nivells de vitamina B12 no són significativament diferents. Els nivells de ferro sèric són significativament

inferiors en els casos en comparació amb els controls, mentre que els nivells de ferritina són significativament més alts, la qual cosa suggereix un estat d'infecció o d'inflamació que causa una deficiència de ferro funcional.

Hem detectat un únic cas de cèl·lules falciformes en els dos-cents primers infants estudiats, mentre que la prevalença de la deficiència de G6PD és del 8% en la població estudiada.

A més, el 13,2% dels casos d'anèmia palúdica amb  $Hb \leq 7g/dL$  presenten supressió de l'eritropoesi. Aquesta és la primera vegada que s'estima la prevalença d'aquesta malaltia. Actualment s'estan estudiant els mecanismes moleculars d'aquesta supressió.

**Investigador principal:**

Clara Menéndez

**Coinvestigadors:**

Ruth Aguilar, Cinta Moraleda, Augusto Nhabomba, Mauricio H. Rodríguez

**En col·laboració amb:**

- Ariel Achtman, Louis Schofield. Infection and Immunity Division, The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Melbourne (Austràlia)

**Finançador:**

Agència de Cooperació Internacional de les Illes Balears, Palma de Mallorca (Espanya)

**Durada del projecte:**

2008-2011

## EPSIMA: Quantificació de l'exposició prenatal i postnatal a insecticides i els seus efectes sobre la salut de l'infant en una zona rural del sud de Moçambic

Una de les maneres de combatre el vector que transmet la malària és utilitzant xarxes mosquiteres impregnades amb insecticides i fumigant les cases amb insecticides amb una periodicitat regular (fumigació intradomèstica amb insecticides d'acció residual, IRS). És ben sabut que alguns dels pesticides utilitzats (DDT, piretroides) travessen la placenta, es transfereixen a tra-

vés de la llet materna i tenen efectes adversos sobre el sistema immunitari de l'infant. Al districte de Manhica, a Moçambic, la malària hi és endèmica, i s'utilitza l'IRS amb piretroides. Aquestes fumigacions es van iniciar entre el 2005 i el 2006.

Els objectius d'aquest projecte són els següents:



1) Mesurar l'exposició als piretroides i a altres contaminants persistents i semi-persistents en les dones i els infants en funció de si es practica o no l'IRS i de si s'utilitzen o no mosquiteres impregnades amb piretroides (Deltaprim).

2) Estudiar l'efecte de l'exposició als pesticides de les fumigacions i de les mosquiteres en la salut dels infants.

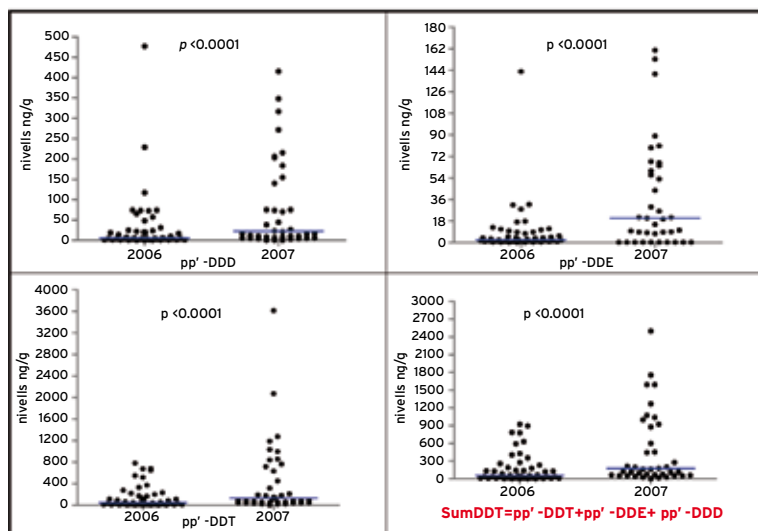
S'utilitzarà la informació existent (qüestionaris i mostres biològiques) d'altres estudis realitzats pel CRESIB i el CISM. Es farà un estudi pre-exposició per conèixer els antecedents d'exposició a insecticides abans de les fumigacions a través de mostres de la palla de les cases, de puèrperes (mostres de llet materna) i dels nadons (mostres de plasma sanguini del cordó umbilical). En l'estudi post-exposició s'avaluaran els mateixos patrons químics en dones que hagin donat a llum durant les fumigacions i immediatament

després de les fumigacions, i es compararan els resultats amb els corresponents a abans de les fumigacions.

La salut dels infants s'estudia mitjançant l'avaluació dels paràmetres següents:

- La morbiditat (per ingressos hospitalaris) en funció del lloc de residència i de la situació d'IRS.
- La funció immunològica (citocines i immunoglobulines) en els primers mesos de vida. Els resultats es relacionaran amb les concentracions de pesticides en néixer. La hipòtesi és que l'exposició de les dones embarassades als insecticides tindrà un efecte immunomodulador o immunosupressor en els seus nadons i infants.

Durant el 2009 vam mesurar els nivells d'insecticides en les mostres de palla i en la llet materna. No es van trobar diferències entre les cases amb IRS o sense, però hi va haver un increment significatiu en els nivells de DDT entre l'estudi pre-exposició i l'estudi post-exposició. En el futur s'avaluaran les respostes immunitàries en sang del cordó umbilical i en els infants.



Nivells d'insecticides (DDT i derivats) en mostres de palla de cases moçambiqueses el 2006 i el 2007, abans i després del ruixament residual d'interiors amb insecticides (valor de P mitjançant la prova de Wilcoxon)

#### Investigadors principals:

Pedro L. Alonso, Clara Menéndez, Carlota Dobaño, Jahit Sacarlal

#### Co-investigador:

Maria Nélia Manaca

#### En col·laboració amb:

- Jordi Sunyer. Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (CREAL), Barcelona (Espanya)
- Joan Grimalt. Institut de Diagnosi Ambiental i Estudis de l'Aigua, Consell Superior d'Investigacions Científiques (IDAEA-CSIC), Barcelona (Espanya)

#### Finançadors:

Fundació Marfà, Barcelona (Espanya)  
CRESIB (Hospital Clínic-Universitat de Barcelona), Barcelona (Espanya)  
Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental, Barcelona (Espanya)

#### Durada del projecte:

2007-2011

## Avaluació de la persistència del virus de la vacuna de la febre groga a l'orina

Es desconeix si l'RNA del virus de la vacuna contra la febre groga persisteix en l'orina després de la vacunació. L'evidència recent de la persistència en l'orina d'un flavivirus relacionat, el virus del Nil Occidental, fins a sis anys després de l'inici de l'encefalitis del Nil Occidental planteja la possibilitat que el virus de la vacuna contra la febre groga també podria persistir en algunes persones. La prova del contrari podria reafirmar que la vacuna de la febre groga i les vacunes quimèriques relacionades construïdes sobre la base de la vacuna contra el virus de la febre groga s'eliminen ràpidament amb una resposta immunitària normal. L'evidència de la persistència augmentaria les possibilitats que el virus persistent de la vacuna es pogués transmetre de mare a fill o per transfusió sanguínia o trasplantament d'òrgans, o que la vacuna pogués induir efectes adversos a llarg

termini. D'altra banda, és possible que la persistència d'aquest virus de la vacuna atenuada no tingui efectes adversos, però l'evidència de la persistència podria ajudar a dilucidar els mecanismes de la immunitat a llarg termini que proporciona la vacuna.

Aquest estudi intenta determinar si l'àcid ribonucleic (RNA) de la vacuna contra la febre groga es detecta en l'orina després de la vacunació. Es demanarà a les persones que han rebut la vacunació contra la febre groga en el passat a la Clínica de Viatgers de l'Hospital Clínic i que assisteixen a la clínica per altres motius si donen l'autorització perquè se'ls agafi una mostra d'orina. La mostra d'orina serà examinada per detectar-hi la presència de l'RNA del virus de la vacuna contra la febre groga mitjançant la reacció en cadena de la polimerasa (PCR).

### Investigador principal:

Edward Hayes

### Coinvestigador principal:

Mikel Martínez

### Coinvestigadors:

Anna Vilella, Tomas Pumarola, Joaquim Gascon

### Finançador:

CRESIB (Hospital Clínic-Universitat de Barcelona), Barcelona (Espanya)

### Durada del projecte:

2009-2012

## Seguretat i immunogenicitat de la vacuna contra la febre groga en viatgers amb infecció asimptomàtica pel virus d'immunodeficiència humana

Aquest estudi té com a objectiu ampliar les escasses dades existents en matèria de seguretat i immunogenicitat de la vacuna contra la febre groga en persones infectades pel VIH. La vacuna contra la febre groga es recomana a les persones de 9 mesos

d'edat o més que viuen en zones on la febre groga es transmet de manera endèmica o que hi viatgen. S'estima que hi ha dos milions de persones infectades amb el VIH que viuen en països de l'Àfrica occidental on la vacunació universal contra la febre



gropa està indicada, però les dades publicades sobre la vacunació contra la febre groga de persones amb infecció pel VIH es limita a uns pocs estudis, la majoria dels quals són de caràcter retrospectiu i inclouen un nombre reduït de participants.

Ens proposem avaluar prospectivament la seguretat i la immunogenicitat de la vacuna comercialitzada 17D contra la febre groga en futurs viatgers asimptomàtics infectats pel VIH amb recomptes de  $CD4 \geq 200/mm^3$  i als quals se'ls recomana la vacuna en funció del seu itinerari de viatge proposat. Es recolliran, se sintetitzaran i es publicaran les dades sobre la freqüència dels esdeveniments adversos esperats i no esperats i el desenvolupament d'anticossos neutralitzants contra el virus de la febre groga després de la vacunació.

**Investigador principal:**  
Edward Hayes

**Coinvestigador principal:**  
Anna Vilella

**Co-investigador:**  
Joaquim Gascon

**En col·laboració amb:**

- Raisa Morales. Unitat d'Atenció al Viatger - Drassanes, Barcelona (Espanya)
- Cristina Domingo, Matthias Niedrig. Robert Koch Institute, Berlin (Alemanya)
- Erin Staples. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Division of Vector-Borne Infectious Diseases, Fort Collins, Colorado (EUA)
- Maria del Mar Lago Nuñez. Hospital Carlos III, Madrid (Espanya)
- Cristina Soler Ferrer. Hospital Santa Caterina, Girona (Espanya)
- Bernat Font. Hospital Parc Taulí, Sabadell (Espanya)
- Lluís Valeiro. Unitat de Salut Internacional del BniM, Barcelona (Espanya)
- Xavier Martínez. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona (Espanya)
- Jose M. Ramón. Hospital de Bellvitge, Barcelona (Espanya)
- Carme Aramburu. Centro de Vacunación Internacional - Bergara, Barcelona (Espanya)
- Eng Ong Ooi. Signature Research Program - Emerging Infectious Diseases. Duke - NUS Graduate Medical School, North Carolina (EUA)

**Finançador:**

CRESIB (Hospital Clínic-Universitat de Barcelona), Barcelona (Espanya)

**Durada del projecte:**

2009-2012

## Estudi sobre la utilització dels serveis i sobre l'avaluació econòmica de la grip A (H1N1) 2009

La grip A (H1N1) 2009 ha assolit l'estatus de pandèmia mundial i ha obligat els sistemes de salut a preparar-se per donar resposta a les necessitats sanitàries de la població i a l'elevat consum de recursos sanitaris per a la prevenció i el tractament de la malaltia i de les seves complicacions. Amb l'estimació de la utilització de serveis sanitaris i del cost addicional dels pacients ambulatoris de l'hospital i dels pacients hospitalit-

zats per casos de grip pandèmica, així com amb l'estimació del cost-efectivitat i del cost-utilitat de les diferents intervencions per a la seva prevenció i tractament, s'obté informació de gran rellevància per a una millor presa de decisions. La realització d'aquest estudi contemporani a la pandèmia i l'anàlisi inicial dels resultats milloraran la capacitat de resposta del sistema sanitari espanyol.

Aquest estudi està coordinat amb l'estudi "Factors de risc de la grip A (H1N1) 2009. Hospitalització i mortalitat i efectivitat de les intervencions farmacèutiques, de la higiene de les mans, de la higiene respiratòria i d'altres intervencions no farmacèutiques en la seva prevenció. Un estudi de casos i controls", un estudi multicèntric liderat per la Dra. A. Domínguez, de la Universitat de Barcelona, en el qual participen 58 institucions (36 de les quals hospitals) de sis comunitats autònomes.

Aquest estudi té els objectius següents:

1) Quantificar la utilització dels serveis de salut pels pacients ambulatoris i pels pacients hospitalitzats amb insuficiència respiratòria aguda per la grip A (H1N1) 2009.

2) Quantificar l'impacte socioeconòmic i laboral en pacients ambulatoris i en pacients hospitalitzats amb insuficiència respiratòria aguda per la grip A (H1N1) 2009.

3) Estimar el cost addicional en els pacients amb grip A (H1N1) 2009, tant ambulatoris com hospitalitzats per insuficiència respiratòria aguda, en comparació amb els controls comunitaris, per grup de risc (immunodeprimits i immunocompetents) i grup d'edat.

4) Estimar el cost-efectivitat i el cost-

utilitat en les intervencions preventives i terapèutiques, tant farmacològiques com no farmacològiques, per grip A (H1N1) 2009 en termes de disminució de casos, hospitalitzacions i durada de l'hospitalització, complicacions i mort, per grup de risc (immunodeprimits i immunocompetents) i grup d'edat:

- Tractament amb inhibidors de la neuraminidasa segons la fase en què s'administren.
- Vacuna contra el virus A (H1N1) pandèmic del 2009.
- Vacuna contra la grip estacional.
- Vacuna pneumocòccica 23-valent.

5) Comparar l'eficiència de les diferents intervencions preventives tant farmacològiques com no farmacològiques i terapèutiques per a la grip A (H1N1) 2009, estimant-ne la relació cost-utilitat per grup de risc (immunodeprimits i immunocompetents) i grup d'edat.

Durant els darrers mesos de l'any 2009 es va analitzar la literatura sobre els costos en fonts primàries i secundàries, es va establir la definició de les variables que componen el cost de les mesures farmacològiques i no farmacològiques i la utilització dels serveis, i els investigadors van acordar el disseny de la base de dades.

**Investigador principal:**  
Elisa Sicuri

**En col·laboració amb:**

- Jordi Alonso. Grup de Recerca en Serveis Sanitaris, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona (Espanya)

**Finançador:**

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (Espanya)

**Durada del projecte:**  
2009-2012



## PRISMA: Reflectint les diversitats positives de les prioritats europees per a la recerca i el mesurament en l'atenció al final de la vida

PRISMA és un programa que té com a objectiu informar sobre les millors pràctiques per a la cura de pacients amb càncer i harmonitzar la recerca sobre les cures paliatives (malalties en fases avançades i terminals) a Europa a través de la comparació i l'intercanvi d'enfocaments, d'experiències i de les prioritats de recerca. Per tal de complir el seu objectiu de millorar l'atenció al final de la vida tant per als pacients com per a les seves famílies, PRISMA inclou un grup de treball sobre la influència de la cultura en l'atenció al final de la vida, del qual la Dra. Marjolein Gysels (CRESIB) és l'investigador principal.

Tot seguit es detallen els resultats assolits durant l'any 2009:

- Al maig, el grup de treball sobre cultura i l'atenció al final de la vida va dur a terme amb èxit una sessió de presentacions en l'11è. Simposi de l'EAPC (European Association for Palliative Care), que va tenir lloc a Viena. El CRESIB va acollir així mateix l'Assemblea general i la reunió científica de PRISMA, que van tenir lloc a Sitges durant el mateix mes.
- Al desembre, el grup de treball sobre cultura i l'atenció al final de la vida va lliurar la literatura que estudia les evidències dels aspectes culturals en l'atenció al final de la vida en vuit països europeus (el Regne Unit, Alemanya, Noruega, els Països Baixos, Bèlgica, Itàlia, Espanya i Portugal).
- En el decurs del 2009 el projecte va constituir una xarxa d'experts en temes culturals en l'atenció al final de la vida. Per tal de crear una base de dades de contactes amb experts, es va contactar amb els possibles participants de les cate-

ries següents: autors que han publicat en la temàtica; persones recomanades pels participants en el projecte; persones que havien respost a un anunci publicat; persones identificades per diverses associacions nacionals i regionals d'atenció paliativa a Europa, i persones identificades en les conferències i tallers rellevants. Es va establir contacte amb un total de 510 experts, dels quals 167 van acceptar de participar en la xarxa i van respondre a un breu qüestionari.

- El projecte PRISMA va publicar la seva pròpia web ([www.prismafp7.eu](http://www.prismafp7.eu)). A més, l'equip de cultura i atenció al final de la vida va crear un blog sobre temes culturals en l'atenció al final de la vida (<http://cultureeol.wordpress.com/>).

### En col·laboració amb:

- Richard Harding, Irene J. Higginson, Sue Hall i Fliss Murtagh. King's College London (KCL), Londres (Regne Unit)
- Stein Kaasa, Dagny Faksvaag Haugen i Anne Kvikstad. Norges Teknisk-Naturvitenskapelige Universitet, Trondheim (Noruega)
- Claudia Bausewein. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP), Berlin (Alemanya)
- Peo Lopes Ferreira. Centro de Estudos e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra, Coimbra (Portugal)
- Luc Deliens, Bregje Onwuteaka-Philipsen, Michael Echteld, Miel Ribbe i Jenny van der Steen. Vrije Universiteit Medisch Centrum (VUMC), Amsterdam (Països Baixos)
- Lucas Ceulemans, Noël Derycke, Bart van den Eynden i Tine De Vlioger. Universiteit Antwerpen (UA), Antwerpen (Bèlgica)
- Ana Barros Pinto. Hospital Santa Maria, Lisboa, (Portugal)
- Julia Downing. African Palliative Care Association, Kampala (Uganda)
- Franco Toscan. Istituto di Ricerca in Medicina Paliativa, Cremona (Itàlia)
- Paul Van den Berghe, Johan Menten i Trudie van Iersel. Federatie Palliatieve Zorg Vlaanderen, Wemmel (Bèlgica)

### Finançador:

FP7 Programme (Unió Europea)

### Durada del projecte:

2008-2011

### Investigador principal:

Marjolein Gysels

### Coinvestigadors:

Robert Pool, Arantza Meñaca,  
Natalie Evans, Erin Andrew



## Recerca

- Malària
- Patologia importada
- VIH/sida
- Infeccions respiratòries agudes i altres malalties bacterianes invasives
- Malalties diarreiques
- Altres projectes de recerca
- Integració de nous equips de recerca
- Serveis de suport a la recerca

En aquest informe el terme *investigador principal* fa referència a la persona que actua com a tal dins el CRESIB, independentment que sigui o no l'investigador principal del projecte global.



Recerca

**Integració de  
nous equips  
de recerca**

Durant el període que abasta el Pla Estratègic (2010-2013) s'han confirmat diverses incorporacions estratègiques d'investigadors que ja han estat adscrits al CRESIB. Tot seguit es resumeixen les línies de recerca que es desenvoluparan sota el lideratge d'aquests investigadors:

- **Dr. Antoni Trilla:** professor de Medicina Preventiva i Salut Pública a la Universitat de Barcelona, director de la Unitat d'Avaluació, Suport i Prevenció de l'Hospital Clínic de Barcelona i, des del gener del 2010, Research Professor al CRESIB.

La recerca que duu a terme el seu grup té com a objectius millorar la prevenció i el control de les malalties transmissibles, i en particular de les infeccions hospitalàries i de les emergències sanitàries, amb una pràctica clínica i un ús de les vacunes segurs i de qualitat.

El grup del Dr. Trilla centra principalment la seva recerca en els àmbits següents:

- **Les infeccions hospitalàries**
- **L'epidemiologia i les emergències sanitàries**
- **La qualitat i la seguretat clíniques**

D'altra banda, el grup del Dr. Trilla té experiència en l'àmbit de l'ètica aplicada a la recerca clínica i en la comunicació de riscos, i donarà suport a les activitats d'educació i de formació en aquests temes.

### Principals publicacions del 2009:

- Cardeñosa N, Domínguez A, Carratalà J, Ricarte JI, Jansà JM, Arnau J, Camps N, Chanovas M, Mas A, Trilla A. Usefulness of simulated cases for assessing pandemic Influenza preparedness plans. **Clin Microbiol Infect.** 2009 Dec 23 [*Ahead of print*]
- Martínez JA, Piazuelo M, Almela M, Bleuca P, Gallardo R, Rodríguez S, Escalante Z, Robau M, Trilla A. Evaluation of add-on devices for the prevention of phlebitis and other complications associated with the use of peripheral catheters in hospitalised adults: a randomised controlled study. **J Hosp. Infect.** 2009 Oct;73(2):135-42.
- Vilella A, Trilla A. [Influenza A (H1N1): A new e-pidemic]. **Med Clin Barc.** 2009 May 30;132(20):783-74.
- **Dr. Jaume Ordi:** professor d'Anatomia Patològica a la Universitat de Barcelona,



especialista sènior al Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Clínic de Barcelona i, des del gener del 2010, Research Professor al CRESIB.

Les principals línies de recerca del grup del Dr. Ordi són les següents:

- **Caracterització histològica i immunohistoquímica de la malària placentària:** ja hi ha hagut una sèrie de projectes i de publicacions conjunts amb els investigadors del CRESIB sobre aquest tema. Durant el 2009 el Dr. Ordi ha liderat el programa de control de qualitat de l'avaluació histològica de la placenta en els estudis del Consorci MiP.
- **Estudis descriptius sobre la mortalitat materna:** ja hi ha hagut una sèrie de projectes i de publicacions conjunts amb els investigadors del CRESIB sobre aquest tema, i actualment l'interès se centra a analitzar les causes de la mortalitat materna en diferents entorns de l'Àfrica subsahariana per tal d'avaluar si es pot reduir significativament la mortalitat materna mitjançant l'aplicació d'eines de prevenció.
- **Virus del papil·loma humà i càncer de coll uterí:** l'atenció se centra prin-

cipalment a estudiar el paper del virus del papil·loma humà (VPH) en la patogènesi del càncer humà i en els biomarcadors de progressió i regressió del càncer de coll uterí.

#### Principals publicacions del 2009

- Ordi J, Ismail MR, Carrilho C, Romagosa C, Osman N, Machungo F, Bombí JA, Balasch J, Alonso PL, Menéndez C. Clinico-pathological discrepancies in the diagnosis of causes of maternal death in sub-Saharan Africa: retrospective analysis. **PLoS Med.** 2009 Feb 24;6(2):e1000036.
- Alos L, Moyano S, Nadal A, Alobid I, Blanch JL, Ayala E, Lloveras B, Quint W, Cardesa A, Ordi J. Human papillomaviruses are identified in a subgroup of sinonasal squamous cell carcinomas with favorable outcome. **Cancer.** 2009 Jun 15;115(12):2701-2709.
- Ordi J, Alejo M, Fusté V, Lloveras B, Del Pino M, Alonso I, Torné, A.. HPV-negative vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) with basaloid histologic pattern: an unrecognized variant of simplex (differentiated) VIN. **Am J Surg Pathol.** 2009 Nov;33(11):1659-1665.

**Dr. Jordi Vila:** membre del Servei de Microbiologia de l'Hospital Clínic de Barcelona, professor del Departament d'Anatomia Patològica, Farmacologia i Microbiologia de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona i, des del gener del 2010, Research Professor al CRESIB i Líder del Programa d'Infeccions Víriques i Bacterianes.

Els principals focus de la recerca que duu a terme aquest grup són els següents:

- **El diagnòstic de les infeccions bacterianes**
- **Els mecanismes de resistència als antibiòtics**
- **La patogènesi:** estudis sobre les proteïnes secretades per patògens bacterians i la seva correlació amb la virulència
- **La prevenció dels parts prematurs:** causes i marcadors de la sèpsia neonatal primerenca
- **El descobriment de fàrmacs per als bacteris multiresistents:** la tuberculosi i altres malalties

### Principals publicacions del 2009:

- Fabrega, A., du Merle, L., Le Bougoune, C., de Anta, M.T.J., Vila, J. 2009.

Repression of Invasion Genes and Decreased Invasion in a High-Level Fluoroquinolone-Resistant *Salmonella Typhimurium* Mutant. **PLoS One** 4 (11), e8029.

- Mendez Arancibia, E., Pitart, C., Ruiz, J., Marco, F., Gascon, J., Vila, J., 2009. Evolution of antimicrobial resistance in enteroaggregative *Escherichia coli* and enterotoxigenic *Escherichia coli* causing traveller's diarrhoea. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy** 64 (2), 343-7.
- Roca, I., Marti, S., Espinal, P., Martínez, P., Gibert, I., Vila, J. 2009. CraA, a major facilitator superfamily efflux pump associated with chloramphenicol resistance in *Acinetobacter baumannii*. **Antimicrob Agents Chemother.** 53 (9), 4013-4.
- **Dr. Tomas Pumarola:** cap de la Secció de Virologia del Centre de Diagnòstic Biomèdic de l'Hospital Clínic de Barcelona, professor de Microbiologia a la Universitat de Barcelona i, a partir del gener del 2010, Research Professor al CRESIB.

El laboratori de microbiologia de l'Hospital Clínic de Barcelona està acreditat com a Centre Nacional de la Grip de la Xarxa Mundial de Vigilància de la



Grip de l'OMS des de la dècada de 1960; és el laboratori de referència a Catalunya per a les infeccions respiratòries d'etiologia viral, el xarampió, la rubèola i les galteres, i forma part de la Xarxa Comunitària de Laboratoris de Referència del Programa Europeu de Vigilància de la Grip (EISS) i del Centre Europeu de Control de Malalties (ECDC). A més, al maig del 2009 ha estat acreditat per l'OMS per al diagnòstic per PCR del nou virus de la grip A (H1N1). Aquest laboratori té com a objectiu convertir-se en el Laboratori d'Emergències Víriques de Catalunya.

Els principals focus de recerca del grup se centren en els àmbits següents:

- **Les infeccions víriques emergents i reemergents**
- **El diagnòstic d'arbovirus**
- **La patogènesi de l'arbovirus**

#### **Principals publicacions del 2009:**

- Garriga C, Pérez-Elías MJ, Delgado R, Ruiz L, Pérez-Alvarez L, Pumarola T, López-Lirola A, González-García J, Menéndez-Arias L, Spanish Group for the Study of Antiretroviral Drug Resistance. HIV-1 reverse transcriptase thumb subdomain polymorphisms associated with virological failure

to nucleoside drug combinations. **J. Antimicrob. Chemother.** 2009 Aug;64(2):251-258.

- Castro P, Plana M, González R, López A, Vilella A, Argelich R, Gallart, T.; Pumarola, T.; Bayas J M, Gatell JM, García F. Influence of a vaccination schedule on viral load rebound and immune responses in successfully treated HIV-infected patients. **AIDS Res. Hum. Retroviruses.** 2009 Dec;25(12):1249-1259.
- Bermejo-Martin JF, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, Rello J, Almansa R, Ramírez P, Martín-Loeches I, Varillas D, Gallegos MC, Serón C, Micheloud D, Gomez JM, Tenorio-Abreu A, Ramos MJ, Molina ML, Huidobro S, Sanchez E, Gordón M, Fernández V, Del Castillo A, Marcos MA, Villanueva B, López CJ, Rodríguez-Domínguez M, Galan JC, Cantón R, Lietor A, Rojo S, Eiros JM, Hinojosa C, Gonzalez I, Torner N, Banner D, Leon A, Cuesta P, Rowe T, Kelvin DJ. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. **Crit Care.** 2009;13(6):R201.



## Recerca

- Malària
- Patologia importada
- VIH/sida
- Infeccions respiratòries agudes i altres malalties bacterianes invasives
- Malalties diarreiques
- Altres projectes de recerca
- Integració de nous equips de recerca
- Serveis de suport a la recerca

En aquest informe el terme *investigador principal* fa referència a la persona que actua com a tal dins el CRESIB, independentment que sigui o no l'investigador principal del projecte global.





Recerca

# Serveis de suport a la recerca

El CRESIB ofereix als seus investigadors una Unitat de Bioestadística, la gestió de laboratoris i serveis de suport administratiu a través de l'Oficina de Cooperació Internacional. A més, el CRESIB té convenis amb les seves institucions fundadores que permeten als investigadors del CRESIB utilitzar les seves plataformes i serveis de suport a la recerca:

- Estabulari (UB)
- Biobanc (HCB - IDIBAPS)
- Unitat de Bioinformàtica (IDIBAPS)
- Unitat de Cultiu Cel·lular (HCB)
- Unitat de Citòmica (IDIBAPS)
- Unitat de DNA (HCB)
- Unitat de Microscòpia Electrònica (SCT-UB)
- Unitat d'Avaluació, Suport i Prevenció (UASP) (HCB)
- Unitat de Genòmica (IDIBAPS)
- Plataforma d'Imatge Mèdica (IDIBAPS - HCB)
- Biblioteca Mèdica (UB)
- Secció de Microscòpia (SCT-UB)
- Unitat de Nanobiotecnologia (IDIBAPS)
- Banc de Teixits Neurològics (HCB - UB)
- Unitat de Proteòmica (Plataforma IDIBAPS - UB - PCB)
- Banc de Tumors (HCB)
- Unitat de Registre Òptic de Senyals Cel·lulars (IDIBAPS-UB)

### 8.1. Unitat de Bioestadística (UBIOES)

La UBIOES té com a missió processar les dades dels projectes de recerca en l'àmbit de la salut des d'una perspectiva integral, en les seves fases de disseny, anàlisi estadística i interpretació, tot garantint-ne la qualitat i l'excel·lència, així com col·laborar en la formació i el suport als investigadors en l'àrea de la bioestadística.

### Suport estadístic

La UBIOES exerceix una tasca important en el disseny, la recollida de dades, l'elaboració de plans analítics i la realització d'anàlisis per a la gran majoria dels projectes de recerca del CRESIB. La seva activitat principal consisteix a col·laborar amb els investigadors principals i/o associats en les diverses fases dels seus projectes de recerca, així com a prestar assessorament periòdic als investigadors sobre temes estadístics.

Serveis que ofereix:

- Determinació de la grandària de la mostra adequada.
- Assessorament en el disseny de bases de dades.
- Suport en la confecció de plans de neteja de dades i de plans analítics.
- Determinació de les tècniques d'anàlisi adequades per respondre a les preguntes d'investigació clau.
- Assessorament per als investigadors que vulguin realitzar les seves pròpies anàlisis.
- Programació de neteja de dades.
- Realització de la gestió de dades i d'anàlisis estadístiques pertinents.
- Desenvolupament d'aplicacions per a l'automatització de processos orientats al maneig, la neteja i l'anàlisi de dades, així com a la generació d'informes (taules i gràfics).
- Elaboració d'informes sobre les anàlisis estadístiques, incloent-hi la interpretació dels resultats.
- Assistència en la preparació o la revisió d'articles científics.

### Formació

La UBIOES també participa en la formació estadística dels investigadors del CRESIB. Així, organitza tallers d'estadística amb el



paquet estadístic Stata, a fi de proporcionar els coneixements pràctics que han de permetre als investigadors realitzar i interpretar les seves pròpies anàlisis. Aquests cursos són de caràcter presencial i tenen una durada de vint hores, distribuïdes en una sessió setmanal de quatre hores cadascuna durant cinc setmanes.

Temari:

- Taller 1: Maneig de dades
- Taller 2: Estadística descriptiva
- Taller 3: Estadística bivariada
- Taller 4: Regressió lineal
- Taller 5: Regressió logística

La UBIOES també duu a terme accions de formació personalitzada en temes específics de maneig de dades, tècniques estadístiques i maneig de programes estadístics per als investigadors del CRESIB.

### **Personal**

Responsable de la Unitat: John J. Aponte  
Bioestadístics: Sergi Sanz, Edgar Ayala, Santiago Pérez-Hoyos i Llorenç Quintó

### **8.2. Gestió de laboratoris**

El CRESIB (HC-UB) té una estructura de gestió de laboratoris que presta el suport necessari als investigadors que treballen en el laboratori per desenvolupar-hi les seves activitats. La persona responsable de la gestió de laboratoris és Laura Puyol. Les principals funcions de la gestió de laboratoris són les següents:

- Demanar els materials i els equips dels laboratoris.
- Dur el manteniment dels estocs.
- Gestionar els enviaments.
- Donar suport de laboratori al Centre de Investigação em Saúde de Manhiça (CISM).

- Fer el manteniment i la gestió dels equipaments i de les infraestructures.
- Coordinar els laboratoris.
- Donar suport al personal de nova incorporació.
- Coordinar-se amb les plataformes i amb els serveis científico-tècnics del campus universitari.

### **8.3. Oficina de Cooperació Internacional**

L'Oficina de Cooperació Internacional (OCI) és un servei de la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (FCRB) que té bàsicament una funció administrativa. L'OCI presta suport a les activitats del CRESIB i garanteix la transparència, la capacitat de resposta, el compliment de la normativa i l'eficiència en la gestió dels recursos i del finançament tant intern com extern.

Per a la relació del personal i l'organització de l'OCI vegeu l'apartat sobre personal.

# Educació i formació



Sobre la base de l'experiència en recerca, centrada en la generació i la transmissió de coneixement, el CRESIB té la missió de ser una institució de referència i facilitadora en l'educació i la formació internacionals en l'àmbit de la salut. El Centre desenvolupa programes de formació tant pel seu compte com en col·laboració amb diferents institucions, amb quatre objectius fonamentals:

1. Promoure i difondre la consciència i el coneixement sobre els problemes de salut globals.
2. Formar investigadors altament qualificats en àrees específiques relacionades amb la salut internacional (principalment a través de programes de màster, de doctorat i d'educació contínua), amb un èmfasi especial en el personal dels països menys desenvolupats.
3. Millorar la formació dels professionals de la salut tant en els països desenvolupats, per a la gestió de les patologies importades, com en els països de renda baixa i mitjana, per fer front a problemes endèmics de salut.
4. Formar els tècnics, els metges i els científics dels països més pobres.

El CRESIB, juntament amb la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, és membre de la xarxa tropED per a l'educació i la formació en l'àmbit de la salut internacional ([www.tropEd.org](http://www.tropEd.org)) i de la Eurolife International Health Alliance (EIHA) de la xarxa Eurolife d'universitats europees en ciències de la salut (<http://www.eurolifeuniversities.org/>).

Actualment el Centre està desenvolupant els programes de formació següents en relació amb la salut internacional:

## FORMACIÓ DE POSTGRAU

### 1. PROGRAMES DE MÀSTER

El CRESIB col·labora en els programes de màster següents:

- **Universitat de Barcelona:** màster en Medicina Tropical i Salut Internacional, màster en Internacionalització, màster en Microbiologia Avançada
- **Universitat Autònoma de Barcelona:** màster en Salut Internacional i Medicina Tropical
- **Universitat Pompeu Fabra:** màster en Salut Pública

### 2. PROGRAMES DE DOCTORAT

El CRESIB participa, com a centre de recerca, en el programa de doctorat en Medicina de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona [www.ub.edu/medicina/doctorat/programes-medicina/](http://www.ub.edu/medicina/doctorat/programes-medicina/)

El Centre col·labora així mateix amb la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica en un programa de beques de formació (Training Fellows) que té com a objectiu proporcionar formació científica a joves graduats a Moçambic (desenvolupat en col·laboració amb el Centro de Investigação em Saúde de Manhiça) i al Marroc, per tal que puguin emprendre recerques d'interès per al seu propi país. Aquest programa proporciona suport per als estudis de postgrau, de màster i/o de doctorat.

### TESIS DOCTORALS

Tesis doctorals presentades l'any 2009 a la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona:

#### **Dra. Esperança Julia Pires Sevene**

**Tesi:** "Availability and safety of drugs in vulnerable population. The case of pregnant women in developing countries"

**Directors:** Dr. Xavier Carné i Dra. Clara Menéndez

**Data:** 20 de gener del 2009

#### **Dra. María Lahuerta Sanaú**

**Tesi:** "Molecular epidemiology and HIV-1 vertical transmission control in a malaria endemic area in South Mozambique"

**Directora:** Dra. Denise Naniche

**Data:** 26 de febrer del 2009

**Dr. Inacio Munduapege Mandomando**

**Tesi:** "The epidemiology of Salmonella, Shigella and Escherichia coli infections in mozambican children"

**Directors:** Dr. Pedro L. Alonso i Dr. Quim Ruíz

**Data:** 22 de maig del 2009

**Dr. Betuel Lázaro Sigaúque**

**Tesi:** "The epidemiology and clinical presentation of invasive bacterial infection among children admitted to a rural hospital in Mozambique"

**Directors:** Dr. Pedro L. Alonso i Dra. Anna Roca

**Data:** 22 de maig del 2009

**Dra. Caterina Guinovart Florensa**

**Tesi:** "The epidemiology of malaria in Mozambique: implications for malaria vaccine trials design and interpretation"

**Director:** Dr. Pedro L. Alonso

**Data:** 29 de maig del 2009

**Dr. Enrique Bassat Orellana**

**Tesi:** "Malaria in the paediatric wards of a rural Mozambican hospital and the clinical development of new antimalarial drugs"

**Director:** Dr. Pedro L. Alonso

**Data:** 22 de juny del 2009

**Dr. Jahit Sacarlal**

**Tesi:** "Clinical Development of the RTS,S as a vaccine for the prevention of malaria in Mozambican children"

**Directors:** Dr. Pedro L. Alonso i Dr. C. Ascaso

**Data:** 13 de juliol del 2009

**ALTRES PROGRAMES DE FORMACIÓ**

El CRESIB organitza cursos breus i progra-

mes de formació contínua, seminaris, tallers, conferències i altres activitats similars tant pel seu compte com en col·laboració amb altres institucions.

Aquests programes de formació inclouen seminaris setmanals i un taller anual sobre la malaltia de Chagas que són organitzats pel Centre i que constitueixen una autèntica plataforma per poder actualitzar i compartir l'experiència investigadora.

Els seminaris setmanals són impartits per investigadors acreditats en les diferents disciplines de la salut global procedents d'arreu de món, i estan oberts al públic en general.

Durant l'any 2009 es van impartir els seminaris següents:

- 7/01/2009. **Dr. Ana Villegas-Mendez.** HumProTher Laboratory, Université Joseph Fourier (França). "**Cellular delivery of WW-fusion proteins using Adenoviral subparticles: from concept to application**".
- 14/01/2009. **Dr. Alfredo Mayor.** CRESIB (HC-UB) (Espanya). "**Pregnancy-associated humoral immunity against maternal and non-maternal *Plasmodium falciparum* antigens is parity- and gender-deependent**".
- 21/01/2009. **Dr. Joaquim Ruiz.** CRESIB (HC-UB) (Espanya). "**Mecanismos moleculares de resistencia a quinolonas**".
- 04/02/2009. **Dr. Jaime Saravia.** Instituto de Gastroenterología Boliviano-japonès de Cochabamba (Bolívia). "**Megacolon y vólvulo de sigmoides. Fisiopatología**".
- 18/02/2009. **Elena del Cacho.** Farmàcia hospitalària, Hospital Clínic de Barcelona (Espanya). "**Laboratorio de Producción de Medicamentos. Medicus Mundi Catalunya. Campamentos de Refugiados Saharauis.- Tindouf -Argelia**".



- 25/02/2009. **Dr. Manel Juan.** Servei d'Immunologia. Hospital Clínic de Barcelona (Espanya). **"CCL4 i variants: Model de doble variabilitat genòmica en la resposta immunitària. Peculiaritats poblacionals i paper en la infecció per HIV"**.
- 04/03/2009. **Dr. Imane Jroundi.** INAS i CRESIB (HC-UB) (Marroc i Espanya). **"Malaria Eradication in Morocco"**.
- 11/03/2009. **Dr. Ned Hayes.** CRESIB (HC-UB) (Espanya). **"Zika virus outbreak"**.
- 18/03/2009. **Francesca Mateo.** Universitat de Barcelona (Espanya). **"Acetylation and the regulation of the cell cycle"**.
- 01/04/2009. **Enric Grau.** Oficina de Cooperació Internacional, Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (Espanya). **"Marruecos, una plataforma para la mejora de la salud maternoinfantil basada en la investigación, la formación especializada y la asistencia sanitaria"**.
- 15/04/2009. **Dr. Klaus Gossens.** The Biomedical Research Centre, University of British Columbia (Canadà). **"The thymic 'zip-code' unravelled"**.
- 29/04/2009. **Dra. Elisa Sicuri.** CRESIB (HC-UB) (Espanya). **"Economic evaluation of Chagas disease screening of pregnant Latin American women and of their infants in a non endemic area"**.
- 06/05/2009. **Dra. Kara Hanson.** Health Policy Unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine (Regne Unit). **"Delivering the goods: a health systems perspective on the challenge of increasing use of nets and antimalarial drugs to reach global targets"**.
- 11/05/2009. **Dr. Franco Pagnoni.** Business Line on Evidence for Antimalarial Policy and Access, WHO/TDR (Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases). **"Home Management of Malaria"**.
- 14/05/2009. **Dr. Gita Ramjee.** HIV Prevention Research Unit, Medical Research Council, Durban, (Sud-àfrica). **"HIV Prevention Research"**.
- 03/06/2009. **Dr. Ivo Müller.** Vector Borne Disease Unit, PNG Institute of Medical Research (Papua Nova Guinea). **"The epidemiology of P. vivax in Papua New Guinea"**.
- 09/06/2009. **Dr. Douglas Golenbock.** Division of Infectious Diseases & Immunology, University of Massachusetts Medical School (EUA) **"The Malaria Toxin"**.
- 10/06/2009. **Miguel Casado.** General Direction for Co-operation Policies and Evaluation. Foreign Affairs and Co-operation Ministry (Espanya). **"Salud en el III Plan Director de la Cooperación al Desarrollo"**.
- 17/06/2009. **Dr. Robert Pool.** CRESIB (HC-UB) (Espanya). **"Using qualitative methods to collect more accurate data in HIV prevention trials: the example of the Microbicides Development Programme"**.
- 01/07/2009. **Elizabeth Posada.** CRESIB (HC-UB) (Espanya). **"Enfermedad de Chagas, una mirada integral"**.
- 17/07/2009. **Juan Garay.** Coordinador de l'equip de salut, Unitat de Drets i Necessitats dels infants, Desenvolupament Humà i Social, DG Desenvolupament, Comissió Europea (Unió Europea). **"La Unión Europea ante los desafíos de la Salud Global. El nuevo énfasis en la cobertura universal a través de sistemas nacionales de salud"**.
- 14/09/2009. **Dr. Frans van den Boom.** IAVI, Country and Regional Program-



mes. **"AIDS Vaccine Research: Work in Progress"**.

- 29/09/2009. **Dr. Luiz Otavio Penalva.** Children's Cancer Research Institute, Health Science Center, University of Texas (EUA). **"The Musashi tale: adventures of an RNA binding protein in cancer and stem cell biology"**.
- 02/10/2009. **Prof. Peter Siba.** Papua New Guinea (PNG) Institute of Medical Research, (Papua Nova Guinea). **"Lessons learnt and history of the PNG IMR"**.
- 09/10/2009. **Dr. David Ross.** University of Pennsylvania (EUA) **"An embarrassment of riches: Mining parasite genome databases for biological function"**.
- 14/10/2009. **Dra. Arantza Meñaca.** CRESIB (HC-UB) (Espanya). **"¿Qué estudian los antropólogos en Salud Internacional? Conceptos generales de Antropología Médica."**
- 21/10/2009. **Dr. Fernando Baquero.** Servei de Microbiologia, Hospital Ramón y Cajal, Madrid (Espanya). **"Selección en múltiples niveles jerárquicos: la evolución de las beta-lactamasas de espectro extendido"**.
- 02/11/2009. **Dra. Fabiana Piovesan Alves.** Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi), Latin America regional office (Brasil). **"Perspectives in Neglected Diseases: DNDi strategy for development of new treatments"**.
- 17/11/2009. **Dr. Juan Carlos Palomino.** Mycobacteriology Unit, Institute of Tropical Medicine, Anvers (Bèlgica). **"The challenge of tuberculosis control: old technologies and new technologies in the fight against the disease"**.
- 25/11/2009. **Dr. Xavier Fernández-Busquets.** Equip d'Interaccions Biomoleculares, Grup de Nanobioenginyeria, Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), Barcelona (Espanya). **"Nanotechnology against malaria: Strategies for the identification of new drugs and their targeted delivery"**.
- 27/11/2009. **Dr. Jordi Vila.** Microbiology Unit, Hospital Clínic de Barcelona (Espanya). **"Microbiología clínica. Líneas de investigación"**.
- 02/12/2009. **Dr. Maria Mota.** Malaria Unit, Instituto de Medicina Molecular, Universidade de Lisboa (Portugal).
- **"Approaching malaria from the host side"**.
- 09/12/2009. **Dr. Carmen Contreras.** Laboratorio de Enfermedades Entéricas y Nutrición. Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt. Universidad peruana Cayetano Heredia (Perú). **"Estudio de DEC (diarrhoeagenic *Escherichia coli*) aisladas de niños peruanos"**.
- 11/12/2009. **Dr. Daniel Frans Lozano.** CEADES Salud y Medioambiente (Bolívia) **"Chagas y cardiopatía del adulto, Situación Actual y Retos para el Futuro"**.
- 16/12/2009. **Dr. Alfred Cortés.** IRB Barcelona (Espanya). **"Variant expression in *Plasmodium falciparum*: beyond var genes"**.
- 16/12/2009. **Ricardo Ataíde.** Department of Medicine, University of Melbourne. **"Modelling Monocyte Interactions in the Placenta Phagocytosis Assay"**.
- 21/12/2009. **Dra. Pilar Requena.** Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Granada (Espanya) **"Mechanism of action of bovine glycomacropptide as an intestinal anti-inflammatory agent"**.



- 22/12/2009. **Dr. Eva Codina.** Unitat d'Immunologia. Institut de Biotecnologia i Biomedicina. Universitat Autònoma de Barcelona (Espanya). **“Spleen-expanded T lymphocytes contribute to pancreatic insulinitis in onset of human type 1 diabetes”.**

Els tallers anuals sobre la malaltia de Chagas, que el CRESIB organitza cada any (el cinquè va tenir lloc al febrer del 2009), apleguen investigadors i experts internacionals sobre la malaltia. Aquests tallers donen lloc a la generació i l'edició de documents de consens i de guies clíniques aprovades per la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEMTSI).

En col·laboració amb el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, el CRESIB va organitzar un curs sobre arbovirus (Chikungunya i dengue) dirigit als professionals que treballen a les unitats de salut internacional del sistema català de salut. El curs va tenir lloc al juliol del 2009, i els ponents van ser els doctors Edward Hayes, Roger Eritja, Carles Aranda i Joaquin Gascon.

#### **PROJECTES DE COOPERACIÓ EN EL CAMP DE LA FORMACIÓ EN SALUT INTERNACIONAL**

##### **PROGRAMA DE SUPORT A LA CREACIÓ D'UNA ESPECIALITZACIÓ EN EPIDEMIOLOGIA I BIOESTADÍSTICA A L'INSTITUT NATIONAL D'ADMINISTRATION SANITAIRE (INAS) DEL MARROC. INAS, (MARROC)**

**Entitats participants:** Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, CRESIB, Universitat de Barcelona, Universitat Pompeu Fabra, Institut National d'Administration Sanitaire del Marroc i Agència de Salut Pública de Barcelona

**Finançador:** Fundació La Caixa.

**Import:** 200.000 euros

**Període:** 2007-2009

##### **PROGRAMA DE FORMACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT A MOÇAMBIC: DESVOLUPAMENT DE COMPETÈNCIES I REFORÇ DE LES CAPACITATS ACADÈMIQUES A LA FACULTAT DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDADE EDUARDO MONDLANE**

**Entitats participants:** Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, CRESIB, Universitat de Barcelona i Universidade Eduardo Mondlane.

**Import:** 272.000 euros

**Període:** 2008-2010

##### **PROGRAMA DE BEQUES UNIVERSITÀRIES PER A DONES MOÇAMBIQUESES**

**Entitats participants:** CRESIB, Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica i Fundação para o Desenvolvimento da Comunidade (FDC) de Moçambic

**Finançador:** Fundació La Caixa.

**Import:** 300.000 euros

**Període:** 2008-2014

# Cooperació internacional



L'estratègia d'actuació del CRESIB en els projectes que es desenvolupen en col·laboració amb socis locals en les plataformes de recerca de Moçambic, el Marroc i Bolívia inclouen la formació i la capacització dels professionals de la salut i de la cooperació sanitària com a reforç institucional de les contraparts i de les seves polítiques, programes i estructures de salut. D'aquesta manera, la recerca biomèdica lidera i afavoreix tant la generació i la consolidació del talent científic com l'aplicació dels seus resultats en les decisions de salut pública orientades a trencar el cercle viciós entre malaltia i pobresa.

L'adequada combinació dels tres àmbits d'acció (recerca biomèdica, formació i capacització i cooperació sanitària), en estreta col·laboració amb les contraparts i els sistemes nacionals de salut, permet incidir en els principis d'apropiació, d'alineació i de gestió orientada a resultats establerts en la declaració de París sobre l'eficàcia de l'ajuda al desenvolupament. Les actuacions de cooperació en salut desenvolupades fins ara s'han canalitzat principalment a través dels ministeris de salut de cada país, enfortint el lideratge de les seves pròpies polítiques i iniciatives, desenvolupant les seves capacitats de planificació i gestió i contribuint, d'aquesta manera, a l'optimització dels recursos disponibles.

En aquest darrer any, els fons de cooperació al desenvolupament finançats per

l'Agència Espanyola de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID) han permès a Moçambic continuar reforçant el paper de lideratge del Centro de Investigação em Saúde de Manhiça (CISM) en la recerca de malalties oblidades a l'Àfrica, s'ha dut a terme una modernització de les seves infraestructures i equipament científic, així com la introducció de noves tecnologies aplicades per a la millor organització i gestió dels diferents estudis en curs. Al Marroc s'està creant un laboratori de recerca a l'Hôpital d'Enfants de Rabat, integrant del Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina, que pretén convertir-se en una referència nacional per a la recerca en les principals malalties transmissibles que afecten els infants menors de 5 anys.

Els fons de cooperació de l'Agència Catalana de Cooperació al Desenvolupament (ACCD) permeten reforçar el programa nacional de VIH/sida a Moçambic des de fa diversos anys. Més recentment han impulsat la creació de la plataforma conjunta de recerca sobre la malaltia de Chagas entre la Universidad Mayor de San Simón (Cochabamba, Bolívia) i el CRESIB a Barcelona, iniciativa pionera de cooperació bilateral entre investigadors i especialistes d'ambdós països. Finalment, l'Agència de Cooperació Internacional de les Illes Balears (ACIB) s'ha sumat aquest any als esforços de recerca del CISM per aprofundir en la interacció entre la malària severa i l'anèmia.

# Publicacions



1. Aponte JJ, Schellenberg D, Egan A, Breckenridge A, Carneiro I, Critchley J, Danquah I, Dodoo A, Kobbe R, Lell B, May J, Premji Z, Sanz S, Sevene E, Soulaymani-Becheikh R, Winstanley P, Adjei S, Anemana S, Chandramohan D, Issifou S, Mockenhaupt F, Owusu-Agyei S, Greenwood B, Grobusch MP, Kremsner PG, Macete E, Mshinda H, Newman RD, Slutsker L, Tanner M, Alonso P, Menéndez C. Efficacy and safety of intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for malaria in African infants: a pooled analysis of six randomised, placebo-controlled trials. **Lancet**. 2009 Oct 31;374(9700):1533-42.
2. Barbosa A, Naniche D, Aponte JJ, Manaca MN, Mandomando I, Aide P, Sacarlal J, Renom M, Lafuente S, Ballou WR, Alonso PL. *Plasmodium falciparum*-specific cellular immune responses after immunization with the RTS,S/AS02D candidate malaria vaccine in infants living in an area of high endemicity in Mozambique. **Infect Immun**. 2009 Oct;77(10):4502-09.
3. Bassat Q, Mulenga M, Tinto H, Piola P, Borrmann S, Menéndez C, Nambozi M, Valéa I, Nabasumba C, Sasi P, Bacchieri A, Corsi M, Ubben D, Talisuna A, D'Alessandro U. Dihydroartemisinin-piperazine and artemether-lumefantrine for treating uncomplicated malaria in African children: a randomised, non-inferiority trial. **PLoS ONE**. 2009;4(11):e7871.
4. Bassat Q, Guinovart C, Sigaúque B, Mandomando I, Aide P, Sacarlal J, Nhampossa T, Bardají A, Morais L, Machevo S, Letang E, Macete E, Aponte JJ, Roca A, Menéndez C, Alonso PL. Severe malaria and concomitant bacteraemia in children admitted to a rural Mozambican hospital. **Trop Med Int Health**. 2009 Sep;14(9):1011-19.
5. Bongfen SE, Ntsama PM, Offner S, Smith T, Felger I, Tanner M, Alonso P, Nebie I, Romero JF, Silvie O, Torgler R, Corradin G. The N-terminal domain of *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein represents a target of protective immunity. **Vaccine**. 2009 Jan 7;27(2):328-35.
6. Brown GV, Moorthy VS, Reed Z, Mendis K, Arévalo-Herrera M, Alonso P, WHO MALVAC committee. Priorities in research and development of vaccines against *Plasmodium vivax* malaria. **Vaccine**. 2009 Dec 9;27(52):7228-35.
7. Cabrera R, Ruiz J, Sánchez-Céspedes J, Goñi P, Gómez-Lus R, Jiménez de Anta MT, Gascón J, Vila J. Characterization of the enzyme aac(3)-IId in a clinical isolate of *Salmonella enterica* serovar Haifa causing traveler's diarrhea. **Enferm Infecc Microbiol Clin**. 2009 Oct;27(8):453-6.
8. Costas L, Vilella A, Trilla A, Serrano B, Vera I, Roldán M, Sancho MP, Bayas JM, Gascón J, Costa J. Vaccination strategies against hepatitis A in travelers older than 40 years: an economic evaluation. **J Travel Med**. 2009 Oct;16(5):344-8.

9. Chase C, Sicuri E, Sacoor C, Nhalungo D, Nhacolo A, Alonso PL, Menéndez C. Determinants of household demand for bed nets in a rural area of southern Mozambique. **Malar J.** 2009;8:132.
10. Dobaño C, Sedegah M, Rogers WO, Kumar S, Zheng H, Hoffman SL, Doolan DL. *Plasmodium*: mammalian codon optimization of malaria plasmid DNA vaccines enhances antibody responses but not T cell responses nor protective immunity. **Exp Parasitol.** 2009 Jun;122(2):112-3.
11. Dobaño C, Campo JJ. Understanding protective immune mechanisms induced by malaria vaccines in the context of clinical trials. **Hum Vaccin.** 2009 Aug;5(8):562-5.
12. Domingo C, de Ory F, Sanz JC, Reyes N, Gascón J, Wichmann O, Puente S, Schunk M, López-Vélez R, Ruiz J, Tenorio A. Molecular and serologic markers of acute dengue infection in naive and flavivirus-vaccinated travelers. **Diagn Microbiol Infect Dis.** 2009 Sep;65(1):42-8.
13. Doolan DL, Dobaño C, Baird JK. Acquired immunity to malaria. **Clin Microbiol Rev.** 2009 Jan;22(1):13-36.
14. Fernandez-Becerra C, Yamamoto MM, Vêncio RZN, Lacerda M, Rosanas-Urgell A, del Portillo HA. *Plasmodium vivax* and the importance of the subtelomeric multigene vir superfamily. **Trends Parasitol.** 2009 Jan;25(1):44-51.
15. Fernández-Becerra C, Pinazo MJ, González A, Alonso PL, del Portillo HA, Gascón J. Increased expression levels of the *pvcr1-o* and *pvmdr1* genes in a patient with severe *Plasmodium vivax* malaria. **Malar J.** 2009;8:55.
16. Flueck C, Frank G, Smith T, Jafarshad A, Nebie I, Sirima SB, Olugbile S, Alonso P, Tanner M, Druilhe P, Felger I, Corradin G. Evaluation of two long synthetic merozoite surface protein 2 peptides as malaria vaccine candidates. **Vaccine.** 2009 May 5;27(20):2653-61.
17. González A, Nicolás JM, Muñoz J, Castro P, Mas J, Valls ME, Coma JR, Aibar J, Gascon J. Severe imported malaria in adults: retrospective study of 20 cases. **Am J Trop Med Hyg.** 2009 Oct;81(4):595-9.
18. Grobusch MP, Gabor JJ, Aponte JJ, Schwarz NG, Poetschke M, Doernemann J, Schuster K, Koester KB, Profanter K, Borchert LB, Kurth F, Pongratz P, Issifou S, Lell B, Kremsner PG. No rebound of morbidity following intermittent preventive sulfadoxine-pyrimethamine treatment of malaria in infants in Gabon. **J Infect Dis.** 2009 Dec 1;200(11):1658-61.
19. Guinovart C, Aponte JJ, Sacarlal J, Aide P, Leach A, Bassat Q, Macete E, Dobaño C, Lievens M, Loucq C, Ballou WR, Cohen J, Alonso PL. Insights into long-lasting protection induced by RTS,S/AS02A malaria vaccine: further results from a phase IIb trial in Mozambican children. **PLoS ONE.** 2009;4(4):e5165.





20. Gysels M, Pell C, Mathanga DP, Adongo P, Odhiambo F, Gosling R, Akweongo P, Mwangi R, Okello G, Mangesho P, Slutsker L, Kremsner PG, Grobusch MP, Hamel MJ, Newman RD, Pool R. Community response to intermittent preventive treatment of malaria in infants (IPTi) delivered through the expanded programme of immunization in five African settings. **Malar J.** 2009;8:191.
21. Gysels M, Higginson IJ. Reconciling employment with caring for a husband with an advanced illness. **BMC Health Serv Res.** 2009;9:216.
22. Gysels MH, Higginson IJ. Self-management for breathlessness in COPD: the role of pulmonary rehabilitation. **Chron Respir Dis.** 2009;6(3):133-40.
23. Gysels MH, Higginson IJ. Caring for a person in advanced illness and suffering from breathlessness at home: threats and resources. **Palliat Support Care.** 2009 Jun;7(2):153-62.
24. Hayes EB. Zika virus outside Africa. **Emerging Infect Dis.** 2009 Sep;15(9):1347-50.
25. Hutton G, Schellenberg D, Tediosi F, Macete E, Kahigwa E, Sigauque B, Mas X, Trapero M, Tanner M, Trilla A, Alonso P, Menéndez C. Cost-effectiveness of malaria intermittent preventive treatment in infants (IPTi) in Mozambique and the United Republic of Tanzania. **Bull. World Health Organ.** 2009 Feb;87(2):123-9.
26. Lindsey NP, Hayes EB, Staples JE, Fischer M. West Nile virus disease in children, United States, 1999-2007. **Pediatrics.** 2009 Jun;123(6):e1084-9.
27. Mabunda S, Aponte JJ, Tiago A, Alonso P. A country-wide malaria survey in Mozambique. II. Malaria attributable proportion of fever and establishment of malaria case definition in children across different epidemiological settings. **Malar J.** 2009;8:74.
28. Manco L, Machado P, Lopes D, Nogueira F, Do Rosário VE, Alonso PL, Varandas L, Trovoada Mde J, Amorim A, Arez AP. Analysis of *TPI* gene promoter variation in three sub-Saharan Africa population samples. **Am J Hum Biol.** 2009 Feb;21(1):118-120.
29. Mandomando I, Jaintilal D, Pons MJ, Vallès X, Espasa M, Mensa L, Sigaúque B, Sanz S, Sacarlal J, Macete E, Abacassamo F, Alonso PL, Ruiz J. Antimicrobial susceptibility and mechanisms of resistance in *Shigella* and *Salmonella* isolates from children under five years of age with diarrhea in rural Mozambique. **Antimicrob Agents Chemother.** 2009 Jun;53(6):2450-4.
30. Mandomando I, Macete E, Sigaúque B, Morais L, Quintó L, Sacarlal J, Espasa M, Vallès X, Bassat Q, Aide P, Nhampossa T, Machevo S, Ruiz J, Nhacolo A, Menéndez C, Kotloff KL, Roca A, Levine MM, Alonso PL. Invasive non-typhoidal *Salmonella* in Mozambican children. **Trop Med Int Health.** 2009 Dec;14(12):1467-74.

31. Mayor A, Serra-Casas E, Bardají A, Sanz S, Puyol L, Cisteró P, Sigauque B, Mandomando I, Aponte JJ, Alonso PL, Menéndez C. Sub-microscopic infections and long-term recrudescence of *Plasmodium falciparum* in Mozambican pregnant women. **Malar J.** 2009;8:9.
32. Mayor A, Rovira-Vallbona E, Srivastava A, Sharma SK, Pati SS, Puyol L, Quinto L, Bassat Q, Machevo S, Mandomando I, Chauhan VS, Alonso PL, Chitnis CE. Functional and immunological characterization of a Duffy binding-like alpha domain from *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 that mediates rosetting. **Infect Immun.** 2009 Sep;77(9):3857-63.
33. McEwen A, Straus L, Croker H. Dietary beliefs and behaviour of a UK Somali population. **J Hum Nutr Diet.** 2009 Apr;22(2):116-21.
34. Mendez Arancibia E, Pitart C, Ruiz J, Marco F, Gascón J, Vila J. Evolution of antimicrobial resistance in enteroaggregative *Escherichia coli* and enterotoxigenic *Escherichia coli* causing traveller's diarrhoea. **J Antimicrob Chemother.** 2009 Aug;64(2):343-7.
35. Millet JP, de Olalla PG, Gascón J, Prat JGI, Treviño B, Pinazo MJ, Cabezos J, Muñoz J, Zarzuela F, Caylà JA. Imported malaria among African immigrants: is there still a relationship between developed countries and their ex-colonies? **Malar J.** 2009;8:111.
36. Mueller I, Galinski MR, Baird JK, Carlton JM, Kochar DK, Alonso PL, del Portillo HA. Key gaps in the knowledge of *Plasmodium vivax*, a neglected human malaria parasite. **Lancet Infect Dis.** 2009 Sep;9(9):555-66.
37. Mueller I, Moorthy VS, Brown GV, Smith PG, Alonso P, Genton B, WHO Malaria Vaccine Advisory Committee (MALVAC). Guidance on the evaluation of *Plasmodium vivax* vaccines in populations exposed to natural infection. **Vaccine.** 2009 Sep 18;27(41):5633-43.
38. Muñoz J, Coll O, Juncosa T, Vergés M, del Pino M, Fumado V, Bosch J, Posada EJ, Hernandez S, Fisa R, Boguña JM, Gállego M, Sanz S, Portús M, Gascón J. Prevalence and vertical transmission of *Trypanosoma cruzi* infection among pregnant Latin American women attending 2 maternity clinics in Barcelona, Spain. **Clin Infect Dis.** 2009 Jun 15;48(12):1736-40.
39. Muñoz J, Gómez i Prat J, Gállego M, Gimeno F, Treviño B, López-Chejade P, Ribera O, Molina L, Sanz S, Pinazo MJ, Riera C, Posada EJ, Sanz G, Portús M, Gascon J. Clinical profile of *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic setting: immigration and Chagas disease in Barcelona (Spain). **Acta Trop.** 2009 Jul;111(1):51-5.
40. Naniche D. Human immunology of measles virus infection. **Curr Top Microbiol Immunol.** 2009;330:151-71.



41. Naniche D, Bardají A, Lahuerta M, Berenguera A, Mandomando I, Sanz S, Aponte JJ, Sigauque B, Alonso PL, Menéndez C. Impact of maternal human immunodeficiency virus infection on birth outcomes and infant survival in rural Mozambique. **Am J Trop Med Hyg.** 2009 May;80(5):870-6.
42. Nunn A, McCormack S, Crook AM, Pool R, Rutterford C, Hayes R. Microbicides Development Programme: design of a phase III trial to measure the efficacy of the vaginal microbicide PRO 2000/5 for HIV prevention. **Trials.** 2009;10:99.
43. Ochoa TJ, Ruiz J, Molina M, Del Valle LJ, Vargas M, Gil AI, Ecker L, Barletta F, Hall E, Cleary TG, Lanata CF. High frequency of antimicrobial drug resistance of diarrheagenic *Escherichia coli* in infants in Peru. **Am J Trop Med Hyg.** 2009 Aug;81(2):296-301.
44. Ordi J, Ismail MR, Carrilho C, Romagosa C, Osman N, Machungo F, Bombí JA, Balasch J, Alonso PL, Menéndez C. Clinico-pathological discrepancies in the diagnosis of causes of maternal death in sub-Saharan Africa: retrospective analysis. **PLoS Med.** 2009 Feb 24;6(2):e1000036.
45. Orjuela-Sánchez P, de Santana Filho FS, Machado-Lima A, Chehuan YF, Costa MRF, Alecrim MG, del Portillo HA. Analysis of single-nucleotide polymorphisms in the *crt-o* and *mdr1* genes of *Plasmodium vivax* among chloroquine-resistant isolates from the Brazilian Amazon region. **Antimicrob. Agents Chemother.** 2009 Aug;53(8):3561-3564.
46. Plowe CV, Alonso P, Hoffman SL. The potential role of vaccines in the elimination of *falciparum* malaria and the eventual eradication of malaria. **J. Infect. Dis.** 2009 Dec 1;200(11):1646-1649.
47. Roca A, Bassat Q, Morais L, Machevo S, Sigauque B, O'Callaghan C, Nhamposha T, Letang E, Mandomando I, Nhalungo D, Quintó L, Alonso P. Surveillance of acute bacterial meningitis among children admitted to a district hospital in rural Mozambique. **Clin. Infect. Dis.** 2009 Mar 1;48 Suppl 2:S172-180.
48. Sacarlal J, Nhalungo DA, Abacassamo F, Sacoor CN, Aide P, Machevo S, Nhamposha T, Macete EV, Bassat Q, David C, Bardají A, Letang E, Saúte F, Aponte JJ, Thompson R, Alonso PL. A 10 year study of the cause of death in children under 15 years in Manhica, Mozambique. **BMC Public Health.** 2009;9:67.
49. Sacarlal J, Aide P, Aponte JJ, Renom M, Leach A, Mandomando I, Lievens M, Bassat Q, Lafuente S, Macete E, Vekemans J, Guinovart C, Sigauque B, Sillman M, Milman J, Dubois MC, Demoitié MA, Thonnard J, Menéndez C, Ballou WR, Cohen J, Alonso PL. Long-term safety and efficacy of

- the RTS,S/AS02A malaria vaccine in Mozambican children. **J Infect Dis.** 2009 Aug 1;200(3):329-36.
50. Sánchez-Seco MP, Negredo AI, Puente S, Pinazo MAJ, Shuffenecker I, Tenorio A, Fedele CG, Domingo C, Rubio JM, de Ory F. [Microbiological diagnosis of chikungunya virus in Spain (2006-2007): case detection in travelers]. **Enferm Infecc Microbiol Clin.** 2009 Oct;27(8):457-61.
51. Schwarz NG, Gysels M, Pell C, Gabor J, Schlie M, Issifou S, Lell B, Kremsner PG, Grobusch MP, Pool R. Reasons for non-adherence to vaccination at mother and child care clinics (MCCs) in Lambaréné, Gabon. **Vaccine.** 2009 Aug 27;27(39):5371-5.
52. Sigaúque B, Roca A, Mandomando I, Morais L, Quintó L, Sacarlal J, Macete E, Nhamposa T, Machevo S, Aide P, Bassat Q, Bardaji A, Nhalungo D, Soriano-Gabarró M, Flannery B, Menendez C, Levine MM, Alonso PL. Community-acquired bacteremia among children admitted to a rural hospital in Mozambique. **Pediatr Infect Dis J.** 2009 Feb;28(2):108-13.
53. Sigaúque B, Roca A, Bassat Q, Morais L, Quintó L, Berenguera A, Machevo S, Bardaji A, Corachan M, Ribó J, Menéndez C, Schuchat A, Flannery B, Soriano-Gabarró M, Alonso PL. Severe pneumonia in Mozambican young children: clinical and radiological characteristics and risk factors. **J Trop Pediatr.** 2009 Dec;55(6):379-87.
54. Sikora M, Ferrer-Admetlla A, Laayouni H, Menendez C, Mayor A, Bardaji A, Sigaúque B, Mandomando I, Alonso PL, Bertranpetit J, Casals F. A variant in the gene *FUT9* is associated with susceptibility to placental malaria infection. **Hum Mol Genet.** 2009 Aug 15;18(16):3136-44.
55. Soriano Arandes A, Muñoz Gutierrez J, Vergés Navarro M, Castells Doménech C, Portús Vinyeta M, Gascon Brustenga J. Prevalence of Chagas disease in the Latin American immigrant population in a primary health centre in Barcelona (Spain). **Acta Tropica.** 2009 Nov;112(2):228-30.
56. Vallès X, Sarrias M, Casals F, Farnós M, Piñer R, Suárez B, Morais L, Mandomando I, Sigaúque B, Roca A, Alonso PL, Torres A, Thielens NM, Lozano F. Genetic and structural analysis of *MBL2* and *MASP2* polymorphisms in south-eastern African children. **Tissue Antigens.** 2009 Oct;74(4):298-307.
57. Wells TNC, Alonso PL, Gutteridge WE. New medicines to improve control and contribute to the eradication of malaria. **Nat Rev Drug Discov.** 2009 Nov;8(11):879-91.
58. Whittembury A, Ramirez G, Hernández H, Roper AM, Waterman S, Ticona M, Brinton M, Uchuya J, Gershman M, Toledo W, Staples E, Campos C, Martínez M, Chang GJ, Cabezas C, Lanciotti R, Zaki S, Montgomery JM, Monath T, Hayes E. Viscerotropic disease following yellow fever



vaccination in Peru. **Vaccine**. 2009 Oct 9;27(43):5974-81.

#### Cartes al director / correspondència

- Perez-Moreno, M. O.; Centelles-Serrano, M. J.; Cortell-Ortola, M.; Ruiz, J.; Llovet-Lombarte, M. I.; Jardí-Baiges, A. M.; Fort-Gallifa, I. 2009. "Multidrug resistance related to class 1 integrons in human *Salmonella enterica* serotype *Typhimurium* isolates and emergence of atypical *sul3*-associated integrons". **International Journal of Antimicrobial Agents**. 2009 Oct;34(4):381-3.
- Targett G, Alonso P, Binka F, Collins F, Greenwood B, Hemingway J, Ter Kuile F, Sankoh O, Schellenberg D. "Global health and the Bill & Melinda Gates Foundation". **Lancet**. 2009 Jun 27;373(9682):2195.

#### CAPÍTOLS DE LLIBRES. ALTRES PUBLICACIONS

1. Alonso PL., Bassat E. "Drug resistance in malaria in developing countries". In: *Antimicrobial Resistance in Developing Countries*. Editors: A. J. de Sosa, D. K. Byarugaba, C. F. Amábile-Cuevas, P. Hsueh, S. Kariuki, I. N.

Okeke. Ed. Springer, New York 2009. Cap 7, pg. 95-116 (ISBN 978-0-387-89369-3).

2. Gascon J, Gómez J, Pinazo MJ, Portús M. "V taller sobre la enfermedad de Chagas importada: transmisión vectorial y complicaciones neurológicas". In the monographic: *Enfermedades Emergentes 2009*; 11 (Supl. 1).
3. Gascon J, Pinazo MJ, Letang E. "Antiparasitarios". In: *Guía de terapéutica antimicrobiana* (19th edition). Ed. Antares, Barcelona 2009. Coordinators: J. Mensa, J. M. Gatell, J. E. García-Sánchez, E. Letang, E. López-Suñé.
4. Lahuerta, M. Direcció: Naniche, D.; Menéndez, C. *Epidemiología molecular y control de la transmisión vertical del VIH-1 en un área endémica de malaria del sur de Mozambique*. Ed. Universitat de Barcelona, Barcelona 2009 (ISBN 978-8-469-23183-8).
5. Pool, R.; Pell, C.; Kaunda, B.; Mathanga, D.; Gysels, M. "Breastfeeding, malaria transmission and the agency of medicines in Malawi". En: *Liamputtong, P. Ed. Infant Feeding Practices: A Cross-Cultural Perspective*. Nova York: Springer. [In press].

**Personal**





## COMITÈ DE DIRECCIÓ

PEDRO L. ALONSO  
Director

NÚRIA CASAMITJANA  
Directora Tècnica

JOAN VIVES  
Director Económic i Financer

## OFICINA DE COORDINACIÓ CIENTÍFICA I DE RECERCA TRANSLACIONAL

EVA CASAMITJANA  
Coordinadora Científica

ENRIC JANÉ  
Coordinador Científic-CISM, Moçambic

## DIVISIÓ CIENTÍFICA

### Research Professors

PEDRO L. ALONSO

HERNANDO A. DEL PORTILLO

JOAQUIM GASCON

EDWARD HAYES

CLARA MENENDEZ

ROBERT POOL

### Associate Research Professors

JOHN APONTE

MARJOLEIN GYSELS

### Assistant Research Professors

CARLOTA DOBAÑO

QUIQUE BASSAT

CARMEN FERNÁNDEZ-BECERRA

CATERINA GUINOVRT

ALFREDO MAYOR

DENISE NANICHE

SANTIAGO PÉREZ-HOYOS

ANNA ROCA

JOAQUIM RUIZ

### Associated Researchers

VICTORIA FUMADÓ

MONTSERRAT GÁLLEGO

JAUME ORDI

MONTSERRAT PORTÚS

CLEOFÉ ROMAGOSA

### International Research Scholars

EUSEBIO MACETE  
CISM, Moçambic

### Post-Doctoral Fellows

RUTH AGUILAR

TAMARA BERTHOUD

ANA BELÉN IBARZ

LUIS IZQUIERDO

LORENA MARTIN

FRANCESCA MATEO

ARANTZA MEÑACA

ANNA ROSANAS

GEMMA MONCUNILL



EDMILSON RUI

ELISA SICURI

**Medical Research Fellows**

AZUCENA BARDAJÍ

CRISTIAN CASADEMONT  
CISM, Moçambic

RAQUEL GONZALEZ

NAYRA GUTIERREZ  
CISM, Moçambic

EMILI LETANG

CINTA MORALEDA  
CISM, Moçambic

JOSE MUÑOZ

M<sup>a</sup> JESUS PINAZO

MONTSERRAT RENOM

**Research Assistants**

ERIN W ANDREW

JOSEPH JOHN CAMPO

NATALIE EVANS

MARIA MAIXENCHS

CHRISTOPHER PELL

ELISABETH POSADA

LIANNE STRAUSS

**Training Fellows**

PEDRO AIDE  
CISM, Moçambic

RACHID BEN MESSAUD  
Marroc

DINIS JAINTILAL  
CISM, Moçambic

JOSÉ MACHADO  
CISM, Moçambic

SONIA MACHEVO  
CISM, Moçambic

M<sup>a</sup> NELIA MANACA  
CISM, Moçambic

INÁCIO MANDOMANDO  
CISM, Moçambic

LUIS MORAIS  
CISM, Moçambic

AUGUSTO NHABOMBA  
CISM, Moçambic

TACILTA NHAMPOSA  
CISM, Moçambic

DIANA QUELHAS  
CISM, Moçambic

JAHIT SACARLAL  
CISM, Moçambic

ESPERANZA SEVENE  
Universidade Eduardo Mondlane,  
Moçambic

BETUEL SUGAUQUE  
CISM, Moçambic

IMANE JROUNDI  
Marroc

**Estudiants de Doctorat**

MARIA BERNABEU

NURIA DIEZ

MIREIA FERRER

INMACULADA FERREROS



CRISTINA O'CALLAGHAN

M<sup>a</sup> JESÚS PONS

EDUARD ROVIRA

CELIA SERNA

ELISA SERRA

#### **Estudiants de Màster**

ISADORA MONTEIRO

CRISTINA PELIGERO

PABLO SUÁREZ

#### **Laboratori**

LAURA PUYOL  
Gestora de laboratori

JOSEP ASTOLÀ  
Tècnic de laboratori

ROBERTO ALVAREZ  
Bioseguretat - CISM, Moçambic

DIANA BARRIOS  
Tècnica de laboratori

MERCÈ BOSCH  
Tècnica de laboratori

PAU CISTERÓ  
Tècnic de laboratori

ALFONS JIMENEZ  
Tècnic de laboratori, CIBEREsp

M<sup>a</sup> JOSÉ LÓPEZ  
Tècnica de garantia de qualitat,  
CISM, Moçambic

#### **Monitor d'Assaigs Clínics**

DANIEL IÑIGUEZ

#### **Unitat de Bioestadística**

JOHN APONTE  
Cap d'unitat

EDGAR AYALA  
Tècnic bioestadístic

SANTIAGO PÉREZ-HOYOS  
Tècnic bioestadístic

LLORENÇ QUINTÓ  
Tècnic bioestadístic

SERGI SANZ  
Tècnic bioestadístic

#### **Gestió de projectes**

PATRICIA GARCÍA  
Gestora de projecte

ALMUDENA LEGARDA  
Gestora de projecte

CECILIA OLMOS  
Assistent de projecte

GOLBAHAR PAHLAVAN  
Gestora de projecte

MONTSE PI  
Assistent de projecte

JANIFER QUICK  
Gestora de projecte

ARIADNA SANZ  
Gestora de projecte

NANA WILLIAMS  
Gestora de projecte

#### **Unitat de Polítiques de Salut Global**

MAGDALENA ROBERT  
Responsable

JOSEP FIGUERAS  
Desenvolupament Corporatiu

### **Medical Writing**

MATIANA GONZALEZ  
Medical Writer

### **I.T. Support**

JORDI DEU

### **Unitat de Comunicació i Formació**

ANA AGUILERA  
Tècnica de suport de formació

CRISTINA DE CARLOS  
Tècnica de suport científic  
i de comunicació

### **Personal administratiu**

YOLANDA AMAT  
Administrativa

NATALY ANGULO  
Administrativa

CECILIA OLMOS  
Personal Assistant

YOLANDA SURRIEL  
Administrativa

SÒNIA TOMÀS  
Personal Assistant

DESIREE VAN DER MEI  
Meetings Officer

MARCELA YÑESTA  
Administrativa

### **DIVISIÓ ECONÒMICA I FINANCIERA- OFICINA DE COOPERACIÓ INTERNACIONAL**

#### **Director**

JOAN VIVES

### **Projectes**

ENRIC GRAU  
Cap de projectes i  
Director Tècnic de l'OCI

OMAR DÍAZ  
Consultor

ANNA LUCAS  
Tècnica de gestió de contractes

PAU BALCELLS  
Tècnic de gestió - Desk officer

PAU CARRERAS  
Tècnic de gestió de projectes

ELENA ESTEBAN  
Tècnica de gestió de projectes

CRISTINA VALLS  
Tècnica de gestió de projectes

SAMANTHA MARDELL  
Tècnica de gestió - Desk officer

MARINA ESPRIU  
Coordinador de presuppost-CISM,  
Moçambic

PASCAL ANDIGNAC  
Cap de departament - Marroc

EVA LÓPEZ  
Tècnica de suport científic - Marroc

### **Administració**

MARGA SALA  
Cap d'administració

#### **Comptabilitat**

PATRICIA AGUSTÍ  
Tècnica de gestió - Comptabilitat

CARLA GARRIDO  
Administrativa

FERNANDO PIZZABIOCHE  
Controller-CISM, Moçambic

ESTHER ROSET  
Tècnica de gestió - Comptabilitat

### **Controlling**

ALICIA LLAMAS  
Tècnica de gestió-Controller

### **Recursos Humans**

M<sup>a</sup> JOSÉ MERINO  
Tècnica de gestió

### **Secretariat i Compres**

MERITXELL GRAUPERA  
Documentalista

ESPERANZA MARIN  
Personal Assistant

NOELIA SÁNCHEZ  
Administrativa

**Finançadors**





Agència Catalana de Cooperació al Desenvolupament (ACCD), Generalitat de Catalunya, Barcelona (Espanya).

Agència de Cooperació Internacional de les Illes Balears, Palma de Mallorca (Espanya).

Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR), Barcelona (Espanya).

Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID), Madrid (Espanya).

Banco Bilbao Vizcaya Argentaria, Fundación BBVA, Bilbao (Espanya).

Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle (EUA).

European & Developing Countries Clinical Trial Partnership (EDCTP), (Unió Europea).

Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid (Espanya).

FP6 and FP7 Programmes, (Unió Europea).

Fundació "la Caixa", Barcelona (Espanya).

Fundació Cellex, Barcelona (Espanya).

Fundació Marfà, Barcelona (Espanya).

Fundación Mundo Sano, Madrid (Espanya).

Fundación para la Investigación y Prevención del SIDA en España (FIPSE), Madrid (Espanya).

Fundación Ramón Areces, Madrid (Espanya).

GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Bèlgica).

IMS Health, Barcelona (Espanya).

Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid (Espanya).

PATH, Seattle (EUA).

Pneumococcal Vaccines Accelerated Development and Introduction Plan (PneumoADIP), John Hopkins University, Baltimore (EUA).

The Hib Initiative, John Hopkins University, Baltimore (EUA).

The PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI), Bethesda (EUA).

Medical Research Council (MRC), Londres (Regne Unit).

University of Maryland, Baltimore (EUA).

World Health Organization (WHO), Ginebra (Suïssa).

