MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:01 Página 3

MEMÒRIA

2007-2008

CRESIB
BARCELONA

CENTRE DE RECERCA EN SALUT INTERNACIONAL DE BARCELONA | CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD INTERNACIONAL DE BARCELONA | BARCELONA CENTRE FOR INTERNATIONAL HEALTH RESEARCH

Centres de Recerca de Catalunya

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:01 Página 4

Disseny gràfic: Xavier Aguiló
Fotografies: arxiu CRESIB, Kim Manresa i Pau Fabregat
Maquetació: Aguiló Gràfic SL
© CRESIB

Rosselló 132, 4. 08036 Barcelona (Espanya)
Tel. +34 932 275 706
Fax +34 932 279 853
info@cresib.cat
www.cresib.cat

Nota a la pàgina de crèdits: el terme investigador principal en aquesta memòria fa referència a l'investigador que actua com a tal dins el CRESIB, independentment que sigui o no l'investigador principal global del projecte.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:01 Página 5

ÍNDEX

EL CENTRE DE RECERCA EN SALUT INTERNACIONAL DE BARCELONA (CRESIB)

Introducció 10

Pròleg 12

Òrgans de govern 14

Informe de gestió 16

Estadístiques 17

El CRESIB en les notícies 18

PROGRAMES DE RECERCA

1. Malaria 26

1.1. El Consorci *Plasmodium vivax* 27

Descobriment d'antígens per al desenvolupament de vacunes
– Paper de les proteïnes Vir 28
– Paper de la melsa en l'expressió dels gens de *Plasmodium vivax* 29
– Estudis funcionals i estructurals de la melsa en malàries no letals i que infecten predominantment reticulòcits 30

Respostes immunològiques correlacionades amb protecció clínica a Papua Nova Guinea . . 31

Caracterització de la malària greu per *Plasmodium vivax* 32
– Caracterització clínica de la malària greu per *Plasmodium vivax* a Bikaner (Índia) i Manaus (Brasil). 32
– Estudis moleculars de malària greu per *Plasmodium vivax* 33

Descripció de l'epidemiologia de la malària a Careiro (Amazones, Brasil) 34

1.2. SEVMAL: Fenotips adhesius d'eritròcits infectats per *Plasmodium falciparum* i la seva contribució a la malària greu en infants 35

1.3. AgeMal: Exposició a *Plasmodium falciparum* i desenvolupament de la immunitat contra la malària en infants menors d'un any 36
– Assaig clínic de camp 37
– Respostes immunològiques 37
– Estrès oxidatiu 38
– Factors genètics de l'hoste 38

1.4. Estudi de marcadors d'immunitat i de susceptibilitat a la malària en individus exposats a la infecció per *Plasmodium falciparum* 39

1.5. Programa d'immunopatologia de la malària 40

1.6. Estudis fisiopatològics de malària placentària 41
– EPIC: Mecanismes fisiopatològics involucrats en la infecció placentària per malària i el seu impacte sobre el desenvolupament fetal 41
– PregMal: Caracterització del lligand de *P. falciparum* implicat en l'adhesió a la placenta i el seu paper en el desenvolupament de la immunitat enfront de la malària durant l'embaràs 42

1.7. Consorci de Malària en l'Embaràs (Malaria in Pregnancy [MiP] Consortium) 44
– MiPPAD: Avaluació de medicaments antimalàrics alternatius a la sulfadoxina-pirimetamina per al tractament preventiu intermitent en l'embaràs (IPTp), en el context de xarxes mosquiteres impregnades amb insecticida 45
– PregVax: Infecció per *Plasmodium vivax* en l'embaràs. 46
– MiPAnthro: Consorci de Malària en l'Embaràs. Impacte en la salut pública - component antropològic 47

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:01 Página 6

1.8. ANEM: Etiologia de l'anèmia en infants en una àrea rural endèmica de malària a Moçambic . . 48

1.9. Consorci del Tractament Preventiu Intermitent en Infants (Intermittent Preventive Treatment in Infants [IPTi] Consortium) 49
– IPTi Immuno: Impacte del tractament preventiu intermitent en infants sobre el desenvolupament de la immunitat natural adquirida a Moçambic 50
– Acceptabilitat del tractament preventiu intermitent en infants (IPTi) per al control de la malària i de l'anèmia 51
– Grup de Treball de Cost-Efectivitat (CEWT) de l'IPTi 52

1.10. TIMNET: Tractament preventiu intermitent en l'embaràs (IPTp) en el context de xarxes mosquiteres impregnades d'insecticida 53
– Tractament preventiu intermitent amb sulfadoxina-pirimetamina en dones moçambiqueses embarassades i el seu efecte sobre l'adquisició de la immunitat en les mares i en els seus fills 54
– Efecte del tractament preventiu intermitent sobre els marcadors moleculars de resistència a *P. falciparum* en dones embarassades i en infants moçambiquesos . . . 55
– Timnetvir: Efecte del tractament preventiu intermitent amb sulfadoxina-pirimetamina en dones embarassades VIH-positives a Moçambic sobre la prevenció de la transmissió de mare a fill del VIH (consulteu la secció VIH/sida, apartat 2.1).

1.11. Vacunes de malària 56
– Assaig clínic de prova de concepte de fase I/IIb aleatoritzat, doble cec i controlat per avaluar la seguretat, la immunogenicitat i l'eficàcia del candidat a vacuna RTS,S/AS02D de GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals, en nadons que viuen en una regió endèmica de malària 57
– Estudi dels marcadors immunitaris de fase sanguínia asexual associats amb la protecció prolongada en infants vacunats amb l'RTS,S/AS02A 58
– Estudi pilot d'un sistema de vigilància hospitalària per a la detecció de malària greu i morbiditat greu en infants entre els 2 mesos i els 4 anys d'edat, que facilitarà la implementació d'un assaig clínic multicèntric de fase III d'eficàcia del candidat a vacuna de la malària de GSK Biologicals RTS,S/AS01E (PreMal055). 59
– Comparació de dos mètodes per a la quantificació de la densitat de *Plasmodium falciparum* en sang perifèrica humana – Un estudi ancil·lar a PreMal055 60

1.12. Desenvolupament clínic de fàrmacs antimalàrics 61
– Avaluació de quatre combinacions amb artemisina per al tractament de la malària no complicada en infants africans 61
– Estudi multicèntric, aleatoritzat, cec per a l'investigador, i de grups paral·lels, per comparar l'eficàcia, la seguretat i la tolerància de la formulació soluble del Coartem® vs. sis dosis de Coartem® en comprimits en el tractament de la malària per *Plasmodium falciparum* no complicada en infants 62

1.13. IRS: Fumigació intradomiciliària amb insecticides de dipòsit (*Indoor Residual Spraying*) a l'Àfrica 63

2. HIV/SIDA 66

2.1. Timnetvir: Efecte del tractament preventiu intermitent amb sulfadoxina-pirimetamina en dones embarassades VIH-positives a Moçambic sobre la prevenció de la transmissió de mare a fill del VIH 67

2.2. ENIC: Estudi de paràmetres immunològics i d'indicadors de salut durant el primer any de vida en infants negatius per al VIH, nascuts de mares VIH-positives a Manhiça (Moçambic) . . 68

2.3. RITA: Avaluació de la reconstitució immunològica després del començament de la teràpia antiretroviral altament activa (TARGA) a Manhiça (Moçambic). 69

2.4. Afrevacc: Establiment d'una xarxa de treball euro-africana per a la preparació de centres a l'Àfrica que desenvolupen assajos clínics de vacunes en VIH 70

2.5. MDP: Component social del programa de desenvolupament de microbicides 71

3. Infeccions respiratòries agudes 74

3.1. Estudi per determinar la càrrega de malaltia associada a les pneumònies i al pneumococ en infants menors de dos anys ingressats a l'Hospital Distrital de Manhiça 75

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:01 Página 7

3.2. Overlap: Estudi de vigilància per determinar el diagnòstic real i l'etiologia dels casos amb sospita clínica de pneumònia en infants que s'adrecen a l'Hospital Distrital de Manhiça (Moçambic)..... 76

3.3. Explorant l'ús de biomarcadors per al diagnòstic d'infeccions comunes a l'Àfrica 77

3.4. Etiologia, epidemiologia i presentació clínica de les infeccions respiratòries agudes (ARI) en infants moçambiquesos menors de cinc anys admesos a l'Hospital Distrital de Manhiça (Moçambic) 77

3.5. Reforçament de la vigilància de la meningitis bacteriana en infants menors de quinze anys admesos a l'Hospital Distrital de Manhiça (Moçambic)..... 78

3.6. Deu anys de vigilància d'infeccions invasives causades per *Neisseria meningitidis* en la població rural de Manhiça (Moçambic)..... .. 78

3.7. Estudi per mesurar l'efectivitat d'una vacuna conjugada de Hib en l'esquema de vacunació rutinària a Moçambic 79

4. Malalties diarreiques 82

4.1. Caracterització epidemiològico-molecular de patògens diarreogènics 83

4.2. Rellevància i caracterització epidemiològico-molecular d'*Escherichia* coli enteroagregativa com a causa de diarrea en infants menors de 5 anys 84

4.3. GEMS: Malaltia diarreica en infants de països de renda baixa 85

5. Malaltia de Chagas 88

5.1. Estudi de la infecció per *Trypanosoma cruzi* en la població immigrant de l'Amèrica Central i del Sud 89

5.2. Aproximació social al perfil alimentari en immigrants bolivians amb malaltia de Chagas que s'adrecen al Servei de Medicina Tropical de l'Hospital Clínic de Barcelona. 90

5.3. Caracterització i avaluació de l'estat protrombòtic en la malaltia de Chagas com a marcador predictiu de curació després del tractament amb benznidazole 91

5.4. Plataforma d'atenció integral als pacients amb malaltia de Chagas a Cochabamba (Bolívia) i a Barcelona 93

6. Altres programes de recerca 94

6.1. PRISMA: *Reflecting the Positive diveRsities of European prIorities for reSearch and Measurement in end of life cAre* 95

SERVEIS DE SUPORT A LA RECERCA 96

1. Unitat de Bioestadística (UBIOES) 97
2. Gestió de laboratoris 97
3. Oficina de Cooperació Internacional 97

FORMACIÓ i COOPERACIÓ INTERNACIONAL 98

ANNEXOS 102

Annex I. Publicacions del CRESIB 102
Annex II. Seminaris del CRESIB 109
Annex III. Personal del CRESIB 114

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:01 Página 8

EL CENTRE DE RECERCA EN SALUT INTERNACIONAL DE BARCELONA (CRESIB)

- INTRODUCCIÓ
- PRÒLEG
- ÒRGANS DE GOVERN
- INFORME DE GESTIÓ
- ESTADÍSTIQUES
- EL CRESIB EN LES NOTÍCIES

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:01 Página 9

CRESIB

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 10

INTRODUCCIÓ

El Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona (CRESIB) és un centre de recerca en què participen diverses institucions acadèmiques i de recerca biomèdica de Barcelona (Hospital Clínic [HC], Universitat de Barcelona [UB], Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer [IDIBAPS]), així com la Generalitat de Catalunya, i que té com a objectiu donar resposta als reptes de la salut internacional en un món cada vegada més globalitzat, en el qual perviuen enormes desigualtats.

El CRESIB articula les seves activitats investigadores entorn de dos eixos principals: d'una banda, les malalties que afecten les poblacions més desfavorides del planeta; i, d'altra banda, els nous reptes sanitaris que es deriven dels moviments poblacionals i de les patologies emergents. El nostre objectiu és contribuir a l'esforç internacional encaminat a corregir l'enorme desequilibri existent entre la càrrega de malaltia i els recursos financers que es dediquen a buscar solucions a aquests problemes: l'anomenada *bretxa* 10/90, que reflecteix el fet que, avui dia, el 90% dels recursos dedicats a la recerca biomèdica es destinen a l'estudi de problemes de salut que suposen només el 10% de la càrrega global de malaltia. Vista des de la perspectiva inversa, la imatge resultant és que amb prou feines el 10% dels recursos de recerca es destinen a la recerca sobre les patologies que suposen el 90% de la càrrega mundial de malalties, que es concentra a més en els sectors i països més pobres d'aquest món globalitzat.

Investigar i buscar solucions a les malalties que afecten de manera específica els països en desenvolupament no és només un acte de justícia, sinó també una estratègia fonamental per trencar el cercle viciós de malaltia i pobresa en què es troben atrapats. La recerca constitueix una eina fonamental per trencar la dinàmica segons la qual com més emmalalteixes més pobre esdevens, i com més pobre ets més emmalalteixes, i contribuir així al desenvolupament econòmic i social de nombroses poblacions.

La creació del CRESIB, a mitjan 2006, s'inscriu en la política de la Generalitat de Catalunya de crear centres competitius i d'excel·lència internacional (Programa de Centres de Recerca de la Generalitat de Catalunya, CERCA). La seva arquitectura institucional obeeix al desig de capitalitzar la llarga trajectòria assistencial, docent i investigadora tant de l'Hospital Clínic com de la Universitat de Barcelona, que des de fa més de trenta anys han constituït un nucli d'avantguarda en continu creixement en l'àmbit de la salut global al nostre país. La gestió econòmico-financera del CRESIB, per la seva banda, es duu a terme amb el suport de la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (FCRB).

El CRESIB assumeix com a propis els valors que es consideren indissolublement units als tres eixos conceptuals de tota institució mèdica i acadèmica: la recerca, l'assistència i la formació. En el cas del Centre, i donada l'especificitat de la seva activitat, s'hi suma un quart element: la cooperació internacional.

La missió fonamental del CRESIB és la recerca, que es realitza seguint l'estratègia d'abordar els problemes de salut amb una visió translacional. El Centre abraça així des de la comprensió de les bases genètiques i dels mecanismes moleculars de les interaccions entre hoste i patogen fins a la immunologia, la recerca clínica i epidemiològica i la salut pública, mirant sempre de desenvolupar solucions que aportin beneficis reals als qui més ho necessiten. A la base mateix d'aquesta concepció de l'activitat investigadora hi ha a més la col·laboració estreta amb centres de recerca situats en els països endèmics, molt especialment amb el *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça* (CISM), a Moçambic, la qual cosa dóna al Centre un clar avantatge competitiu.

La formació i el foment del capital humà constitueixen també elements centrals del patrimoni del CRESIB, estretament relacionats amb les activitats de recerca. A Catalunya, el Centre participa en cursos i programes de salut internacional de la Universitat de Barcelona a nivell de postgrau —màster i doctorat— i col·labora a més amb altres universitats com la Universitat Pompeu Fabra i la

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 11

Universitat Autònoma de Barcelona. La formació d'investigadors, especialment d'investigadors joves dels països endèmics on treballem, és un altre clar senyal d'identitat de la nostra activitat acadèmica. En particular, el CRESIB col·labora amb centres i institucions de Moçambic i del Marroc, i dóna el seu suport al Programa de Becaris en Formació del CISM, que sol incloure estades prolongades a Barcelona que ben sovint resulten en tesis doctorals que es llegeixen a la Universitat de Barcelona.

Pel que fa a la cooperació internacional, el CRESIB col·labora en el desenvolupament i l'enfortiment d'institucions i grups de recerca de països en vies de desenvolupament. Les activitats de cooperació es duen a terme a través de la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (FCRB), que ha tingut un paper fonamental en la creació i el desenvolupament del *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça* (CISM) a Moçambic (www.manhica.org) i de la Fundació Manhiça, constituïda recentment per gestionar aquest centre. També és destacable el paper de l'FCRB en el Programa d'enfortiment de les estratègies nacionals de salut maternoinfantil, recerca en salut i formació d'especialistes al Marroc (www.fundacioclinic.ma). El CRESIB també presta assistència tècnica i sanitària al Marroc i a Moçambic sempre de manera estretament relacionada amb la recerca i la formació.

Els orígens del CRESIB a Barcelona es remunten a l'activitat assistencial desenvolupada a l'antiga Unitat de Medicina Tropical, posteriorment convertida en Servei de Medicina Tropical i Salut Internacional, de l'Hospital Clínic de Barcelona, a través del qual s'atenen les patologies importades de la població immigrant i dels viatgers internacionals (http://www.hospitalclinic.org/Secciones/Asistencia/ SaludInternacional/tabid/137/Default.aspx), així com a l'activitat preventiva del Servei d'Assistència al Viatger Internacional (http://www.hospitalclinic.org/Secciones/Asistencia/ActividadPrivada/tabid/133/Default.aspx) de la mateixa institució.

El CRESIB pertany a l'Institut d'Investigacions Sanitàries Hospital Clínic - IDIBAPS i al Centre de Recerca Biomèdica en Xarxa d'Epidemiologia i Salut Pública (www.ciberesp.es), que integra 54 grups de 35 centres de recerca espanyols amb l'objectiu de crear coneixement rellevant per a l'elaboració de programes i de polítiques de salut.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 12

PRÒLEG

PEDRO L. ALONSO
Director

NÚRIA CASAMITJANA
Directora Tècnica

El Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona (CRESIB) ha nascut amb la vocació de convertir-se en un institut de recerca biomèdica d'excel·lència, amb l'objectiu de contribuir a millorar la salut i de promoure el desenvolupament de les poblacions més desfavorides.

Vivim en un món cada vegada més interconnectat i globalitzat, on persisteixen però desequilibris inacceptables en els nivells de salut i de desenvolupament de les poblacions i dels països. Més enllà d'ofendre la dignitat de les persones, aquestes desigualtats qüestionen la viabilitat mateixa d'un món en què el lloc de naixement determina dramàticament la possibilitat que té cadascú de viure i de desenvolupar el seu potencial. El CRESIB, fruit d'una aposta del sistema de ciència i salut català, aspira a convertir-se en un actor global i de referència en la recerca en salut internacional i a contribuir a la superació d'aquests desequilibris, per mitjà de l'articulació de respostes noves i d'avantguarda, amb la convicció que la recerca i la generació de coneixement són eines formidables i de gran potencial transformador.

La memòria que aquí presentem resumeix els primers dos anys i mig de vida del CRESIB, un període de temps en què hem combinat la feina per articular l'estructura administrativa i científica d'un nou centre amb el desenvolupament d'una activitat investigadora intensa. No partíem, però, de zero. El CRESIB va néixer a partir de l'articulació del nucli històric –i al mateix temps viu i dinàmic– de la salut internacional al nostre país: l'Hospital Clínic de Barcelona, l'únic hospital de tercer nivell que disposa d'un servei de medicina tropical i salut internacional i l'origen del qual es remunta a principis de la dècada de 1980; la Universitat de Barcelona, que ja fa gairebé mig segle que desenvolupa una activitat acadèmica contínua en aquest camp, especialment a través del seu màster en Medicina Tropical, que aviat arribarà a la seva edició número 40 i que esdevindrà així el curs de postgrau més antic d'aquesta universitat; i, finalment, els programes de cooperació tècnica, sanitària i científica amb l'exterior, especialment amb Moçambic i amb el Marroc, que es desenvolupen a través de la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica i que tenen ja més de deu anys d'antiguitat.

El CRESIB té bases molt sòlides i components complementaris que li han permès constituir-se com un nou centre de recerca que basa la seva estratègia científica en una aposta compromesa amb la visió translacional de la recerca. El CRESIB és un centre relativament petit, i hem adoptat una estructura matricial, que aplega diferents investigadors i múltiples disciplines al voltant d'un mateix problema, amb l'objectiu de millorar l'eficiència i de maximitzar l'impacte dels resultats.

Durant el període 2007-2008 s'han anat consolidant les línies de recerca del Centre i s'han ampliat les activitats a noves àrees innovadores. La recerca en malària continua constituint, però, la columna vertebral del CRESIB. Durant aquest període s'han realitzat contribucions remarcables al desenvolupament de noves mesures de control de la malària causada per *Plasmodium falciparum*, entre les quals destaquen el desenvolupament clínic i les proves de concepte de la vacuna actualment en fase més avançada –l'RTS,S–, nous fàrmacs per al tractament d'aquesta malaltia o la utilització de la sulfadoxina–pirimetamina per al tractament preventiu i intermitent (IPTi), el consorci internacional de la qual s'ha coordinat des de Barcelona.

L'arribada del professor Hernando del Portillo i el seu equip des de la Universitat de Sao Paulo, al Brasil, ha permès complementar el nostre grup de recerca en malària amb un dels equips més potents en l'estudi de l'altre gran paràsit de la malària en humans –el *Plasmodium vivax*. Finalment, la posada en marxa del projecte MalERA (Malaria Eradication Research Agenda), constituït per desenvolupar, sota el paraigua de l'Organització Mundial

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 13

de la Salut, una agenda global de recerca enfocada a l'eradicació de la malària, consolida el CRESIB com un actor global en la recerca en aquesta malaltia.

D'altra banda, la incorporació del Dr. Ned Hayes des del Centre de Control i Prevenció de Malalties (*Centres for Disease Control and Prevention*, CDC) d'Atlanta, als Estats Units, ha enriquit la nostra aposta per la salut pública, la vigilància epidemiològica i la recerca de malalties transmeses per vectors. Altres línies de treball importants han estat la consolidació de les nostres recerques sobre les malalties respiratòries agudes i les malalties diarreiques, tant a Moçambic com al Marroc. L'equip del Dr. Joaquim Gascon ha desenvolupat treballs pioners en la descripció de la càrrega oculta de la malaltia de Chagas entre la població immigrant d'origen sud-americà a Catalunya, i ha establert una agenda de recerca en epidemiologia clínica i fisiopatologia que busca millorar les polítiques de salut dirigides a la població immigrant alhora que se salvaguarden la qualitat i la seguretat dels bancs de sang, es prevé la transmissió vertical de la malaltia i es millora l'atenció mèdica dels afectats. Aquest grup ha impulsat a més una creixent i molt satisfactòria col·laboració amb Bolívia i amb els equips de la Universidad Mayor de San Simón de Cochabamba. Finalment, cal destacar el notable augment dels projectes multicèntrics coordinats pel CRESIB, amb el consegüent i significatiu increment de les col·laboracions internacionals. Ara mateix, el Centre manté projectes conjunts amb més de seixanta centres en més de trenta països dels cinc continents.

Des dels seus començaments, el CRESIB ha mantingut el seu compromís amb el desenvolupament i la creació de capacitats de recerca en els països de renda baixa, a vegades a través d'aliances que han permès desenvolupar estratègies i projectes comuns de recerca i de capacitació a llarg termini. Un clar exemple en aquest sentit és el *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça* (CISM), a Moçambic, amb el qual el CRESIB manté l'aliança estratègica permanent més estreta en termes de recerca i formació.

Els centres de recerca els constitueixen les persones i les seves visions. Més enllà de la necessària infraestructura física, el seu veritable tresor és el personal investigador, de suport i d'administració que en forma part. En aquest punt, el CRESIB ha adoptat una clara estratègia d'internacionalització, i actualment aplega persones de més de vint nacionalitats diferents.

El suport i l'estímul del nostre patronat ha estat una clau d'èxit en aquests anys, i ho serà també en el futur. Ens enfrontem a un panorama financer incert, però comptem amb el talent i l'ambició per continuar creixent i cercant l'excel·lència. Tenim un bon planter d'investigadors, i continuarem incorporant-ne d'altres que contribueixin a consolidar la competitivitat internacional del Centre. Adaptarem i reformularem a més el nostre pla estratègic, per tal de recollir-hi les experiències d'aquests anys i de poder donar resposta als nous reptes i a les noves oportunitats. Tenim un excel·lent comitè assessor científic i tècnic extern que ha assumit un paper d'avaluació crítica i de suport al desenvolupament del CRESIB. En definitiva, des de les bases d'un nucli històric, els primers anys han estat de treball i de resultats. Queda molt per fer, però disposem dels ingredients necessaris per consolidar a Barcelona un nucli d'excel·lència en l'estudi i el coneixement per a l'acció en salut global, i mirem el futur amb optimisme.

Pedro L. Alonso
Director

Núria Casamitjana
Directora Tècnica

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 14

ÒRGANS DE GOVERN

1. PATRONAT

Presidenta

Marina Geli Fàbrega
Consellera del Departament de Salut
Generalitat de Catalunya

Vicepresident primer

Joan Manuel del Pozo Àlvarez (juliol 2006 – gener 2007)
Conseller del Departament d'Educació i Universitats
Generalitat de Catalunya

Josep Huguet Biosca (des del 2007)
Conseller d'Innovació, Universitats i Empresa
Generalitat de Catalunya

Vicepresident segon

Màrius Rubiralta Alcañiz (juliol 2006 - juliol 2008)
Rector
Universitat de Barcelona

Josep Samitier Martí (des del juliol del 2008)
Rector
Universitat de Barcelona

Vicepresident tercer

Joan Rodés Teixidor
Director General
Hospital Clínic de Barcelona

Xavier Testar Ymbert (juliol – desembre del 2006)

Xavier Hernández Cardona (gener - abril del 2007)

Ramon Moreno Amich (des de l'abril del 2007)
President
Junta de Govern del Consorci IDIBAPS
Director General de Recerca
Generalitat de Catalunya

Patrons designats

Antoni Plasència Taradach
Director General de Salut Pública
Departament de Salut
Generalitat de Catalunya

Joaquim Prats Cuevas (juliol 2006 - març 2007)
Secretari General d'Universitats
Departament d'Educació i Universitats
Generalitat de Catalunya

Blanca Palmada Fèlez (març 2007 – desembre 2007)
Comissionada per a Universitats i Recerca
Departament d'Innovació, Universitats i Empresa
Generalitat de Catalunya

Patrons associats

Sr. Pere Mir
President
Fundació CELLEX

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

2. JUNTA DE GOVERN

President

Antoni Plasència Taradach
Director General de Salut Pública
Departament de Salut
Generalitat de Catalunya

Membres de la Junta de Govern

Emilià Pola Robles
Director del programa CERCA
Direcció General de Recerca
Departament d'Innovació, Universitats i Empresa
Generalitat de Catalunya

Josep M. Piqué Badia
Director Mèdic
Hospital Clínic de Barcelona

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

Josep Samitier Martí (juliol 2006 - juliol 2008)
Vicerector d'Innovació i Programes Internacionals de Recerca
Universitat de Barcelona

Marçal Pastor Anglada (des del juliol del 2008)
Vicerector de Recerca
Universitat de Barcelona

M. Lluïsa de la Puente Martorell
Directora General de Planificació i Avaluació
Departament de Salut
Generalitat de Catalunya

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 15

Sr. Jordi Segarra
Fundació CELLEX

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

3. COMITÈ ASSESOR CIENTÍFIC I TÈCNIC

El Patronat del CRESIB disposa d'un comitè assessor científic i tècnic (STAC, per la seva sigla en anglès) que està format per investigadors i experts en el camp de la salut internacional, tots ells de reconegut prestigi i externs al Centre.

Les funcions de l'STAC són assessorar el Patronat sobre les activitats científiques del CRESIB, sobre la política de captació de personal científic i sobre l'avaluació dels investigadors i dels projectes de recerca que es duen a terme al Centre.

Membres del Comitè Assessor Científic i Tècnic

Dr. José Alcamí
Cap d'Unitat de Immunopatologia del Sida
Centro Nacional de Microbiología
Instituto de Salud Carlos III
Madrid

Dr. Manuel Corachán
Excap del Servei de Medicina Tropical
Hospital Clínic de Barcelona
Barcelona

Dr. Mariano Esteban
Director
Centro Nacional de Biotecnología
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
Madrid

Dra. 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
Madrid

Dra. Marie-Paule Kieny
Directora
Initiative for Vaccine Research
World Health Organization
Ginebra (Suïssa)

Dr. Vicente Larraga
Director
Centro de Investigaciones Biológicas
Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
Madrid

Prof. Myron M. Levine
Grollman Distinguished Professor i director
Facultat de Medicina
Universitat de Maryland
Center for Vaccine Development
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 Malària)
Organització Mundial de la Salut
Ginebra (Suïssa)

Dra. Regina Rabinovich
Directora de Malalties Infeccioses
Global Health Program
Fundació Bill & Melinda Gates
Seattle (EUA)

Prof. Marcel Tanner
Catedràtic i Director
Swiss Tropical Institute
Basilea (Suïssa)

4. COMITÈ DE DIRECCIÓ

Director
Prof. Dr. Pedro L. Alonso Fernández

Directora Tècnica
Prof. Dra. Núria Casamitjana Badia

Director Econòmic i Financer
Sr. Joan Vives Tomàs

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 16

INFORME DE GESTIÓ

JOAN VIVES
Director Econòmic i Financer

El 12 de juliol del 2006 la Generalitat de Catalunya, la Universitat de Barcelona, l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) i l'Hospital Clínic de Barcelona (HC) van acordar constituir una fundació privada: la Fundació Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona (CRESIB).

El CRESIB es va constituir legalment com a persona jurídica privada, tal com es recull en l'escriptura de constitució, document número 2.090, atorgada davant el notari Pedro-Ángel Casado Martín.

El Centre es regeix per la Llei catalana 5/2001, de 2 de maig, de fundacions privades, i per la resta de normativa aplicable, i especialment pels seus propis Estatuts, que en regulen el funcionament.

El domicili fiscal del CRESIB està situat al carrer Villarroel, 170 (dependències de l'Hospital Clínic) de 08036 Barcelona, i el seu NIF és el G-64334048.

Des de la seva inscripció amb el número 2314, en data de 20 d'abril del 2007, en el Registre de Fundacions de la Generalitat de Catalunya, el CRESIB té personalitat jurídica i plena capacitat d'obrar sense fins lucratius.

L'activitat exercida pel CRESIB al llarg del període 2007-2008 es pot dividir en dues parts ben diferenciades, però relacionades entre si. D'una banda, la que correspon a la posada en funcionament de l'estructura de l'entitat; i, d'altra banda, la relacionada directament amb els projectes de recerca que s'han anat desenvolupant en el transcurs del temps.

Des de la seva creació, el Centre ha rebut, per al seu correcte funcionament, 2.800.000 euros, com a aportació de la Generalitat de Catalunya, a través del Departament d'Innovació, Universitats i Empresa (DIUE) i del Departament de Salut. Les altres entitats patrons han contribuït amb la cessió d'espais i facilitant la participació del seu personal, amb l'objectiu d'ajudar així a consolidar aquesta institució.

D'altra banda, des de la seva creació, el Centre ha incorporat entre d'altres un professor ICREA i dos investigadors amb finançament dels programes Ramón y Cajal i Beatriu de Pinoso.

La consolidació de l'estructura científica de l'entitat ha anat acompanyada, com no podia ser d'altra manera, d'un procés de consolidació de la part administrativa i de gestió de projectes. A aquest efecte, s'ha establert un conveni amb la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, en virtut del qual s'encarrega a aquesta institució el servei de suport a la Direcció Econòmica i Financera del CRESIB.

La resta de recursos, més enllà dels mencionats anteriorment per al seu funcionament, han estat recursos competitius aconseguits pels investigadors del Centre.

Els comptes del CRESIB han estat auditats per l'empresa Faura Cases Auditors Consultors, que ha expressat una opinió favorable pel fet que els comptes reflecteixen fidelment el patrimoni i la situació financera del Centre.

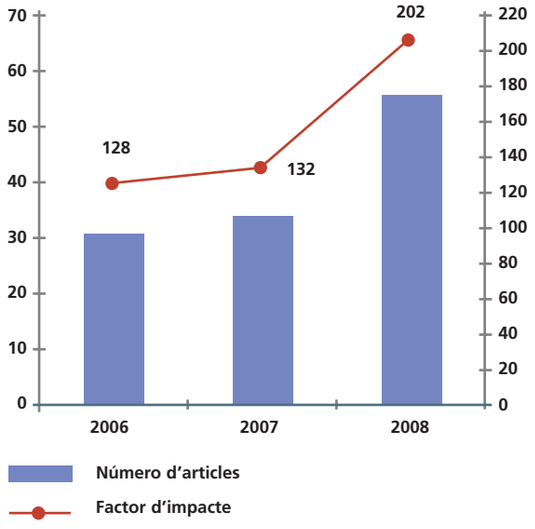
En els pròxims quatre anys el CRESIB afronta el repte de consolidar la seva posició de lideratge en la recerca biomèdica en salut internacional i d'assegurar un creixement harmònic a partir del desenvolupament de capacitats, procediments i eines de gestió crítics per potenciar la recerca i assegurar la consolidació d'un entorn físic i organitzatiu d'excel·lència.

JOAN VIVES
Director Econòmic i Financer

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 17

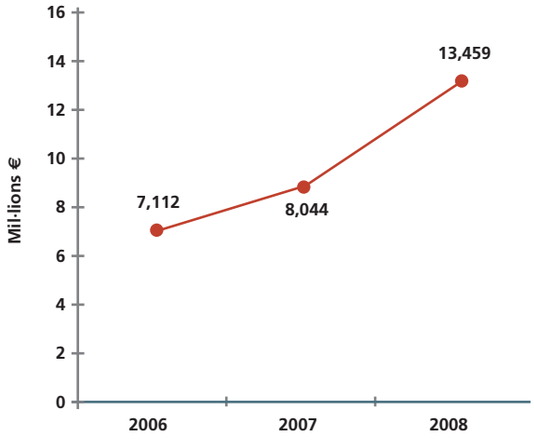
ESTADÍSTIQUES

Publicacions del CRESIB



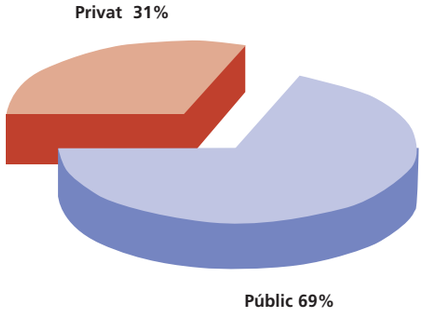
Nombre d'articles publicats per investigadors del CRESIB i el seu factor d'impacte des del 2006 fins al 2008.

Finançament de la recerca



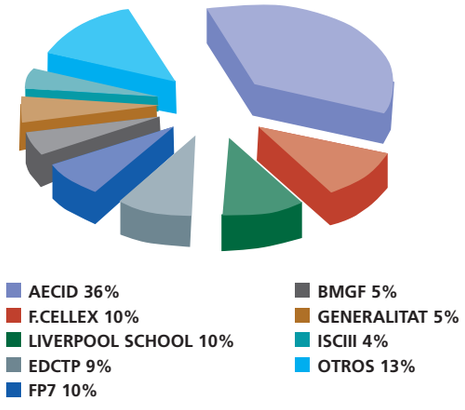
Finançament del CRESIB des del 2006 fins al 2008. El Centre es finança a través de fons destinats a la recerca en salut internacional (fons competitius i d'estructura) que es concedeixen al mateix CRESIB i a les seves entitats fundadores (Hospital Clínic, IDIBAPS i Universitat de Barcelona), així com a la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (FCRB), en qualitat d'entitat gestora d'aquests fons.

Finançament públic i privat



Gràfic comparatiu del finançament públic i privat que ha rebut el CRESIB en el període 2007-2008

Finançadors



Relació dels principals finançadors del CRESIB en el període 2007-2008. L'espectre de finançadors que aposten per l'activitat del Centre és ampli, i està representat per institucions tant de caràcter públic com de caràcter privat. Entre les institucions públiques el major pes correspon a l'Agència Espanyola de Cooperació Internacional per al Desenvolupament (AECID), i entre les institucions privades destaca la Fundació Bill & Melinda Gates.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 18

EL CRESIB EN LES NOTÍCIES

2007

I CONFERÈNCIA JOSEPH MASDEVALL: "NOVES FRONTERES EN SALUT GLOBAL", ORGANITZADA PEL CRESIB

D'esquerra a dreta: Regina Rabinovich, Pedro L. Alonso, Màrius Rubiralta, Antoni Plasència i Marcel Tanner durant l'acte de clausura de la conferència.

Al gener del 2007 el CRESIB va celebrar a Barcelona la seva I Conferència: "Noves Fronteres en Salut Global", la qual porta el nom de Joseph de Masdevall en honor al gran epidemiòleg català del segle XVIII, l'activitat del qual el va portar a resoldre amb èxit diverses epidèmies de paludisme a Espanya.

A aquesta reunió, celebrada a Barcelona, van assistir-hi personalitats acadèmiques i institucionals nacionals, així com experts científics internacionals i un gran nombre d'assistents. Entre els ponents figuraven: Marcel Tanner, del *Swiss Tropical Institute* (Suïssa); Maria Freire, de *Global Alliance for TB Drug Development* (Estats Units); Myron Levine, del *Centre for Vaccine Development de la University of Maryland School of Medicine* (Estats Units); Regina Rabinovich, de la Fundació Bill & Melinda Gates (Estats Units), i David Mabey, de la *London School of Hygiene & Tropical Medicine* (Regne Unit). En l'acte de clausura van intervenir-hi, a més del Dr. Pedro L. Alonso, Màrius Rubiralta (Universitat de Barcelona) i Antoni Plasència (Generalitat de Catalunya).

EL CRESIB ORGANITZA EL III TALLER DE LA MALALTIA DE CHAGAS IMPORTADA

Al febrer del 2007, i en el marc del programa de formació impulsat pel CRESIB, l'investigador i especialista en malaltia de Chagas Joaquim Gascon (CRESIB, Hospital Clínic Universitat de Barcelona) va organitzar el III Taller sobre la Malaltia de Chagas Importada: "Transmissió vertical, Chagas pediàtric i forma crònica digestiva". El taller va comptar amb la participació d'investigadors internacionals experts, entre els quals hi havia Jean Jannin (OMS), Faustino Torrico (Universidad Mayor de San Simón de Bolívia) i Joffre Rezende (Institut de Gastroenterologia de la Goiania, Universitat Federal de Goiás), entre d'altres.

Faustino Torrico, a l'esquerra, amb Joaquim Gascon, a l'acabament del III Taller de Chagas.

Els temes centrals d'aquest taller són especialment rellevants, perquè el principal mecanisme de transmissió de la malaltia en països no endèmics, amb un elevat percentatge de població immigrant procedent de zones de risc, és precisament la transmissió de mares a fills durant la gestació, o en el moment del part. Amb aquest taller el CRESIB pretén contribuir a la formació dels professionals sanitaris per al correcte diagnòstic i tractament d'una malaltia que fins fa no tant de temps era aliena al nostre entorn.

EL CRESIB IMPULSA LA RECERCA EN MALÀRIA PER *PLASMODIUM VIVAX* AMB LA CREACIÓ D'UN CONSORCI INTERNACIONAL

D'esquerra a dreta: Hernando A. del Portillo, Pedro L. Alonso i Núria Casamitjana, investigador ICREA-CRESIB, director i directora tècnica del CRESIB, respectivament, durant la roda de premsa realitzada el 17 de juliol del 2007.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 19

L'aposta del CRESIB per la recerca en malària per *Plasmodium vivax*, paràsit causant de més de setanta milions de casos de malària en el món cada any, es va veure reflectida en la creació d'un consorci internacional en P. vivax, desenvolupat en coordinació amb els centres i investigadors internacionals més rellevants en aquest àmbit. La finalitat d'aquest consorci és contribuir al millor coneixement i caracterització de la malària per *P. vivax*, així com fomentar i accelerar el desenvolupament de noves eines de control, posant un èmfasi especial en les vacunes. Amb aquests objectius, el CRESIB desenvolupa una línia de recerca en *P. vivax* sota la direcció d'Hernando A. del Portillo (ICREA *Research Professor*, CRESIB), un dels escassos investigadors experts en biologia molecular i desenvolupament de vacunes contra aquest paràsit.

ES PRESENTEN ELS RESULTATS D'EFICÀCIA I SEGURETAT DE L'ASSAIG CLÍNIC EN FASE II DEL CANDIDAT A VACUNA CONTRA LA MALÀRIA EN INFANTS AFRICANS MENORS D'UN ANY

D'esquerra a dreta: els investigadors John Aponte (CRESIB), Esperanza Sevene (*Universidade Eduardo Mondlane de Moçambic)* i Eusebio Macete (CISM), participants en l'estudi, van presentar els resultats obtinguts durant la roda de premsa realitzada amb aquest motiu.

El 27 de juliol del 2007 es van presentar per primera vegada els resultats del bon perfil de seguretat i tolerabilitat del candidat a vacuna contra la malària (RTS,S) en 214 nadons africans d'entre 10 i 18 setmanes d'edat. Aquests resultats es confirmarien tres mesos més tard amb la publicació d'aquest assaig clínic a la revista *The Lancet*.

L'RTS,S va reduir en un 65% les noves infeccions per malària en els nadons participants en l'estudi (després de tres mesos d'haver rebut el tractament de tres dosis), i va reduir els episodis de malària clínica en un 35% (sis mesos després de la primera dosi administrada), alhora que va mostrar un perfil de seguretat semblant al de les vacunes habituals. Segons va declarar Pedro L. Alonso, director del CRESIB, "aquests resultats sense precedents enforteixen la visió que aquesta vacuna podria contribuir a reduir la càrrega intolerable de la malaltia i de les morts per malària".

ANUNCI DE LA POSADA EN MARXA DE L'ASSAIG EN FASE III AMB EL CANDIDAT A VACUNA DE LA MALÀRIA RTS,S

D'esquerra a dreta: els investigadors Inácio Mandomando (CISM), Pedro L. Alonso (CRESIB), Betuel Sigauque (CISM), Maria Nélia Manaca (CISM), Clara Menéndez (CRESIB) i Esperanza Sevene (*Universidade Eduardo Mondlane de Moçambic*), en el moment d'anunciar la posada en marxa de l'assaig clínic en fase III amb l'RTS,S a l'Hospital Clínic.

Després dels positius resultats obtinguts amb el candidat a vacuna de la malària en l'assaig clínic en fase II, el CRESIB, a través del seu director, Pedro L. Alonso, i juntament amb alguns investigadors del *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça* (CISM, Moçambic) confirmaven, a l'octubre del 2007, la posada en marxa de l'assaig en fase III amb aquesta vacuna, desenvolupada pel laboratori GlaxoSmithKline. Es tracta d'un estudi a gran escala que començaria el 2008 i en el qual participaran 16.000 infants africans i onze centres de recerca de set països de l'Àfrica. Si aquest estudi confirma els resultats obtinguts prèviament per l'equip del Dr. Alonso, la vacuna estaria preparada per a la sol·licitud de registre i la seva posterior comercialització.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 20

2008

EL CRESIB ORGANITZA EL IV TALLER DE CHAGAS I LA REUNIÓ INTERNACIONAL DE LA XARXA DE TREBALL SOBRE CHAGAS DE L'OMS

Joaquim Gascon (a l'esquerra) xerrant amb Elisa Sicuri, investigadora del CRESIB.

Del 4 al 6 de febrer del 2008, arrencava a Barcelona, amb els doctors Joaquim Gascon (CRESIB, HC-UB) i Jean Jennin (OMS) al capdavant, el IV Taller de la Malaltia de Chagas: "Tractament i Transmissió Vertical", seguit d'una reunió de consens basada en l'intercanvi d'informació derivada d'aquest taller. Tot seguit va tenir lloc una trobada de la xarxa de treball sobre Chagas de l'OMS: "Second Meeting for a Chagas disease initiative in non endemic countries", per donar a conèixer la malaltia de Chagas i el seu correcte maneig en països on aquesta patologia no és endèmica.

El resultat final de les anteriors reunions es va materialitzar en l'elaboració d'un document de consens sobre el maneig del Chagas digestiu que es publicarà el 2009 a *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, revista oficial de la Societat Espanyola que porta el seu nom, així com a la revista *Gastroenterología y Hepatología*.

EL CRESIB ORGANITZA, JUNTAMENT AMB GAVI ALLIANCE I LA CAIXA, EL SIMPOSI INTERNACIONAL "*ADVANCING IMMUNIZATION IN DEVELOPING COUNTRIES: NEW HORIZONS IN CHILDREN'S HEALTH*"

El CRESIB, juntament amb el Fons de l'Aliança Global de Vacunes i Immunització (GAVI Alliance) i l'Obra Social de "la Caixa", va organitzar el passat dia 24 d'abril del 2008 a Barcelona el simposi "Avançant en la immunització en països en desenvolupament: Nous horitzons en la salut infantil", en el qual es van donar cita científics, investigadors, polítics i finançadors nacionals i internacionals de primer nivell. En aquest fòrum es van exposar els progressos aconseguits fins al moment en la immunització infantil, així com els avenços en recerca d'avantguarda per combatre les malalties causants de mort en aquesta població. A més, es van analitzar i debatre les opcions per superar les barreres financeres, logístiques i tècniques que dificulten el camí cap a la reducció de la mortalitat en els infants que viuen en països en desenvolupament.

D'esquerra a dreta: Graça Machel (GAVI Alliance), S.A.R. la infanta Cristina; el ministre de Sanitat, Bernat Sòria; la consellera de Salut de la Generalitat, Marina Geli, i Pedro L. Alonso, director del CRESIB, en l'acte de clausura del Simposi.

INVESTIDURA COM A DOCTORA HONORIS CAUSA DE GRAÇA MACHEL PER LA UNIVERSITAT DE BARCELONA

D'esquerra a dreta: Eusebio Macete (CISM), S.A.R. la infanta Cristina, Graça Machel i Magda Robert (GAVI Alliance), Betuel Sigaúque (CISM) i Pedro L. Alonso (CRESIB), durant l'acte d'investidura de la Sra. Machel

El passat 4 d'abril del 2008, i gràcies a l'impuls del CRESIB (Hospital Clínic - Universitat de Barcelona), la Sra. Graça Machel, presidenta de GAVI Alliance, entitat defensora dels drets de les dones i dels infants, i premi Príncep d'Astúries de Cooperació Internacional el 1998, va ser investida doctora honoris causa per la Universitat de Barcelona (UB). D'aquesta manera, el CRESIB ha volgut

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 21

contribuir al reconeixement de l'extensa labor d'una figura àmpliament coneguda per la seva dedicació a l'educació en el seu país, Moçambic, pel seu lideratge per atraure l'atenció internacional cap a la problemàtica de la dona i dels infants en els països destrossats per la guerra, i per la seva contribució en la construcció d'una societat civil moçambiquesa forta. La Sra. Machel és una defensora de l'educació i dels drets de la dona i dels infants no sols a Moçambic i a l'Àfrica, sinó també en la resta del món.

CONSTITUCIÓ DE LA FUNDACIÓ MANHIÇA, A MOÇAMBIC, AMB L'IMPULS DEL CRESIB

En primer pla Graça Machel, en la mesa presidencial d'esquerra a dreta: Màrius Rubiralta (rector de la Universitat de Barcelona), Juan Manuel Molina Lamothe (ambaixador d'Espanya a Moçambic), Aida Libombo (viceministra de Sanitat, Moçambic), Pascoal Mocumbi (president de la Fundació Manhiça) i Joao de Carvalho Fumane (director de l'Institut Nacional de Salut de Moçambic), durant l'acte de signatura d'escriptura pública de la constitució de la Fundació Manhiça a Maputo, Moçambic.

El 25 de febrer del 2008 es va constituir a Moçambic la Fundació Manhiça, els membres fundadors de la qual són: l'Estat de Moçambic, representat pel Ministeri de Salut; el regne d'Espanya, representat pel Ministeri d'Afers Exteriors – Agència Espanyola de Cooperació Internacional per al Desenvolupament (AECID); l'Institut Nacional de Salut de Moçambic; la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (Hospital Clínic de Barcelona – Universitat de Barcelona) i el Dr. Pascoal Mocumbi, membre fundador honorari. La creació d'aquesta fundació representa un pas més en la col·laboració que mantenen els governs d'Espanya i Moçambic en l'àmbit de la recerca en salut, una col·laboració que es va iniciar l'any 1980 i es va consolidar el 1996 amb la creació del Centre de Recerca en Salut de Manhiça (CISM), com un instrument fonamental per contribuir a la solució dels problemes de salut pública prioritaris a Moçambic.

EL CISM REP EL PREMI PRÍNCEP D'ASTÚRIES DE COOPERACIÓ INTERNACIONAL

Acte de lliurament del premi Príncep d'Astúries als representants dels centres guardonats. D'esquerra a dreta i per parelles: *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça* (Moçambic), *Ikafara Health Institute* (Tanzània), *Malaria Research & Training Center* (Mali) i *Kintampo Health Research Center* (Ghana).

El 24 d'octubre del 2008 el *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça* (CISM) de Moçambic, vinculat al CRESIB i codirigit pels doctors Pedro L. Alonso i Clara Menéndez, va ser un dels quatre centres de recerca africans que van rebre el premi de la Fundació Príncep d'Astúries, en la categoria de cooperació internacional. Amb aquest guardó la Fundació va voler reconèixer la important tasca d'aquests centres i dels seus investigadors en la lluita contra la malària a través de la recerca, l'assistència mèdica i la docència.

PROJECTE DE COL·LABORACIÓ AMB EL MINISTERI DE SALUT DEL REGNE DEL MARROC PER A LA POSADA EN MARXA DE L'ESPECIALITZACIÓ EN EPIDEMIOLOGIA DE SALUT PÚBLICA

Aquest projecte, impulsat per la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (FCPRB) i l'Institut Nacional d'Administració Sanitària (INAS) del Marroc i finançat per l'Obra Social de "la Caixa", té com a objectiu prioritari consolidar una oferta acadèmica sostenible i de qualitat en l'INAS en l'àmbit de l'epidemiologia i la salut pública, reforçant al mateix temps les capacitats de vigilància epidemiològica del Ministeri de Salut. Els referents acadèmics d'aquesta formació són la Universitat de Barcelona (UB), la Universitat Pompeu Fabra (UPF), el CRESIB i l'INAS.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 22

La posada en marxa d'aquest programa de formació en epidemiologia de salut pública en l'INAS va permetre, en la seva primera edició, l'especialització de 27 professionals del sistema nacional de salut que exerceixen funcions de vigilància epidemiològica en els Observatoris Regionals de Salut distribuïts en diferents zones del Marroc. La segona edició d'aquest programa es va inaugurar a l'octubre del 2008.

D'esquerra a dreta: Enric Grau (FCRB), Luis Planas (ambaixador d'Espanya a Rabat), Yasmina Baddou (ministra de Sanitat del Regne del Marroc), Marina Geli (consellera de Salut de la Generalitat de Catalunya), Núria Casamitjana (directora tècnica del CRESIB) i Raimón Belenes (director de l'Hospital Clínic de Barcelona), en l'acte de presentació del conveni entre l'FCRB, l'AECID i el Ministeri de Salut del Marroc.

INVESTIGADORS DEL CRESIB PARTICIPEN EN LA SEQÜENCIACIÓ COMPLETA DEL GENOMA DEL *PLASMODIUM VIVAX* PUBLICADA A NATURE

Hernando A. del Portillo i Carmen Fernández-Becerra, durant la roda de premsa organitzada el dia de la publicació de la seva recerca.

El passat 9 d'octubre els doctors Del Portillo i Fernández-Becerra, autors de l'únic centre espanyol participant en l'estudi, el CRESIB, anunciaven la publicació de la seqüenciació completa del genoma del *Plasmodium vivax* en la prestigiosa revista Nature. Aquests investigadors han liderat els esforços per conèixer i combatre el *P. vivax* durant molts anys, primer des del Brasil i ara des del CRESIB. La seva experiència en l'estudi de la virulència del *P. vivax* els ha permès validar i analitzar les dades obtingudes en la seqüenciació duta a terme per T*he Institute for Genomic Research* (TIGR, Estats Units), i han estat pioners en aquest camp en descobrir la primera família de gens de virulència d'aquest paràsit (Nature, 2001).

L'anàlisi del genoma del P. vivax, molt més semblant al del *P. falciparum* del que s'esperava, ha mostrat que aquest paràsit podria tenir mecanismes alternatius d'infecció dels eritròcits, cèl·lules de la sang humana en què s'alberga i multiplica durant el seu complex cicle vital. Aquestes vies alternatives d'infecció no s'havien observat en recerques precedents, i ara es coneixen les particularitats genètiques perquè això succeeixi.

LA FUNDACIÓ RAMÓN ARECES FINANÇA AMB UN MILIÓ D'EUROS UNA LÍNIA DE RECERCA EN IMMUNOPATOLOGIA DE LA MALÀRIA

D'esquerra a dreta: Raimundo Pérez-Hernández y Torra, director de la Fundació Ramón Areces; Marina Geli, consellera de Salut de la Generalitat de Catalunya, i Pedro L. Alonso, director del CRESIB, durant la signatura del conveni a Barcelona.

La Fundació Ramón Areces ha volgut impulsar, amb aquest acord signat a Barcelona el 21 d'octubre del 2008, el Programa d'Immunopatologia de la Malària liderat pel director del CRESIB, el Dr. Pedro L. Alonso. Aquest programa comptarà amb un finançament d'1 milió d'euros i tindrà una durada de quatre anys. Part de la recerca es desenvoluparà en el *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça* (CISM, Moçambic), amb el qual el CRESIB manté una col·laboració estratègica. Aquesta proposta té un component important de formació que inclou una beca predoctoral per a un jove investigador moçambiquès, que s'integrarà en el programa de formació del CISM. El desenvolupament del Programa d'Immunopatologia de la Malària permetrà al CRESIB millorar la comprensió de la malaltia i avançar en el desenvolupament de mesures de control i tractament.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 23

CONSTITUCIÓ I POSADA EN MARXA DE MALERA (*MALARIA ERADICATION RESEARCH AGENDA*)

malERA
Malaria Eradication Research Agenda

nature

www.nature.com/nature Vol 455 | Issue no. 7214 | 9 October 2008

Malaria's watershed

Malaria's moment has come, but success in control, let alone eradication, demands a renewed commitment to basic research.

A Global Malaria Action Plan, announced at the UN Millennium Development Goals Malaria Summit in New York on 25 September, has the ambitious goals of both reducing the malaria burden and eradicating the disease entirely.

Eradication any time soon might seem hopelessly optimistic, given the failure so far to make a serious dent in the number of malaria deaths. But much of the 274-page plan makes good sense. It calls for scaling up the use of existing tools, such as bednets, drugs and spraying, to near universal coverage, and then sustaining this effort for decades. True, this won't come cheaply. Funds for control have already grown from US$250 million annually in 2004 to an estimated US$1.1 billion this year; the plan calls for increasing that to $5 billion annually until at least 2020. Likewise, total spending on malaria-related research has risen from $265 million in 2003 to $422 million in 2007; the plan would see that figure double to between $750 million and $900 million annually until 2018. Whether donors will rise to the challenge is a big question, given current economic woes. Still, it is heartening that at the summit, donors from governments, industry and philanthropic organizations pledged US$3 billion.

Striking the right balance between basic and applied research is also critical. For example, the sequencing in 2002 of the genome of *Plasmodium falciparum*, the main parasite that causes malaria, has stimulated the hunt for new drug and vaccine candidates. This week's issue of *Nature* sees the addition of two more parasite sequences: *P. vivax*, which is less deadly than *P. falciparum*, and *P. knowlesi*, which mainly infects monkeys (pages 751, 757 and 799). These new sequences show how much more there is to learn: more than half of *P. falciparum*'s encoding genes still have no known function.

Basic research is also needed to stay ahead of drug resistance in the parasite and insecticide resistance in mosquitoes, and to get a better understanding of natural infection in humans. One surprise from *P. falciparum*'s genome is evidence that it evades the human immune system mainly by genomic and gene-expression diversity. *Plasmodium* seems to have different metabolic and physiological states, and can reprogram its gene expression. These findings could alter the way researchers think about both drug and vaccine development.

The malaria drug and vaccine pipelines are healthier now than they have been for decades, but they are in urgent need of new candidates and approaches. So it was welcome news when the Bill & Melinda Gates Foundation, already the largest donor in malaria research, announced at the UN summit that it would spend US$168 million to develop next-generation malaria vaccines. Moreover, this initiative will include early-stage laboratory research — most of the Gates Foundation's funding has so far focused on translational and clinical research.

"The malaria drug and vaccine pipelines are healthier now than they have been for decades."

Many scientists would like to see the foundation fund even more basic research, but this cannot be the foundation's responsibility alone. Its support of translational work has rejuvenated the field over the past decade, and has helped get tools into the field. In the process, the malaria research community has become excessively and undesirably dependent on this one entity. Other research organizations would do well to step up to the plate and match the Gates Foundation's spending with their own basic-research funds. That would also go some way to addressing what scientists say is an unfortunate consequence of the emphasis on translational research: that scientists entering malaria research are less likely to choose basic science.

Any massive increase in research funding means that the malaria community must think about how to coordinate research across funding agencies. It is encouraging that the main research funders and scientists are to sit down as a group — called MalERA — over the next year to thrash out a research agenda for eradication. One lesson of the malaria and human genome projects is that consortia are a key route to delivery, focusing resources wisely, and avoiding duplication and excessive bureaucracy. It is also essential that international research recognizes the maturity of the malaria research community in the poorer countries where the disease is endemic — they should be on board as equals and not, as is too often the case, afterthoughts. ■

Informació de la constitució del grup MalERA publicada a la revista Nature (09-10-2008).

A l'octubre del 2008 es va posar en marxa el projecte MalERA (http://malera.tropika.net), un procés consultiu entre les comunitats acadèmica i de recerca l'objectiu del qual és identificar les llacunes en el coneixement i les noves eines necessàries per eradicar la malària. El propòsit general d'aquesta iniciativa és desenvolupar una agenda de recerca i desenvolupament (R+D) multidisciplinària centrada en l'eradicació de la malària. L'objectiu de MalERA no és dictar les activitats d'organitzacions particulars, sinó assolir un consens entre les institucions de recerca i els seus patrocinadors sobre la direcció que hauria de prendre l'R+D present i futura relacionada amb la malària, tenint com a objectiu últim la seva eradicació.

El Dr. Alonso, director del CRESIB, és el responsable del Comitè Directiu de MalERA, el secretariat del qual té com a seu el CRESIB. MalERA ha estat presentada al Consell Directiu de la *Roll Back Malaria Partnership* (RBM) i compta amb el seu suport.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 24

PROGRAMES DE RECERCA

- MALÀRIA
- VIH/SIDA
- INFECCIONS RESPIRATÒRIES AGUDES
- MALALTIES DIARREIQUES
- MALALTIA DE CHAGAS
- ALTRES PROGRAMES DE RECERCA

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 25

MALÀRIA

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 26

1. MALÀRIA

La malària és una malaltia transmissible que impacta negativament sobre la salut i l'economia de les poblacions que la pateixen, fins al punt que està considerada un dels principals obstacles per al desenvolupament i el creixement econòmic dels països on és endèmica.

Actualment són més de vuitanta els països que estan exposats a aquesta malaltia. En aquests països hi viu més del quaranta per cent de la població mundial, i el seu elevat creixement demogràfic ha provocat que actualment hi hagi més persones susceptibles d'emmalaltir i de morir de malària que mai abans. En aquests països, la majoria dels quals es troben en vies de desenvolupament, la malària causa cada any de 300 a 500 milions de casos clínics, i es cobra més d'un milió de vides, principalment infants menors de cinc anys i dones embarassades de l'Àfrica subsahariana.

La recerca bàsica en malària que desenvolupa el CRESIB engloba l'estudi dels agents causants de la malaltia, paràsits del gènere *Plasmodium*, fonamentalment de les espècies *P. falciparum* i *P. vivax*, i comprèn, entre altres aspectes, els mecanismes patogènics i immunològics i el descobriment d'antígens per al desenvolupament de vacunes.

D'altra banda, els estudis epidemiològics que realitza el Centre comprenen la descripció de la presentació clínico-epidemiològica de la malària i l'avaluació de nous tractaments antimalàrics, així com altres mesures de control, com ara vacunes, xarxes mosquiteres impregnades d'insecticida i tractament preventiu intermitent en lactants i dones embarassades. També es treballa sobre aspectes antropològics i econòmics relacionats amb les intervencions sanitàries, incloent-hi la seva acceptabilitat i cost-efectivitat.

Research Professors
Pedro L. Alonso, Clara Menéndez, Hernando A. del Portillo, Robert Pool, Joaquim Gascon, Jaume Ordi
Associate Research Professors
John Aponte, Marjolein Gysels
Assistant Research Professors
Alfredo Mayor, Carlota Dobaño, Carmen Fernández-Becerra
Post-Doctoral Fellows
Anna Rosanas, Tamara Berthoud, Lorena Martín, Arantza Meñaca, Ruth Aguilar, Elisa Sicuri, Edmilson Rui
Medical Research Fellows
Caterina Guinovart, Quique Bassat, Raquel González, Azucena Bardají, Montse Renom, Cinta Moraleda, Sarah Lafuente, Cleofé Romagosa, María Jesús Pinazo, Arnoldo Barbosa
Research Assistants
Joseph Campo, Lianne Straus, Christopher Pell, Mauricio Humberto Rodríguez
Training Fellows
Jahit Sacarlal, Betuel Sigaúque, Eusébio Macete, Pedro Aide, Inacio Mandomando, Diana Quelhas, Maria Nelia Manaca, Augusto Nhabomba, Sonia Machevo
PhD Students
Eduard Rovira, Elisa Serra, Mireia Ferrer, María Bernabeu
Biostatisticians
Llorenç Quintó, Sergi Sanz, Santiago Pérez-Hoyos, Edgar Ayala
Laboratory Technicians
Diana Barrios, Pau Cisteró, Pep Astola, Alfons Jiménez
Project Managers
Maria Oziemkovska, Andrea Egan, Janifer Quick, Sònia Tomàs
Project Assistants
Montserrat Pi, Yolanda Antín, Patricia García

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 27

1.1. EL CONSORCI *PLASMODIUM VIVAX*

Durant molt de temps la recerca en *Plasmodium vivax* s'ha relegat a un segon pla i ha estat en gran mesura oblidada, malgrat que aquesta espècie és responsable de entre 80 i 300 milions de casos clínics de malària que es registren cada any, de manifestacions greus de la malaltia (incloent-hi la mort) i d'una important càrrega socioeconòmica en els països on és endèmica.

El Consorci *Plasmodium vivax*, creat el 2006, és un programa de quatre anys de durada finançat per la Fundació Cellex i liderat pels investigadors del CRESIB Hernando A. del Portillo i Pedro L. Alonso. El Consorci aplega centres de recerca de Colòmbia, el Brasil, l'Índia i Papua Nova Guinea, que són a més països representatius de les principals regions endèmiques de malària per *P. vivax*.

El principal objectiu del Consorci és aprofundir en el coneixement i la caracterització de la malària per *P. vivax*, i promoure i accelerar el desenvolupament de noves eines de control enfront de la malaltia, a través dels projectes de recerca següents:

Descobriment d'antígens per al desenvolupament de vacunes:

- PAPER DE LES PROTEÏNES VIR
- PAPER DE LA MELSA EN L'EXPRESSIÓ DELS GENS DE *PLASMODIUM VIVAX*
- ESTUDIS FUNCIONALS I ESTRUCTURALS DE LA MELSA EN MALÀRIES NO LETALS I QUE INFECTEN PREDOMINANTMENT RETICULÒCITS

- RESPOSTES IMMUNOLÒGIQUES CORRELACIONDES AMB PROTECCIÓ CLÍNICA A PAPUA NOVA GUINEA

Caracterització de la malària greu per *Plasmodium vivax*:

- CARACTERITZACIÓ CLÍNICA DE LA MALÀRIA GREU PER *PLASMODIUM VIVAX* A BIKANER (ÍNDIA) I MANAUS (BRASIL)
- STUDIS MOLECULARS DE MALÀRIA GREU PER *PLASMODIUM VIVAX*

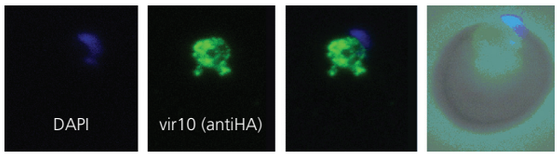
- DESCRIPCIÓ DE L'EPIDEMIOLOGIA DE LA MALÀRIA A CAREIRO (AMAZONES, BRASIL)

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 28

Descobriment d'antígens per al desenvolupament de vacunes

PAPER DE LES PROTEÏNES VIR

Fa set anys, el grup de recerca liderat pels doctors Fernández-Becerra i del Portillo va identificar i caracteritzar la primera família multigènica subtelomèrica en *Plasmodium vivax* denominada Vir ("*P. vivax* variant genes"). A través de diferents treballs s'ha aprofundit en l'estudi d'aquesta família multigènica, incloent-hi la recent identificació del repertori complet de gens Vir en el genoma de la soca Salvador I de *P. vivax*.



Anàlisi per microscòpia de fluorescència de la línia transgènica pARL1-3HA-vir10.

Vir és la major família multigènica de malàries humanes mai descrita, i correspon a prop del 5% del genoma codificant de *P. vivax*. Inicialment es va pensar que la funció d'aquesta superfamília era la variació antigènica, però estudis recents indiquen que la seva funció principal no és aquesta, tot i que se'n desconeix la funció biològica.

Els paràsits de la malària han desenvolupat sofisticats mecanismes per exportar proteïnes dins els eritròcits i poder així arribar a diferents compartiments subcel·lulars. A través de dues anàlisis computacionals diferents de seqüències de proteïnes exportades de *P. falciparum* es va detectar l'existència d'un *motiu* (patró recurrent comú en una sèrie de seqüències relacionades) anomenat PEXEL/HT (*Plasmodium export element/host targeting signal*) que sembla que és un senyal per transportar proteïnes malàriques a la superfície dels eritròcits infectats. L'anàlisi del repertori complet de seqüències de gens vir de la soca Salvador I va mostrar que únicament 171 gens vir contenen els dominis transmembrana (TM) previstos, i que només quatre gens vir, tots ells pertanyents a la subfamília D, tenen el motiu exacte PEXEL/HT, mentre que 160 proteïnes Vir tenen un motiu de tipus PEXEL.

A partir de sang de pacients infectats amb *P. vivax* es va fer una anàlisi *in silico* de les seqüències d'aminoàcids obtingudes en amplificar les diferents subfamílies Vir de material genètic del paràsit. D'aquesta manera es va observar que la subfamília A està relacionada amb la família multigènica subtelomèrica SURFIN de *P. falciparum*, i que la subfamília Vir D conté dominis 2TM semblants als de la família multigènica Pfmc-2tTM. Les proteïnes SURFIN estan localitzades a la superfície dels merozoïts i dels eritròcits infectats, mentre que les proteïnes Pfmc-2TM estan localitzades en les esquerdes de Maurer.

Les dades anteriors en el seu conjunt indiquen que les proteïnes Vir poden tenir localitzacions subcel·lulars diferents de la superfície de membrana dels reticulòcits infectats, la qual cosa indicaria que tenen funcions diferents. Malauradament, encara no es disposa d'un sistema de cultiu continu de *P. vivax in vitro* que permeti obtenir prou material per a l'experimentació, per la qual cosa les dades que considerem continuen sent especulatives.

La proposta que s'està desenvolupant actualment com a sistema alternatiu consisteix a explorar la transfecció heteròloga de gens vir en *P. falciparum*, és a dir, a introduir els gens de *P. vivax* en *P. falciparum*. Segons els resultats obtinguts, l'expressió del gen *pvcrt-o* de *P. vivax*, ortòleg de *pfcrt* en *P. falciparum* (dos gens d'espècies diferents que tenen seqüències i localització semblants en el genoma), va demostrar que la proteïna Vir està localitzada, juntament amb *pfcrt*, en el vacúol digestiu, i que la línia transgènica va augmentar-ne la concentració inhibitòria 50 (IC50) a la cloroquina (CQ), indicant així la seva funció en la resistència a aquest antimalàric.

El principal objectiu d'aquest projecte és determinar la funció de les proteïnes Vir a través de la seva expressió en *P. falciparum*. Els objectius específics inclouen: construir línies transgèniques de *P. falciparum* expressant en trans diferents proteïnes Vir, determinar-ne la localització subcel·lular a través de microscòpia confocal làser, establir un cultiu *in vitro* de *P. vivax* a curt termini i validar els resultats obtinguts en transfeccions heteròlogues.

Investigadors principals
Carmen Fernández-Becerra, Hernando A. del Portillo
Coinvestigadors
María Bernabeu, Lorena Martín, Mireia Ferrer, Jaume Ordi
Tècnic de laboratori
Pep Astola

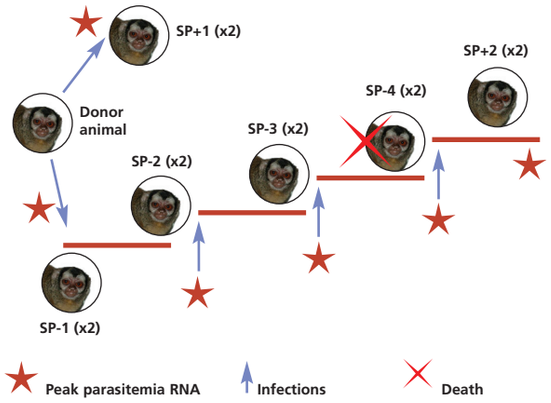
En col·laboració amb:
- Peter H. David. Institut Pasteur, París (França).
- Tobias Spielmann. Tropical Medicine Institute of Hamburg, Hamburg (Alemanya).

Finançador
Fundació Cellex, Barcelona (Espanya).
Durada del projecte
2008 – 2011.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 29

PAPER DE LA MELSA EN L'EXPRESSIÓ DELS GENS DE *PLASMODIUM VIVAX*

La patologia de la malària s'associa amb la capacitat dels glòbuls rojos infectats (GRi) de citoadherir-se en els capil·lars d'òrgans interns i escapar a la destrucció per la melsa. Donat que està àmpliament acceptat que *Plasmodium vivax* no citoadhereix, la qüestió fonamental en la patologia d'aquest tipus de malària humana és conèixer com escapa *P. vivax* a la destrucció per la melsa i estableix infeccions cròniques.



Disseny experimental de la infecció amb *P. vivax* Sal1 de mones *Aotus lemurinus griseimebra* amb melsa (sp+) i sense (sp-).

Les infeccions experimentals de malària en animals als quals se'ls ha reseccionat la melsa (esplenectomitzats) han demostrat el paper fonamental que juga la melsa en l'expressió d'antígens variants implicats en la citoadherència i el segrest. Així, els paràsits de *P. knowlesi* que expressen proteïnes variants en la superfície dels GRi perden ràpidament aquesta expressió, i les capacitats d'aglutinació en sèrum dels GRi, quan es transfereixen a mones *Rhesus* esplenectomitzades, i es recuperen novament quan es tornen a transferir a animals amb la melsa intacta. De forma semblant, les infeccions amb *P. fragile* en mones esplenectomitzades van demostrar que l'expressió de les proteïnes variants en la superfície dels GRi depèn de la presència d'aquest òrgan.

En estudis d'infeccions amb *P. falciparum* en mones *Saimiri* esplenectomitzades es va observar un resultat lleugerament diferent: els GRi van perdre la seva capacitat de citoadherència prèvia si bé va semblar que expressaven un nou grup d'antígens variants. En models de rosegadors també es va demostrar que la capacitat de citoadherència dels GRi associada a antígens variants es perdia en dur a terme infeccions experimentals en ratolins esplenectomitzats. Quan aquests paràsits es van tornar a transferir a ratolins normals, van recuperar novament la seva capacitat de segrest.

En el seu conjunt, aquestes dades demostren la importància de la melsa en l'expressió d'antígens variants associats amb citoadherència. Des del moment en què s'assumeix que *P. vivax* no se citoadhereix, cobra especial rellevància conèixer el paper de la melsa en l'expressió de les proteïnes. A més, des que s'ha publicat i està disponible la seqüència completa del genoma de *P. vivax* (www.tigr.org/tdb/e2k1/pva1/pva1.shtml), aquesta anàlisi d'expressió de gens pot dur-se a terme globalment.

Fins al moment s'han efectuat diverses visites al Centre Internacional de Vacunes de Cali (Colòmbia), on es van realitzar infeccions experimentals amb la soca Salvador I de *P. vivax* en quinze mones *Aotus*, amb melsa i sense. En cadascun d'aquests viatges es van obtenir paràsits de sang perifèrica de totes aquestes infeccions. Posteriorment les mostres es van traslladar al laboratori de malària per *P. vivax* del CRESIB, a Barcelona, on es va extraure l'ARN total d'aquests paràsits, se'n va verificar la integritat i es van utilitzar alíquotes per marcar els ARN amb fluorocroms. Aquests ARN marcats es van utilitzar en hibridacions de microxips que representen el genoma sencer de la soca Salvador I. Ja s'ha iniciat la identificació d'aquells gens l'expressió dels quals depèn de la presència de la melsa, i, d'altra banda, s'està construint un microxip de proteïnes per validar aquests resultats.

La identificació dels gens de *P. vivax* l'expressió dels quals depèn de la presència de la melsa contribuirà a la comprensió de la biologia d'aquest paràsit i a la identificació de nous candidats a vacuna. La meta principal d'aquesta proposta és identificar gens de *P. vivax* l'expressió dels quals sigui dependent de la melsa, en models experimentals de mones *Aotus lemurinus griseimebra* infectats amb la soca Salvador I de *P. vivax*.

Investigadors principals
Carmen Fernández-Becerra, Hernando A. del Portillo
Coinvestigadors
María Bernabeu, Lorena Martín, Mireia Ferrer, Jaume Ordi
Tècnic de laboratori
Pep Astola

En col·laboració amb:
- Sócrates Herrera, Myriam Arévalo Herrera. Centre Internacional de Vacunes de Cali (Colòmbia).
- Ariane Machado Lima, Ricardo Venzio. Universitat de Sao Paulo, Sao Paulo (Brasil).

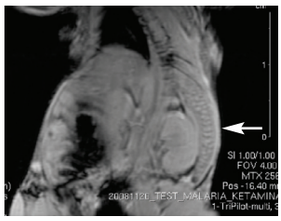
Finançador
Fundació Cellex, Barcelona (Espanya).
Durada del projecte
2007 – 2009.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 30

Descobriment d'antígens per al desenvolupament de vacunes

ESTUDIS FUNCIONALS I ESTRUCTURALS DE LA MELSA EN MALÀRIES NO LETALS I QUE INFECTEN PREDOMINANTMENT RETICULÒCITS

La melsa és un òrgan complex adaptat per a la destrucció selectiva d'eritròcits vells (la deformabilitat dels quals es troba reduïda), de microorganismes infecciosos (que escapen de les barreres epitelials) i de glòbuls rojos envaïts per *Plasmodium*.



Imatge de ressonància magnètica nuclear de ratolí Balb/c. La fletxa indica la melsa

En models de rosegadors amb malària no letal i amb afinitat pel reticulòcit (situació molt pròxima i semblant a la malària causada per *P. vivax*), la circulació "oberta" de la melsa esdevé de manera sobtada i temporalment una circulació "tancada" a causa de la formació de capes sincítiques de fibroblastos que formen barreres físiques, denominades barreres cel·lulars. Aquesta observació indica que les cèl·lules de la barrera de la melsa juguen un paper essencial en la forma en què, durant la malària no letal afí al reticulòcit, es limita la destrucció de reticulòcits infectats, la qual cosa permet que el paràsit estableixi infeccions cròniques. En models de rosegadors amb malària letal amb afinitat pels normòcits no es forma la barrera cel·lular dependent del remodelatge, una situació molt pròxima i semblant a la malària causada per *P. falciparum*.

Basant-nos en aquestes dades, hem avançat una hipòtesi de treball per la qual s'estipula que la melsa de mamífers que experimenten el desenvolupament d'espècies de *Plasmodium* no letals i amb afinitat per reticulòcits és estructuralment remodelada, la qual cosa implica la formació de barreres cel·lulars, i mostra noves funcions que se sap que normalment són realitzades per la medul·la òssia en condicions no patològiques, com l'eritropoesi. Quan això ocorre, els reticulòcits infectats se citoadhereixen al domini luminar d'aquesta barrera cel·lular, amb què s'evita la destrucció total per macròfags. A més, els merozoïts de *P. vivax* alliberats a la melsa durant aquest procés troben nous reticulòcits per a la seva invasió.

Prenent com a base la hipòtesi anterior, s'han utilitzat ratolins Balb/c infectats amb la soca no letal de *P. yoelii* 17XNL amb afinitat pel reticulòcit (semblant a *P. vivax*), i la soca letal de *P. yoelii* 17XL (semblant a *P. falciparum*). Les anàlisis histopatològiques de melses infectades van revelar la retenció de *P. yoelii* 17XNL, prop de tres vegades més gran en comparació amb la de *P. yoelii* 17XL. A més, la imatge en temps real de paràsits transgènics de les soques de *P. yoelii* 17XNL i 17XL expressant la proteïna de fluorescència verda al seu pas per la melsa va mostrar una motilitat reduïda i una manca de direccionalitat en la soca no letal.

La visualització de melses infectades per mitjà de microscòpia electrònica indica que aquests resultats són deguts a la citoadherència. A més, les anàlisis globals de melses infectades van identificar hipotètics marcadors moleculars de barreres de cèl·lules d'origen fibroblàstic, i un d'aquests marcadors va permetre visualitzar, per mitjà de microscòpia confocal làser, una barrera de teixit a la melsa. Finalment, es va trobar una fagocitosi reduïda dels macròfags de la melsa en infeccions amb soques no letals, en comparació amb les soques letals.

En el seu conjunt, totes aquestes dades suggereixen l'existència d'un mecanisme nou d'aclariment o neteja per la melsa en la malària no letal amb afinitat pel reticulòcit, a través de la formació d'una barrera de teixit en aquest òrgan, a la qual s'adhereixen específicament els reticulòcits infectats. En aquesta línia, la identificació de molècules relacionades amb aquesta interacció podria revelar noves dianes per al desenvolupament de vacunes.

Principal Investigators
Carmen Fernández-Becerra, Hernando A. del Portillo
Coinvestigadors
Lorena Martín, Mireia Ferrer, Jaume Ordi
Tècnic de laboratori
Pep Astola

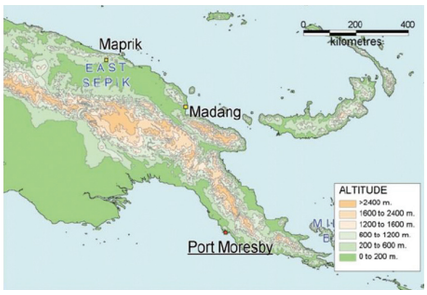
En col·laboració amb:
- James Burn. Drexel School of Medicine, Filadèlfia (Estats Units).
- Volker Heussler. Tropical Medicine Institute of Hamburg, Hamburg (Alemanya).
- Maria Calvo. Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (Espanya).
- Susana Kalko. IDIBAPS – Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (Espanya).
- Anna Planas. Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona (IIBB) - Consell Superior d'Investigacions Científiques, IDIBAPS, Barcelona (Espanya).
- Núria Cortadellas. Universitat de Barcelona, IDIBAPS, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (Espanya).

Finançador
Fundació Cellex, Barcelona (Espanya).
Durada del projecte
2008 – 2011.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 31

RESPOSTES IMMUNOLÒGIQUES CORRELACIONADES AMB PROTECCIÓ CLÍNICA A PAPUA NOVA GUINEA

La seqüenciació completa del genoma de *Plasmodium vivax* ha marcat una nova fita en la recerca enfocada a la cerca de noves dianes per al desenvolupament de vacunes i fàrmacs contra aquest paràsit. De fet, actualment hi ha la possibilitat d'utilitzar metodologies d'alt rendiment per trobar noves dianes entre els aproximadament 5.400 gens d'aquest organisme.



Localització de la zona d'Ilhaita, prop de Maprik, a Papua Nova Guinea, on es desenvolupa un estudi clínico-epidemiològic prospectiu longitudinal del Consorci *P. vivax*.
A la dreta, un dels llocs de recollida de mostres.

L'existència de protecció clínica en malària per *P. vivax* es va comunicar inicialment al Brasil, concretament en una comunitat de la ribera de l'Amazones. Amb posterioritat a aquesta troballa, es van utilitzar dues proteïnes recombinants que representaven la regió N-terminal i C- terminal de l'antigen major de superfície dels merozoïts de *P. vivax* (PvMSP1), per determinar si hi havia alguna associació entre aquesta protecció clínica i la resposta a aquest antigen. Els estudis realitzats més endavant van demostrar que, efectivament, hi ha una associació entre anticossos IgG de la subclasse 3 i la regió aminoterminal de la molècula i menor risc de malària clínica.

Més recentment, un estudi amb sèrum d'infants de Papua Nova Guinea demostrava també una associació entre menor risc d'infecció i anticossos contra la regió II de la *Duffy binding protein*, regió que requereix un plegament específic de la molècula.

Els treballs anteriors, els únics que fins avui han demostrat una associació entre menor risc de malària per *P. vivax* i respostes immunològiques adquirides de manera natural contra molècules específiques del paràsit, reforcen la importància de realitzar estudis prospectius longitudinals en àrees endèmiques i d'utilitzar proteïnes recombinants plegades correctament.

Fins no fa gaire tots els estudis es duien a terme per mitjà de la tècnica d'ELISA; aquesta tècnica, tot i ser considerar el *gold standard* té l'enorme limitació que requereix grans quantitats de sèrum o de plasma, la qual cosa resulta d'especial rellevància quan es treballa amb població infantil. Per aquest motiu, s'han desenvolupat tècniques d'alt rendiment, amb les quals no es requereixen grans quantitats d'antigen, i per tant de sèrum. Entre aquestes tècniques, la denominada *Bioplex* permet analitzar fins a cent antígens diferents amb tan sols 1 o 2 microlitres de sèrum o de plasma.

Durant l'any 2008 es va iniciar aquest projecte de cerca de nous candidats a vacuna contra *P. vivax* explorant correlacions entre respostes immunològiques a centenars d'antígens i el risc de malària clínica. En aquesta recerca s'han traçat una sèrie d'objectius específics, entre els quals s'inclou l'estudi longitudinal d'una població d'infants de Papua Nova Guinea i d'una altra població d'infants del Brasil, així com la recollida de dades clíniques i de mostres de sèrum i de material del paràsit per a la realització d'estudis moleculars per *Bioplex*. Inicialment es produiran antígens considerats avui dia com sòlids candidats a vacuna contra *P. vivax*, com ara MSP1-N, MSP1-19, CSP, AMA1, DBP, i MSP5, si bé l'objectiu final és utilitzar un panell de prop de tres-centes noves proteïnes de *P. vivax*.

Investigador principal
Hernando A. del Portillo
Coinvestigadors
Anna Rosanas, Edmilson Rui, Sergi Sanz, Carmen Fernández-Becerra
Tècnic de laboratori
Pep Astola

En col·laboració amb:
- Marcus V. G. Lacerda. Fundaçao de Medicina Tropical do Amazonas, Manaus (Brasil).
- Chetan Chitnis. International Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Nova Delhi (Índia).
- Ivo Müller. Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goroka (Papua Nova Guinea).
- Takafumi Tsuboi. Ehime University, Matsuyama (Japó).

Finançador
Fundació Cellex, Barcelona (Espanya).
Durada del projecte
2007 – 2011.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 32

CARACTERITZACIÓ DE LA MALÀRIA GREU PER *PLASMODIUM VIVAX*

Investigadors principals
Hernando A. del Portillo, Quique Bassat, Pedro L. Alonso
Coinvestigadors
Caterina Guinovart, Carmen Fernández-Becerra, John Aponte, María Jesús Pinazo, Joaquim Gascon
Gestora de projecte
Sònia Tomàs

Radiografia de pulmó d'una pacient amb malària per *P. vivax* greu a l'Hospital Clínic de Barcelona. Aquest és el primer cas de malària per *P. vivax* greu comunicat a Espanya.

Caracterització de la malària greu per *Plasmodium vivax*

CARACTERITZACIÓ CLÍNICA DE LA MALÀRIA GREU PER *PLASMODIUM VIVAX* A BIKANER (ÍNDIA) I MANAUS (BRASIL)

En els darrers anys el paradigma que considerava el *Plasmodium vivax* com un paràsit causant de quadres clínics benignes ha deixat de considerar-se cert. Tot i que la gran majoria dels episodis clínics causats per aquest paràsit són de poca gravetat, cada vegada hi ha més evidències que demostren que aquest paràsit pot ser responsable de quadres clínics greus o fins i tot letals.

Malgrat el punt anterior, l'OMS no ha establert criteris de malària greu per *P. vivax*, i tampoc no s'ha estudiat la patogènesi de les complicacions clíniques de la forma greu d'aquesta malaltia.

Davant l'escenari anterior, es realitzarà un estudi descriptiu prospectiu 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). A més, s'estimarà la freqüència de les hospitalitzacions per malària per *P. vivax*, la freqüència de pacients amb infecció exclusiva confirmada per *P. vivax* que compleixen criteris de malària greu, i els factors de risc per a ingrés en pacients amb malària per *P. vivax*. També es compararà la presentació clínica en dos continents diferents, però utilitzant un únic protocol.

Fins al moment s'ha completat el protocol d'aquest estudi i s'ha sotmès als comitès ètics corresponents.

Investigadors principals
Quique Bassat, Pedro L. Alonso
Coinvestigadors
Caterina Guinovart, John Aponte, María Jesús Pinazo, Joaquim Gascon
Gestora de projecte
Sònia Tomàs

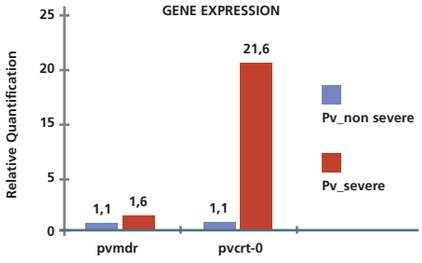
En col·laboració amb:
- K. C. Nayak. Sardar Patel Medical College, Bikaner (Índia).
- Marcus V. G. Lacerda. Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Manaus (Brasil).

Finançador
Fundació Cellex, Barcelona (Espanya).
Durada del projecte
2007 – 2010.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 33

ESTUDIS MOLECULARS DE MALÀRIA GREU PER *PLASMODIUM VIVAX*

Les infeccions clíniques causades per *Plasmodium vivax* s'han associat sempre a símptomes no greus com: febre, mal de cap, fatiga, esgarrifances, dolor muscular i, en particular, paroxismes. No obstant això, recentment s'han anat descrivint, cada vegada en major proporció, símptomes greus associats exclusivament a infeccions per aquest paràsit, entre les quals s'inclouen: fallada renal, icterícia, destret respiratori agut, anèmia, hiperparasitèmia, trombocitopènia, edema pulmonar i ruptura esplènica.



Nivells d'expressió dels gens relacionats amb la resistència a cloroquina pvcrt-o i pvmdr1 en dos pacients amb malària per *P. vivax* moderada i greu.

Tot i que de moment es desconeixen les bases moleculars de les anteriors manifestacions greus de la infecció per *P. vivax*, se sap que els casos de malària greu van començar a produir-se paral·lelament a l'aparició de soques resistents a la cloroquina. De fet, un estudi realitzat recentment a Papua Nova Guinea confirma que en aquesta regió, on s'ha exclòs la cloroquina com a primera línia de tractament, hi ha centenars de casos de malària per *P. vivax* greu. Si bé en aquest estudi no es va demostrar l'associació directa entre la resistència a la cloroquina i la malària per *P. vivax* greu, les dades així ho suggereixen.

Hi ha dues proteïnes relacionades amb la resistència a la cloroquina en *P. falciparum*: PfCRT i PfMDR1. Les dues proteïnes són transportadores de membrana del vacúol digestiu. El present grup de recerca ha caracteritzat els gens que codifiquen proteïnes ortòlogues en *P. vivax* (PvCRT-o i PvMDR1), i ha demostrat que són els nivells d'expressió, i no pas les mutacions, les que han d'estar associades al fenotip de resistència.

L'objectiu específic d'aquest projecte és desenvolupar un programa interdisciplinari de recerca clínica per aconseguir desxifrar les bases moleculars de la malària greu. En particular, es pretén utilitzar tècniques avançades d'expressió gènica per procurar marcadors moleculars de malària per *P. vivax* greu, la qual cosa s'ha desenvolupat amb dos pacients ingressats a l'Hospital Clínic de Barcelona que presentaven episodis de malària per *P. vivax*, amb simptomatologia greu un i moderada l'altre. Tots dos havien viatjat a l'Amazònia brasilera (Manaus) l'any 2007. L'any 2000 uns altres dos pacients amb simptomatologia moderada es van presentar en el Centre de Recerca en Medicina Tropical, també a l'Amazònia brasilera (Rondonia).

Per excloure la possibilitat que els símptomes greus del pacient espanyol fossin deguts a *P. falciparum* es va utilitzar la PCR. A més, per mitjà de la PCR quantitativa en temps real es van comparar els nivells de transcripció dels dos principals transportadors que teòricament estan relacionats amb la resistència a la cloroquina en *P. vivax*: el transportador de la resistència a la cloroquina de *P. vivax* (pvcrt-o) i el transportador de la resistència a múltiples fàrmacs de *P. vivax* (pvmdr 1).

Els resultats obtinguts van demostrar que alguns dels símptomes clínics greus van ser exclusivament deguts a *P. vivax*. El pacient va presentar condicions respiratòries agudes que van requerir-ne l'ingrés a la unitat de vigilància intensiva. El mètode magnètic va mostrar reticulòcits infectats altament purificats en estadis madurs. A més, es va trobar que els paràsits obtinguts del pacient greu tenien fins a 2,9 vegades més alts els nivells de *pvmdr1* i fins a 21,9 vegades els nivells de *pvcrt-o* en comparació amb els nivells d'expressió de paràsits dels altres pacients amb simptomatologia moderada.

Aquest és el primer cas de malària greu associat exclusivament a malària per *P. vivax* a Espanya. A més, els resultats suggereixen que la gravetat clínica podria associar-se a un augment dels nivells d'expressió dels gens del paràsit que semblen estar involucrats en la resistència a la cloroquina. Cal una exploració més profunda del potencial dels nivells d'expressió de *pvmdr1* i particularment de *pvcrt-o* com a marcadors moleculars de malaltia greu en *P. vivax*.

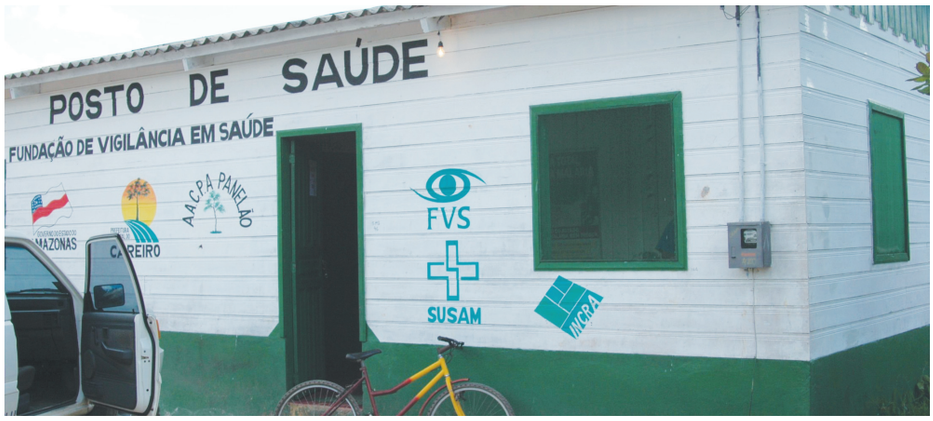
Principal Investigators
Hernando A. del Portillo, Carmen Fernández- Becerra
Coinvestigadors
Caterina Guinovart, John Aponte, María Jesús Pinazo, Joaquim Gascon
Project Manager
Sònia Tomàs

En col·laboració amb:
European Network on Imported Infectious Disease Surveillance, TropNetEurop (Unió Europea).
Finançador
Fundació Cellex, Barcelona (Espanya).
Durada del projecte
2007 – 2011.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 34

DESCRIPCIÓ DE L'EPIDEMIOLOGIA DE LA MALÀRIA A CAREIRO (AMAZONES, BRASIL)

S'està realitzant un estudi descriptiu prospectiu per determinar l'epidemiologia de la malària a Careiro, una àrea endèmica pròxima a Manaus (Brasil).



Centre de salut a Careiro.

Abans de començar aquest estudi es va elaborar un cens de la població de l'àrea (aproximadament 800 habitants), i actualment s'està fent el seguiment dels participants durant divuit mesos, a través de la detecció passiva de casos i de visites de tall transversal cada sis mesos (dues durant l'estació seca i dues durant l'estació plujosa). Les visites inclouen la història clínica, un examen físic i la presa de mostres de sang.

S'estimaran per grup d'edat les prevalences d'infecció per *Plasmodium*, anèmia, esplenomegàlia i deficiència d'antigen *Duffy*, així com les incidències de malària clínica. A més, es realitzarà una descripció de la presentació de malària clínica, l'estacionalitat i l'ús d'eines de control de la malària. També es durà a terme un estudi entomològic per descriure els principals vectors locals relacionats amb la transmissió de la malària i les taxes d'inoculació.

Investigador principal
Pedro L. Alonso
Coinvestigadors
Caterina Guinovart, Quique Bassat, John Aponte, Hernando A. del Portillo
Gestora de Projecte
Sònia Tomàs

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.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 35

1.2. SEVMAL: FENOTIPS ADHESIUS D'ERITRÒCITS INFECTATS PER *PLASMODIUM FALCIPARUM* I LA SEVA CONTRIBUCIÓ A LA MALÀRIA GREU EN INFANTS

La malària greu és una causa important de mortalitat infantil en zones endèmiques de malària. Les manifestacions clíniques són molt variades i inclouen malària cerebral, anèmia greu, postració, destret respiratori, hipoglicèmia i convulsions múltiples.

Investigadora del *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça* arxivant làmines i papers de filtre dels estudis de malària a Moçambic.

Els mecanismes implicats en la patogènesi de la malària greu no són del tot coneguts, si bé es disposa d'evidències que suggereixen que la forma greu de la malaltia està relacionada amb l'adhesió d'eritròcits infectats pel paràsit a cèl·lules endotelials, a eritròcits no infectats (*rosetting*) i a altres eritròcits infectats (autoaglutinació). L'acumulació massiva d'eritròcits infectats sembla responsable de disfuncions en òrgans i teixits que conduirien a formes greus de la malaltia. Aquests mecanismes d'adhesió estan mediatitzats per proteïnes variables del paràsit, i es postula que contribueixen al segrest de paràsits en capil·lars del cervell i altres òrgans vitals. A més, s'han identificat alguns receptors humans que poden mediatitzar aquesta interacció, entre els quals s'inclouen CD36, ICAM1 (molècula d'adhesió intercel·lular) i CSA (condroití sulfat A).

Amb aquest projecte es pretén estudiar el paper de diversos receptors humans en la malària greu; entre els receptors que estem testant destaca el receptor de C1q (gC1qR recentment identificat). Per fer-ho s'han analitzat els fenotips d'adhesió de paràsits aïllats d'infants amb malària greu (n=75) i amb malària no complicada (n=75), reclutats per a aquest estudi a l'Hospital Distrital de Manhiça (Moçambic). A més, s'està caracteritzant la resposta immunològica d'aquests infants enfront de *P. falciparum*.

Els resultats preliminars han posat de manifest que la postració (una de les manifestacions clíniques més comunes entre els subjectes d'estudi) està associada amb la capacitat dels eritròcits infectats d'unir-se a gC1qR (p=0,044), i que l'anèmia greu està associada amb la freqüència de formació de rosetes (p=0,010). Finalment, s'ha observat una associació negativa entre malària greu i unió a CD36 (p=0,040). La identificació dels mecanismes moleculars implicats en la citoadhesió dels eritròcits infectats permetrà el desenvolupament d'estratègies terapèutiques que inhibeixin o reverteixin el segrest i l'obstrucció microcirculatòria, amb què es podrà prevenir i/o tractar la malària greu.

Investigador principal
Alfredo Mayor
Coinvestigador principal
Pedro L. Alonso
Coinvestigadors
Eduard Rovira, Quique Bassat, Inácio Mandomando, Betuel Sigaúque, Pedro Aide, Carlota Dobaño, Ruth Aguilar, Clara Menéndez
Tècnic de laboratori
Pau Cisteró

En col·laboració amb:
– Chetan Chitnis. International Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Nova Delhi (Índia).
Finançador
Fons d'Investigació Sanitària (FIS), Institut de Salut Carlos III (ISCIII), Madrid (Espanya).
Durada del projecte
2007 – 2009.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 36

1.3. AGEMAL: EXPOSICIÓ A *PLASMODIUM FALCIPARUM* I DESENVOLUPAMENT DE LA IMMUNITAT CONTRA LA MALÀRIA EN INFANTS MENORS D'UN ANY

AgeMal és un projecte de recerca de quatre anys (2005-2009) de durada l'objectiu prioritari del qual consisteix a comprendre el paper de l'edat d'exposició a *P. falciparum* durant el primer any de vida en el desenvolupament de la immunitat natural adquirida (INA) contra la malària. Els resultats obtinguts en aquesta recerca proporcionaran informació rellevant per al disseny d'assajos clínics i el desenvolupament de candidats a vacuna de la malària o altres eines de control, incloent-hi el període òptim d'administració durant la infància.

Equip AgeMal. D'esquerra a dreta i de dalt a baix: Alfredo Mayor, David Roberts, Denise Doolan, Pedro L. Alonso, Peter Le Souef, Chetan Chitnis, Louis Schofield, Evelin Schwarzer, Carlota Dobaño, Caterina Guinovart, Leanne Robinson.

Actualment, el desenvolupament de la immunitat natural adquirida enfront de la malària per *P. falciparum* no es comprèn en la seva totalitat. Estudis previs de quimioprofilaxi contínua o intermitent en infants han proporcionat evidència que l'edat de la primera exposició a *P. falciparum* durant el primer any de vida pot ser important per al desenvolupament de l'INA, mesurada per la incidència de malària clínica durant el segon any de vida. Aquests estudis suggereixen que l'exposició a *P. falciparum* anterior als cinc mesos d'edat no condueix al desenvolupament de l'INA, mentre que l'exposició a *P. falciparum* després dels cinc mesos d'edat sí que ho fa.

L'objectiu general d'aquest projecte és avaluar l'efecte de l'exposició a antígens de l'estadi eritrocític de *P. falciparum* durant determinats períodes del primer any de vida en el desenvolupament de l'INA.

AgeMal consta de quatre components:

- Assaig clínic de camp
- Respostes immunològiques
- Estrès oxidatiu
- Factors genètics de l'hoste

El projecte AgeMal, en el qual participen altres institucions, està coordinat pel CRESIB.

Investigador principal
Pedro L. Alonso
Coinvestigadora principal
Carlota Dobaño
Coinvestigadors
Caterina Guinovart, Alfredo Mayor, Maria Nélia Manaca, Augusto Nhabomba, Ruth Aguilar, Mauricio Humberto Rodríguez, Arnoldo Barbosa, Tamara Berthoud, Quique Bassat
Gestora de projecte
Sònia Tomàs
Assistent de projecte
Patricia García
Tècnics de laboratori
Alfons Jiménez, Pau Cisteró

En col·laboració amb:
- David Roberts. Blood Research Laboratories, Universitat d'Oxford, Oxford (Regne Unit).
- Evelin Schwarzer. Universitat de Torí, Torí (Itàlia).
- Peter Le Souef. University of Western Australia, Perth (Austràlia).
- Louis Schofield. The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Melbourne (Austràlia).
- Chetan Chitnis. International Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Nova Delhi (Índia).
- Denise Doolan. Queensland Institute of Medical Research, Brisbane (Austràlia).

Finançador
Programa FP6 de la Unió Europea.
Durada del projecte
2005 – 2009.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 37

ASSAIG CLÍNIC DE CAMP

Per explorar l'efecte de l'edat d'exposició en el desenvolupament de l'INA es va dissenyar un assaig clínic de tres braços, aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo, en una àrea endèmica del sud de Moçambic.

En aquest estudi es va controlar selectivament l'exposició a *Plasmodium falciparum* en diferents períodes del primer any de vida (de 2,5 a 5,5 mesos, de 5,5 a 10,5 mesos o sense cap profilaxi) amb quimioprofilaxi mensual amb sulfadoxina-pirimetamina més artesunat. Per fer-ho es van reclutar 350 nadons acabats de néixer de mares negatives per al virus de la immunodeficiència humana (VIH), que van ser aleatoritzats en una de les tres cohorts després de néixer.

Es va fer un seguiment dels participants en l'estudi per detecció activa i passiva de casos, així com per visites de tall transversal, fins als 24 mesos d'edat. D'aquesta manera es compararà entre les cohorts el risc de malària clínica i d'anèmia durant el segon any de vida, així com la seva correlació amb el tipus i la qualitat de les respostes immunològiques (anticossos contra alguns dels antígens de *P. falciparum*, citocines), marcadors d'estrès oxidatiu i factors genètics de l'hoste.

Els resultats obtinguts en aquest assaig clínic haurien de contribuir a comprendre millor els determinants del desenvolupament de respostes contra *P. falciparum* en els primers mesos de vida i les potencials limitacions de la immunització primerenca després del naixement.

El seguiment dels participants d'aquest estudi finalitzarà al març del 2009, i posteriorment es procedirà a l'anàlisi de les dades obtingudes.

AgeMal: Exposició a *Plasmodium falciparum* i desenvolupament de la immunitat contra la malària…

RESPOSTES IMMUNOLÒGIQUES

Les mostres de sang dels participants en l'estudi de camp d'AgeMal, recollides als 0, 5, 10, 12, 15, 20 i 24 mesos d'edat, s'estan utilitzant per estudiar el desenvolupament de respostes immunològiques a la malària.

Les respostes immunològiques objecte d'estudi són les següents:

- Anticossos a hemozoïna i GPI en mostres de plasma pel mètode ELISA.
- Anticossos enfront d'antígens de fase sanguínia (VSA, DBL-alfa, MSP-1, EBA-175, AMA-1) en mostres de plasma (sang de cordó i sang perifèrica) per mitjà de FACS i ELISA.
- Citocines específiques per a *P. falciparum* produïdes pels limfòcits en sobrenadants de cultius per mitjà d'una tècnica combinada d'immunoassaig i citometria de flux (*multiplexed bead assays*).

Es compararan les mesures d'anticossos i de citocines entre les cohorts per analitzar les diferències en el desenvolupament de respostes immunològiques a la malària, i es correlacionaran amb el risc de malària clínica durant el segon any de vida. D'aquesta manera es pretén, específicament:

- Buscar associacions entre respostes immunològiques específiques i risc de malària clínica durant el segon any de vida.
- Descriure prospectivament l'adquisició d'anticossos i de citocines produïdes en resposta a les toxines i antígens de *P. falciparum* durant els dos primers anys de vida.
- Determinar la contribució dels anticossos materns al conjunt d'anticossos durant els cinc primers mesos de vida.

Les dades d'aquest estudi estan actualment en fase d'anàlisi. Una vegada s'obtinguin els resultats corresponents, aquests haurien de ser aclaridors pel que fa als determinants del desenvolupament de respostes anti-*P. falciparum* en els primers mesos de vida.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 38

ESTRÈS OXIDATIU

Aquest component de l'estudi AgeMal investiga l'impacte de l'edat d'exposició a *P. falciparum* sobre els marcadors d'estrès oxidatiu, així com la seva influència en el desenvolupament de la immunitat natural adquirida (INA).

Durant una infecció per *Plasmodium*, hoste i paràsit es troben en condicions d'estrès oxidatiu. S'ha demostrat que l'estat oxidatiu de les cèl·lules del sistema immunitari influeix sobre la qualitat de la resposta immunitària; així per exemple, l'estat redox dels macròfags influeix sobre el patró de les citocines alliberades (modulant el seu contingut en glutatió, GSH). Un altre exemple és la maduració de les cèl·lules dendrítiques, que s'inhibeix pels efectes prooxidants de l'hemozoïna. A més, s'ha observat que la malnutrició, molt freqüent en àrees endèmiques de malària, afecta negativament el potencial antioxidant de l'hoste.

Per tant, el balanç antioxidant/prooxidant sembla influir en la qualitat i la quantitat de les respostes immunològiques contra *P. falciparum*, si bé la recerca clínica desenvolupada fins al moment no ha establert encara el paper d'aquests fenòmens en el desenvolupament de la immunitat protectora.

En aquest context, s'han dut a terme una sèrie d'experiments, entre els quals la caracterització de marcadors oxidants i antioxidants en mostres de plasma i eritròcits dels infants de Manhiça que van participar en l'estudi de camp d'AgeMal. A més, s'han mesurat una sèrie de paràmetres entre els quals es troben els marcadors de membrana de superfície (per mitjà de citometria de flux) i els compartiments de glutatió. També s'han analitzat aïllats de membranes (*ghosts*) per estudiar la lipoperoxidació de lípids de membrana, la unió a membranes d'hemoglobina desnaturalitzada (hemicromes) i hemo lliure.

Les dades obtingudes en aquest component de l'estudi AgeMal es troben actualment en fase d'anàlisi.

AgeMal: Exposició a *Plasmodium falciparum* i desenvolupament de la immunitat contra la malària…

FACTORS GENÈTICS DE L'HOSTE

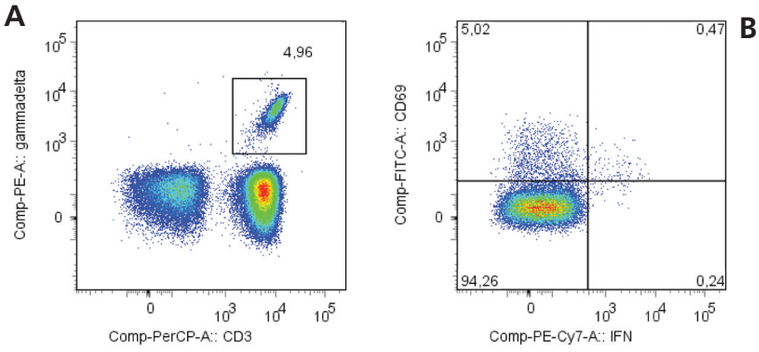
La recerca sobre factors genètics del projecte AgeMal s'està duent a terme a través dels col·laboradors de l'Immunogenetics Research Group, liderat pel Dr. Peter Le Souef, de la University of Western Australia.

S'està desenvolupant un estudi de factors immunogenètics per determinar els polimorfismes genètics que afecten el desenvolupament de respostes immunològiques contra la malària. Aquest component es troba actualment en fase d'anàlisi.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 39

1.4. ESTUDI DE MARCADORS D'IMMUNITAT I DE SUSCEPTIBILITAT A LA MALÀRIA EN INDIVIDUS EXPOSATS A LA INFECCIÓ PER *PLASMODIUM FALCIPARUM*

Amb l'exposició contínua a *Plasmodium falciparum* els individus adquireixen, amb l'edat, una immunitat natural efectiva enfront de la malaltia. No obstant això, els mecanismes subjacents d'aquesta protecció són encara desconeguts.



Activació de cèl·lules Tγδ induïdes per glòbuls rojos infectats per *Plasmodium falciparum*.

Leucòcits de nadons cultivats amb eritròcits infectats per P. f. durant 72 hores, tenyits i analitzats per citometria de flux per estudiar la resposta immunològica. En el requadre de limfòcits vius es van seleccionar les cèl·lules γδ+ CD3+ (A) i es va determinar el marcador d'activació primerenc CD69 i l'IFNγ intracel·lular (B).

Fins a la data no s'ha pogut fer una anàlisi completa del paper de les respostes cel·lulars immunològiques a causa, d'una banda, de l'ampli volum de sang que es requereix per dur a terme aquesta anàlisi i, d'altra banda, del limitat nombre de paràmetres que podien estudiar-se utilitzant les metodologies clàssiques.

Els avenços recents en mètodes múltiples i d'alt rendiment són de gran ajuda per a la caracterització simultània d'una varietat de mediadors i de fenotips cel·lulars, i permeten l'anàlisi qualitativa i quantitativa de la immunitat a la malària. Aprofitant aquestes tècniques, s'ha dissenyat un estudi l'objectiu global del qual consisteix a realitzar una anàlisi exhaustiva de la immunitat cel·lular per identificar les respostes contra *P. falciparum*, les quals podrien utilitzar-se com a marcadors d'immunitat i/o susceptibilitat contra la malària.

Amb aquest estudi, iniciat al desembre del 2008, es pretén:

1. Identificar i estandarditzar tècniques immunològiques sensibles i específiques que permetin mesurar simultàniament múltiples respostes de citocines amb petits volums de mostra.
2. Caracteritzar els marcadors d'immunitat clínica en infants.
3. Caracteritzar els marcadors immunopatològics d'infants amb malària greu.
4. Caracteritzar els marcadors immunopatològics de la malària placentària en dones embarassades.
5. Desenvolupar eines d'anàlisi estadística per a la correlació de dades immunològiques i clíniques.

Per assolir els objectius anteriors, s'està analitzant una col·lecció de mostres de sang crioconservades procedents de sis estudis realitzats a Moçambic i a Barcelona, destinades a investigar la immunitat i la patogènesi contra la malària des de diferents perspectives.

La caracterització de les respostes immunològiques correlacionades amb la protecció facilitaria considerablement el desenvolupament i l'avaluació de nous candidats a vacuna, així com el desplegament d'intervencions efectives contra la malària.

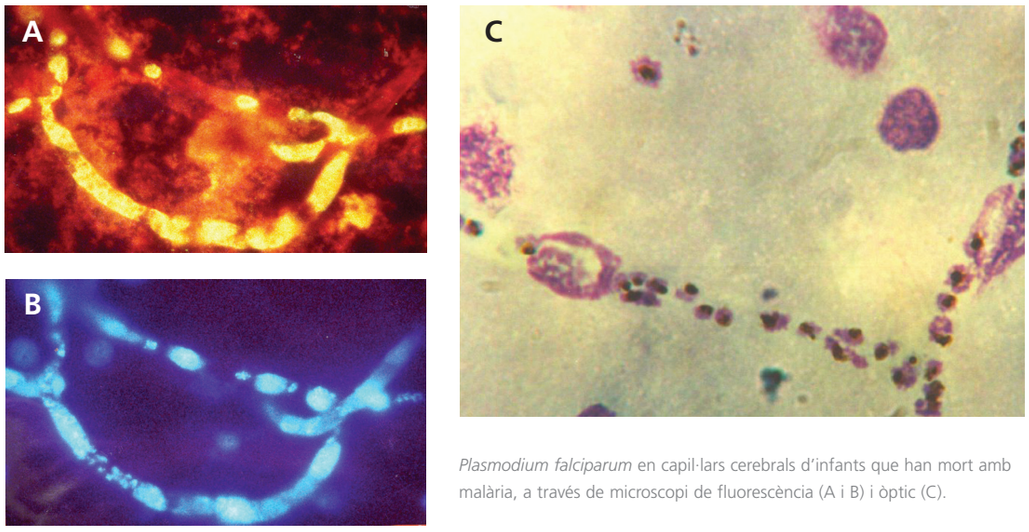
Investigadora principal
Carlota Dobaño
Coinvestigadors
Tamara Berthoud, Maria Nélia Manaca, Joseph Campo
Tècnic de laboratori
Alfons Jiménez

Finançador
Plan Nacional de I+D, Ministeri de Ciència i Innovació, Govern d'Espanya (Espanya).
Durada del projecte
2008 – 2011.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 40

1.5. PROGRAMA D'IMMUNOPATOLOGIA DE LA MALÀRIA

A través d'aquest programa es pretén potenciar la recerca en la immunopatologia de la malària, per mitjà del desenvolupament de dues línies de recerca principals: (i) la caracterització de la immunitat contra el *Plasmodium falciparum* i (ii) el desenvolupament d'assajos per a l'estudi de respostes immunològiques contra *P. falciparum* induïdes per vacunes experimentals en infants.



Plasmodium falciparum en capil·lars cerebrals d'infants que han mort amb malària, a través de microscopi de fluorescència (A i B) i òptic (C).

Els objectius generals de la primera línia de recerca són els següents:

1. Caracteritzar els mecanismes immunològics, les dianes antigèniques, les cèl·lules i els mediadors immunològics determinants en l'adquisició d'immunitat contra la malària.

2. Descriure els mecanismes, les dianes antigèniques, les cèl·lules i els mediadors immunològics responsables de la immunitat protectora i perdurable induïda per vacunes experimentals.

3. Avaluar l'impacte que diferents mesures de control contra la malària puguin tenir en l'adquisició de respostes immunològiques contra el paràsit.

Per investigar els mecanismes immunològics efectors, els nostres estudis inclouen els dos braços del sistema immunològic: la resposta humoral i la resposta cel·lular.

Pel que fa al segon dels objectius generals proposats, actualment s'estan posant a punt una sèrie d'assajos de Luminex, per determinar anticossos específics contra múltiples antígens de *P. falciparum* simultàniament, en volums reduïts de sèrum/plasma amb alt rendiment. A més, s'estan optimitzant assajos funcionals per mesurar la capacitat dels anticossos per inhibir el creixement *in vitro* de *P. falciparum*.

Pel que fa a la part de recerca cel·lular (mesurament de les respostes cel·lulars), s'estan optimitzant tècniques de mesurament de citocines, interferó gamma (IFN-gamma) i interleucina-2 (IL-2), després de l'estimulació amb antígens de *P. falciparum*, i s'està realitzant el mesurament de respostes antigen específiques i polifuncionals per mitjà de citometria de flux.

Totes les tècniques anteriors s'estan intentant optimitzar per minimitzar el volum de mostres de sang necessàries per a la recerca.

Investigador principal
Pedro L. Alonso
Coinvestigadora
Carlota Dobaño

Finançador
Fundación Ramón Areces, Madrid (Espanya).
Durada del projecte
2008 – 2009.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 41

1.6. ESTUDIS FISIOPATOLÒGICS DE MALÀRIA PLACENTÀRIA

Actualment s'està estudiant el paper del segrest placentari, el receptor o receptors de la placenta i els lligands del paràsit en el segrest de paràsits i el desenvolupament d'immunitat protectora contra la malària en l'embaràs, a través dels estudis següents:

- **EPIC**
  Mecanismes fisiopatològics involucrats en la infecció placentària per malària i el seu impacte sobre el desenvolupament fetal.
- **PREGMAL**
  Caracterització del lligand de *P. falciparum* implicat en l'adhesió a la placenta i el seu paper en el desenvolupament de la immunitat enfront de la malària durant l'embaràs.

Estudis fisiopatològics de malària placentària

EPIC: MECANISMES FISIOPATOLÒGICS INVOLUCRATS EN LA INFECCIÓ PLACENTÀRIA PER MALÀRIA I EL SEU IMPACTE SOBRE EL DESENVOLUPAMENT FETAL

L'objectiu d'aquest estudi va consistir a investigar els mecanismes fisiopatològics involucrats en la infecció placentària per malària des d'una perspectiva multidisciplinària: histològica, parasitològica, citomètrica, immunològica i molecular, i a valorar l'impacte de les diferents alteracions sobre el desenvolupament fetal.

Dona moçambiquesa embarassada instal·lant una xarxa mosquitera en el seu dormitori.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 42

Amb l'anterior propòsit, es va dissenyar un estudi observacional, descriptiu i transversal en què van participar dones embarassades que van donar a llum a la maternitat del *Centre de Saúde de Manhiça* (Moçambic) per mitjà de part no instrumentalitzat. Les dones es van assignar a un dels grups següents: dones amb infecció malàrica placentària activa (n=50), dones amb infecció malàrica placentària passada (n=50), i dones sense infecció malàrica placentària (n=50). Es va incloure també com a control un grup de dones amb part normal, procedent d'una àrea no endèmica (Barcelona, n=25).

Es van prendre mostres de sang perifèrica, de sang placentària de l'espai intervellós i de sang de cordó, així com mostres de teixit placentari fixades i congelades.

S'estan duent a terme diverses anàlisis: un estudi histològic i immunohistoquímic de la placenta; una quantificació de poblacions de cèl·lules del sistema immunològic en sang perifèrica, placentària i de cordó (per citometria de flux); una determinació d'hormones (estradiol, cortisol), citocines, quimiocines i anticossos contra *Plasmodium falciparum* en plasma de sang perifèrica, placentària i de cordó. A més, s'està realitzant un estudi parasitològic per gota grossa i reacció en cadena de la polimerasa (PCR), un estudi de la multiplicitat d'infecció de *P. falciparum*, i un estudi d'expressió gènica de *P. falciparum* en sang perifèrica i placenta per mitjà de RT-PCR i microxips.

Actualment aquest estudi es troba en fase d'anàlisi estadística de les dades obtingudes i d'interpretació de resultats.

Investigadors principals
Jaume Ordi, Clara Menéndez
Coinvestigadors principals
Alfredo Mayor, Carlota Dobaño
Coinvestigadors
Tamara Berthoud, Cleofé Romagosa, Azucena Bardají, Eusebio Macete, Elisa Serra, Eduard Rovira

Finançador
Fons d'Investigació Sanitària (FIS), Institut de Salut Carlos III (ISCIII), Madrid (Espanya).
Durada del projecte
2003 – 2009.

Estudis fisiopatològics de malària placentària

PREGMAL: CARACTERITZACIÓ DEL LLIGAND DE *P. FALCIPARUM* IMPLICAT EN L'ADHESIÓ A LA PLACENTA I EL SEU PAPER EN EL DESENVOLUPAMENT DE LA IMMUNITAT ENFRONT DE LA MALÀRIA DURANT L'EMBARÀS

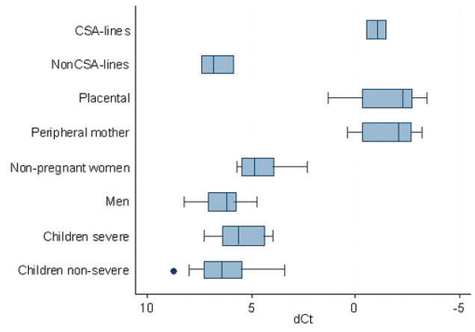
La creació i posada en marxa del projecte PregMal respon a la necessitat d'establir una àrea dedicada a la recerca dels mecanismes moleculars i immunològics implicats en l'adhesió de *Plasmodium falciparum* a la placenta.

A través d'aquest projecte es pretén caracteritzar, a nivell funcional, antigènic i estructural, el lligand de *P. falciparum* implicat en l'adhesió a la placenta, amb els objectius específics següents:

1. Establir la prevalença i l'especificitat de l'expressió del lligand en aïllats placentaris i la seva associació amb el fenotip d'adhesió.
2. Determinar el nivell de conservació genètica i antigènica del lligand de *P. falciparum*.
3. Caracteritzar la resposta humoral naturalment desenvolupada contra el lligand parasitari en dones embarassades d'una zona endèmica de malària.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 43

Extracció de sang de placenta infectada amb *P. falciparum* recentment expulsada (laboratori del *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça*, Moçambic).



Nivells de transcripció de var2csa per PCR quantitativa en aïllats procedents de població moçambiquesa (en unitats dCt, els valors negatius indiquen una major transcripció).

Per complir els dos primers objectius s'està comparant el perfil fenotípic i transcripcional de 54 aïllats placentaris amb el d'aïllats perifèrics de dones embarassades (n=54), homes adults (n=54), dones no embarassades (n=54) i infants (n=54), tots ells procedents de Manhiça (Moçambic).

Per al tercer dels objectius, s'ha analitzat retrospectivament la resposta humoral desenvolupada per 408 dones embarassades que van participar en un assaig clínic amb tractament preventiu intermitent. S'ha fet l'anàlisi de paràsits per mitjà d'assajos d'adhesió i seqüenciació dels dominis *var* predominantment transcrits. Per caracteritzar la resposta immunològica en les dones embarassades, s'ha determinat la quantitat i la qualitat d'anticossos específics contra els dominis del lligand parasitari, així com la seva relació amb l'edat, la paritat, l'exposició i la gravetat de la infecció materna.

Els resultats d'aquest projecte han mostrat que els paràsits aïllats de la placenta i de la sang perifèrica de dones embarassades transcriuen *var2csa* (una gen variable de *P. Falciparum* associat a l'adhesió a CSA) a nivells superiors que els paràsits aïllats d'infants, homes i dones no embarassades. A més, s'ha observat que la infecció placentària incrementa el nivell d'anticossos respecte a homes i dones no infectats, la qual cosa suggereix que els nivells d'IgGs reflecteixen l'exposició a *P. falciparum* durant l'embaràs.

Finalment, s'ha observat que els anticossos contra un ampli rang d'antígens de *P. falciparum* són menors en dones embarassades per primera vegada (primigràvides) que en aquelles amb embarassos previs. Per tant, una absència d'immunitat contra paràsits placentaris, juntament amb una immunosupressió durant els primers embarassos, podria explicar el major risc de malària en dones primigràvides. Aquestes troballes tenen implicacions tant per a l'avaluació d'estratègies de control de la malària durant l'embaràs com per al desenvolupament de vacunes específiques dirigides a la dona embarassada.

Investigador principal
Alfredo Mayor
Coinvestigadora 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 Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Nova Delhi (Índia).

Finançador
Fons d'Investigació Sanitària (FIS), Institut de Salut Carlos III (ISCIII), Madrid (Espanya.)

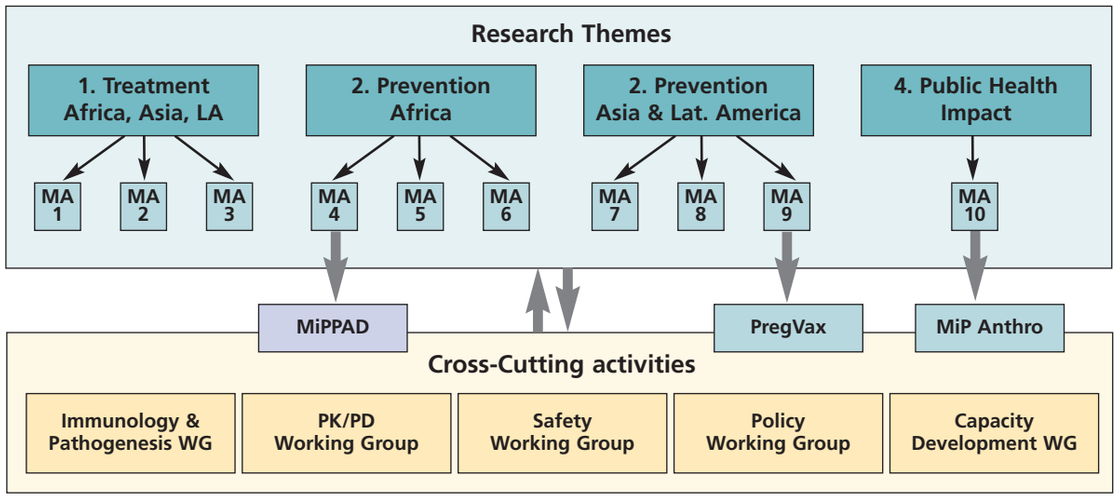
Durada del projecte
2007 – 2009.

Publicacions
– Sikora M, Ferrer-Admetlla A, Mayor A, Bertrandpetit J, Casals F. Evolutionary analysis of genes of two pathways involved in placental malaria infection. Hum Genet 2008; 123(4):343-57.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 44

1.7. CONSORCI DE MALÀRIA EN L'EMBARÀS (MALARIA IN PREGNANCY [MiPc] CONSORTIUM)

El MiP Consortium (www.mip-consortium.org) és un programa de recerca de cinc anys de durada creat per avaluar intervencions noves i millorades destinades a la prevenció i el tractament de la malària en l'embaràs, malaltia que posa en risc cada any més de cinquanta milions de dones.



En el marc d'aquest consorci, es duran a terme deu activitats principals (estudis de recerca assenyalats com a *MA* [*Major Activities* o activitats principals] en l'esquema inferior) enfocades a la recerca en tres àrees clau de la malària en l'embaràs: la prevenció, el tractament i l'impacte en la salut pública. Aquesta recerca es desenvoluparà a través d'institucions d'arreu del món, amb experiència constatada, que compartiran coneixements i informació per proporcionar l'evidència necessària que permeti millorar el control de la malària en l'embaràs.

El MiP Consortium està finançat per la Fundació Bill & Melinda Gates i per la Unió Europea. Els investigadors del CRESIB en coordinen tres de les activitats principals (MiPPAD, PregVax i MiPAnthro):

- MiPPAD: Avaluació de medicaments antimalàrics alternatius a la sulfadoxina-pirimetamina per al tractament preventiu intermitent en l'embaràs (IPTp), en el context de xarxes mosquiteres impregnades amb insecticida.
- PregVax: Infecció per *Plasmodium vivax* en l'embaràs.
- MiPAnthro Consorci de Malària en l'Embaràs. Impacte en la salut pública - component antropològic.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 45

Consorci de Malària en l'Embaràs (MiPc)

MiPPAD: AVALUACIÓ DE MEDICAMENTS ANTIMALÀRICS ALTERNATIUS A LA SULFADOXINA-PIRIMETAMINA PER AL TRACTAMENT PREVENTIU INTERMITENT EN L'EMBARÀS (IPTp) EN EL CONTEXT DE XARXES MOSQUITERES IMPREGNADES AMB INSECTICIDA

La malària en l'embaràs constitueix una de les principals causes prevenibles del baix pes en néixer, i la causa principal d'anèmia greu materna, la qual cosa contribueix en gran mesura a la mortalitat materna. Per aquests motius, actualment és una prioritat, per als països endèmics, disposar d'intervencions preventives efectives que redueixin la incidència i les conseqüències de la infecció per malària en la dona embarassada.

El projecte MiPPAD (*Malaria in Pregnancy Preventive Alternative Drugs*) té com a objectiu contribuir al desenvolupament de noves intervencions clíniques per lluitar contra la malària en l'embaràs. Per assolir aquest objectiu, s'avaluen diferents alternatives als fàrmacs antipalúdics utilitzats per al tractament preventiu intermitent en l'embaràs (IPTp), en el context de xarxes mosquiteres impregnades amb insecticida (ITN). Per fer-ho es compararà la seguretat i l'eficàcia de la medicació actualment recomanada per a l'IPTp (sulfadoxina-pirimetamina) amb altres antimalàrics. En l'estudi també hi participaran dones embarassades amb infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH), la qual cosa proporcionarà un millor coneixement de les eines de control de la malària durant l'embaràs en aquesta població.

En el projecte hi participen institucions de quatre països europeus (Àustria, França, Alemanya i Espanya) i cinc països de l'Àfrica subsahariana (Benín, Gabon, Kenya, Moçambic i Tanzània), la qual cosa enfortirà la coordinació i el treball en xarxa entre Europa i l'Àfrica. Així mateix, el projecte contribuirà al desenvolupament de les capacitats dels centres africans en aquesta àrea pel fet que oferirà cursos, màsters i beques per a estudis de doctorat.

El CRESIB coordina la implementació i el desenvolupament del projecte, incloent-hi la preparació i el condicionament de les eines de recerca necessàries per a l'execució de l'estudi en els països participants, i dóna suport a l'organització de les activitats de formació. El CRESIB també és el centre responsable d'assegurar que els assajos clínics es duen a terme complint les bones pràctiques clíniques en recerca i la realització de l'estudi a Moçambic.

L'any 2008 s'han establert les bases per poder dur a terme aquest projecte i iniciar els assajos en els centres dels països socis al llarg de l'any vinent.

Investigadora principal
Clara Menéndez
Coinvestigadors
Raquel González, John Aponte, Edgar Ayala
Gestora de projecte
Maria Oziemkovska
Assistent de projecte
Montse Pi

En col·laboració amb:
- Michel Cot. Institut de Recherche pour le Développement, París (França).
- Achille Massoughbodji. Faculté des Sciences de la Santé, Université d'Abomey Calavi, Cotonou (Benín).
- Peter Ouma. Kenya Medical Research Institute, Kisumu (Kenya).
- Ghyslain Mombo-Ngoma. Medical Research Unit, Albert Schweitzer Hospital, Lambaréné (Gabon).
- Meghna Desai. US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (Estats Units).
- Abdunoor Mulokozi. Ifakara Health Institute, Ifakara (Tanzània).
- Michael Ramharter. Institute of Tropical Medicine, University of Tübingen, Tübingen (Alemanya).
- Christa Janko. 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)
- Fons d'Investigació Sanitària (FIS), Institut de Salut Carlos III (ISCIII), Madrid (Espanya)

Cofinançadors
Estats membres de la Unió Europea participants en el projecte.
Durada del projecte
2008 – 2012.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 46

Consorci de Malària en l'Embaràs (MiPc)

PREGVAX: INFECCIÓ PER *PLASMODIUM VIVAX* EN L'EMBARÀS

Uns vint-i-cinc milions de dones viuen en àrees on la infecció per *Plasmodium vivax* és endèmica. Mentre els efectes de la malària per *Plasmodium falciparum* en l'embaràs han estat ben caracteritzats, els coneixements sobre l'impacte de la infecció per *P. vivax* durant la gestació són força limitats.

Dones embarassades de l'Índia participants en l'estudi PregVax.

El 7è. Programa Marc de la Unió Europea ha prioritzat la recerca en l'àmbit de la malària en l'embaràs. Per omplir el buit de coneixement que hi ha actualment en aquest àmbit es realitzarà, a través de PregVax, un estudi de cohorts observacional en dones embarassades del Brasil, Colòmbia, Guatemala, l'Índia i Papua Nova Guinea. Aquests països, endèmics de *P. vivax*, són representatius de la majoria de les infeccions per aquest paràsit en el món.

En cadascun dels centres anteriorment mencionats es reclutaran dues mil dones embarassades durant les visites rutinàries prenatals, i se'ls farà un seguiment fins al part o fins al final de l'embaràs. Es duran a terme estudis clínico-epidemiològics i anàlisis immunològiques amb els objectius següents:

1. Estudiar la prevalença de la infecció per *P. vivax*.
2. Estudiar l'impacte de la malària per *P. vivax* sobre el resultat de l'embaràs: baix pes en néixer, prematuritat i anèmia materna.
3. Explorar si hi ha respostes immunològiques de *P. vivax* específiques de l'embaràs.

El CRESIB coordina el desenvolupament d'aquest projecte, lidera la preparació de les eines de recerca necessàries per a l'execució de l'estudi en els països participants i és el responsable d'assegurar que l'estudi es duu a terme d'acord amb les bones pràctiques clíniques en recerca.

Fins al moment s'ha fet una primera reunió anual a Barcelona, amb investigadors de totes les institucions participants. S'han desenvolupat totes les eines de treball (protocols, qüestionaris i procediments estandarditzats), així com el procés d'obtenció de les aprovacions ètiques, tant a Barcelona com en cadascun dels països integrants, alguns dels quals han començat ja a reclutar les dones participants en l'estudi.

Investigadora principal
Clara Menéndez
Coinvestigadors
Azucena Bardají, Hernando A. del Portillo, Carlota Dobaño, Carmen Fernández-Becerra, Alfredo Mayor, John Aponte, Santiago Pérez-Hoyos
Gestora de projecte
Janifer Quick
Assistent de projecte
Yolanda Antín

En col·laboració amb:
- Mats Wahlgren. Karolinska Institute, Estocolm (Suècia).
- Carlo Severini. Istituto Superiore di Sanità, Roma (Itàlia).
- Ivo Müeller. Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goroka (Papua Nova Guinea).
- Swati Kochar. Medical College, Bikaner (Índia).
- Chetan Chitnis. International Center 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).
- Miriam Arévalo, Sócrates Herrera. Instituto de Inmunología, Cali (Colòmbia).
- Meghna Desai. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (Estats Units).

Finançador
Programa FP7 de la Comissió Europea.
Cofinançadors
Malaria in Pregnancy Consortium (MiPc)
Ministeri de Ciència i Tecnologia, Madrid (Espanya)
Durada del projecte
2008 – 2012.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 47

Consorci de Malària en l'Embaràs (MiPc)

MiPAnthro: CONSORCI DE MALÀRIA EN L'EMBARÀS. IMPACTE EN LA SALUT PÚBLICA - COMPONENT ANTROPOLÒGIC

El component antropològic del Consorci de Malària en l'Embaràs (MiPc), concretament la part de les activitats de l'impacte en salut pública, està basat en una sèrie d'objectius clau que van des de la percepció de la malària en l'embaràs fins a l'exploració de factors que afecten les polítiques sanitàries dels països.

Entrevista a una dona embarassada a Kenya.

Els objectius anteriorment descrits es poden desglossar en els següents:

1. Descriure com es percep la malària en l'embaràs i com es prioritza amb relació a altres problemes de salut a l'Àfrica, Llatinoamèrica i l'Àsia.

2. Estudiar l'acceptabilitat de diferents fàrmacs per al tractament de la malària així com de diferents intervencions integrades per a la prevenció de la malària en l'embaràs (MiP).

3. Identificar els determinants més amplis a nivell social, cultural i econòmic sobre la demanda de les intervencions per a la prevenció de la malària en l'embaràs.

4. Identificar els factors, a nivell d'infraestructura i de districtes, que influeixen sobre el subministrament d'intervencions per a la prevenció de la malària en l'embaràs en el context d'altres intervencions en salut reproductiva.

5. Explorar els factors que afecten la captació i la implementació de polítiques en els països a nivell dels responsables nacionals en la presa de decisions.

Des de l'inici de l'estudi s'ha dut a terme una revisió sistemàtica de la literatura antropològica sobre la malària en l'embaràs, i s'ha dissenyat un protocol general de recerca que va ser aprovat pels organismes corresponents al setembre del 2008. Així mateix, s'han iniciat contactes amb diversos centres de recerca vinculats al Consorci a l'Àfrica, l'Amèrica Llatina, l'Àsia i Oceania per tal d'estudiar les possibilitats de dur a terme l'estudi en aquests països.

Investigador principal
Robert Pool
Coinvestigadors
Lianne Straus, Arantza Meñaca

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

Finançador
Malaria in Pregnancy Consortium (MiPc).
Durada del projecte
2007 – 2010.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 48

1.8. ANEM: ETIOLOGIA DE L'ANÈMIA EN INFANTS EN UNA ÀREA RURAL ENDÈMICA DE MALÀRIA A MOÇAMBIC

L'objectiu general d'aquesta recerca és proporcionar una guia per al desenvolupament i la implementació d'estratègies de prevenció de l'anèmia i per a la millora del seu maneig clínic. Per fer-ho es descriuran l'etiologia i els factors de risc de l'anèmia en infants d'entre un mes i cinc anys d'edat en una àrea rural de Moçambic.

Suplementación de vitamina A. Programa de Salud Materno Infantil de Manhiça (Mozambique).

Pel que fa als objectius específics, es pretén:

1. Avaluar els factors de risc potencialment relacionats amb l'anèmia, així com la seva contribució relativa a aquesta.

2. Explorar la validesa dels marcadors bioquímics disponibles per millorar les eines diagnòstiques en el dèficit de ferro.

3. Estudiar la correlació d'alguns paràmetres de gravetat clínica, hematològica, bioquímica i immunològica amb la gravetat de l'anèmia malàrica, per identificar-ne així nous mecanismes fisiopatològics.

Investigadora principal
Clara Menéndez
Coinvestigadors
Montse Renom, Ruth Aguilar,
Mauricio Humberto Rodríguez, Cinta Moraleda

Per assolir els objectius proposats s'ha dissenyat un estudi prospectiu de casos i controls en infants d'1 mes a 5 anys, amb aparellament de freqüències per a l'edat (<1 any, 1-<2 anys y >2-<5 anys). Es reclutarà un total de 1.350 infants: 450 casos, 450 controls hospitalaris i 450 controls comunitaris.

S'avaluaran els factors de risc següents: factors sociodemogràfics, nutricionals i genètics; infeccions; inflamació; hemòlisi; supressió de l'eritropoesi, i diseritropoesi. En els casos d'infecció per malària es mesurarà l'hemozoïna en plasma i medul·la òssia i la síntesi del seu producte derivat, el 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE) a la superfície dels glòbuls rojos (RBC). A més, es mesuraran en plasma les citocines IL1, IL4, IL6, IL10, TNF-α, INFγ i MIF, i en 100 mostres de medul·la òssia es determinaran TNF-α i INFγ. També s'estudiarà el perfil d'expressió gènica de la medul·la òssia per identificar els passos regulats genèticament que afecten l'anèmia per supressió eritropoètica.

Actualment aquest estudi es troba en fase de reclutament i de seguiment dels participants.

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 – 2010.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 49

1.9. CONSORCI DEL TRACTAMENT PREVENTIU INTERMITENT EN INFANTS (INTERMITTENT PREVENTIVE TREATMENT IN INFANTS [IPTi] CONSORTIUM)

www.ipti-malaria.org

El tractament preventiu intermitent (IPT) consisteix en l'administració, a intervals regulars, d'un tractament antimalàric, independentment de si hi ha infecció o malaltia per malària.

En contraposició a la quimioprofilaxi contínua, l'IPT redueix el nombre de vegades que cal administrar un antimalàric a l'individu i evita el problema del subministrament, ja que s'administra durant les visites de les vacunacions rutinàries en la infància.

L'IPTi Consortium és un programa de treball en què intervenen diversos països de manera coordinada per generar evidència rigorosa i convincent que permeti guiar les polítiques en IPTi. En aquest consorci, que es va crear l'any 2003 i que és finançat per la Fundació Bill & Melinda Gates, hi participen vint institucions entre les quals es troba el CRESIB, que s'encarrega del secretariat i de la coordinació del Consorci a través de la seva gestora de projecte, Andrea Egan.

L'objectiu d'aquest consorci és desenvolupar una agenda de recerca i implementació que resolgui amb agilitat les importants qüestions científiques sobre aquesta forma innovadora de control de la malària: l'eficàcia de l'IPTi amb l'antimalàric sulfadoxina-pirimetamina (SP) en diferents contextos epidemiològics, el perfil de seguretat de l'IPTi i la possibilitat d'interaccions entre l'IPTi i la resposta serològica a les vacunes del Programa Ampliat d'Immunització (PAI). Un altre dels objectius del Consorci és traslladar aquesta intervenció a les polítiques sanitàries i a la pràctica clínica.

Utilitzant les fortaleses, l'experiència i el saber fer de cada soci, el Consorci proporciona una potent plataforma per a la recerca i el desenvolupament, l'avaluació i l'ús a gran escala de l'IPTi a l'Àfrica. A més, el Consorci també té previst generar informació sobre aspectes relacionats amb l'elecció de l'antimalàric per a l'IPTi, la relació entre l'IPTi i el desenvolupament de resistències als antimalàrics, la relació cost-efectivitat, l'acceptabilitat, i l'impacte en la mortalitat i la seva efectivitat en la comunitat, a més de millorar la comprensió de la resposta immunològica a la infecció per *Plasmodium falciparum*.

El CRESIB, com a soci de l'IPTi Consortium, ha participat en diversos projectes d'aquest, entre els quals s'inclou un assaig clínic aleatoritzat i controlat amb placebo en què es va administrar l'IPTi durant les visites del PAI en infants moçambiquesos. En aquest estudi es va demostrar que l'IPTi amb SP redueix moderadament la incidència de malària clínica en infants moçambiquesos durant el primer any de vida, sense evidència d'efecte rebot després d'interrompre la intervenció, i sense que es produeixin interaccions amb les vacunes del PAI (Macete et al. J. Infect. Dis. 2006; 194 (3):276-85).

A més, el Centre ha dut a terme el seguiment de tres projectes amb què s'ha millorat la comprensió de l'IPTi:

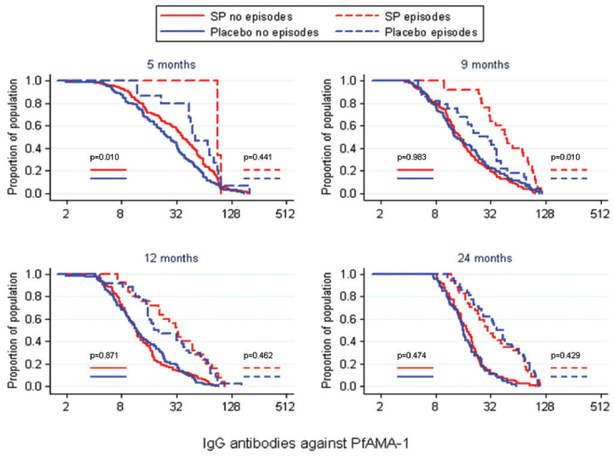
- IPTi Immuno: Impacte del tractament preventiu intermitent en infants sobre el desenvolupament de la immunitat natural adquirida a Moçambic.
- Acceptabilitat del tractament preventiu intermitent en infants (IPTi) per al control de la malària i de l'anèmia.
- Grup de Treball de Cost-Efectivitat (CEWT) de l'IPTi.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 50

Consorci del Tractament Preventiu Intermitent en Infants (IPTi)

IPTi IMMUNO: IMPACTE DEL TRACTAMENT PREVENTIU INTERMITENT EN INFANTS SOBRE EL DESENVOLUPAMENT DE LA IMMUNITAT NATURAL ADQUIRIDA A MOÇAMBIC

Amb aquest estudi es pretén investigar l'impacte de l'IPTi sobre el desenvolupament de la immunitat natural adquirida (INA). Aquesta intervenció en els infants podria interferir amb l'adquisició de la immunitat a la malària posteriorment i provocar conseqüències negatives, com el rebot de malària clínica, o conseqüències positives, com una protecció a llarg termini després d'interrompre el tractament.



Nivells d'anticossos contra antígens de *P. falciparum* en infants moçambiquesos després de l'administració d'IPTi amb SP. Els infants que han patit episodis previs de malària clínica tenen nivells d'anticossos més elevats. A l'edat de 5 i 9 mesos, les respostes d'anticossos són més elevades en els infants que han rebut tractament intermitent amb antimalàrics (Quelhas et al. En premsa).

Per investigar les anteriors possibles interferències vam recollir mostres de sang d'infants que estaven rebent IPTi amb sulfadoxina-pirimetamina (SP) o placebo, i vam mesurar així el patró de respostes immunològiques a la infecció per *Plasmodium falciparum* durant els dos primers anys de vida. L'anàlisi prospectiva d'aquestes respostes immunològiques, en paral·lel amb la vigilància de la morbiditat i mortalitat, ens permetrà comprendre millor la base immunològica de qualsevol efecte potencial que l'IPTi pugui tenir sobre el risc de malària clínica.

Investigadora principal
Carlota Dobaño
Coinvestigadora principal
Clara Menéndez
Coinvestigadors
Diana Quelhas, Llorenç Quintó, Eusebio Macete

Segons els resultats preliminars, les respostes d'anticossos no van diferir significativament entre els grups de tractament en cap dels moments en què es van realitzar els mesuraments, amb l'excepció de les respostes de la IgG i IgG1 a AMA-1 i/o MSP-119, les quals van ser significativament superiors en el grup tractat amb SP a les edats de 5, 9 i/o 24 mesos.

Els resultats obtinguts en aquest estudi també indiquen que les respostes de citocines no varien significativament en infants que reben SP o placebo. Encara queda per establir l'efecte que l'IPTi pot haver tingut sobre el desenvolupament de les respostes als antígens de superfície de *P. falciparum*, i sobre el desenvolupament dels anticossos funcionals que inhibeixen la invasió per *P. falciparum* d'eritròcits *in vitro*, si bé s'està duent a terme l'anàlisi d'aquestes dades.

D'acord amb els resultats obtinguts fins al moment, l'IPTi amb SP no sembla que afecti negativament el desenvolupament de les respostes immunològiques als antígens de *P. falciparum*; de fet, en alguns casos sembla que s'associa amb nivells més alts d'anticossos.

En col·laboració amb:
- Chetan Chitnis. International Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Nova Delhi (Índia).
- Denise Doolan. Queensland Institute of Medical Research, Brisbane (Austràlia).
- James Beeson. The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Melbourne (Austràlia).

Finançador
Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle (U.S.A.).

Durada del projecte
2003 – 2009.

Publicacions
Quelhas D, Puyol L, Quintó L, Serra-Casas E, Nhampossa T, Macete E, Aide P, Mayor A, Mandomando I, Sanz S, Aponte JJ, Chauhan VS, Chitnis CE, Alonso PL, Menéndez C, Dobaño C. Impact of Intermittent Preventive Treatment with Sulfadoxine-Pyrimethamine on Antibody Responses to Erythrocytic-Stage *Plasmodium falciparum* Antigens in Infants in Mozambique. Clin Vacc Immunol 2008; 15: 1282-91.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 51

Consorci del Tractament Preventiu Intermitent en Infants (IPTi)

ACCEPTABILITAT DEL TRACTAMENT PREVENTIU INTERMITENT EN INFANTS (IPTi) PER AL CONTROL DE LA MALÀRIA I DE L'ANÈMIA

L'objectiu global d'aquest projecte és facilitar la implementació i l'acceptabilitat a llarg termini del tractament preventiu intermitent en infants (IPTi), lligat al Programa Ampliat d'Immunització (PAI) a l'Àfrica. Per fer-ho cal identificar i comprendre els impediments actuals i potencials, així com els factors facilitadors; establir recomanacions per als impediments que puguin sorgir, i desenvolupar i enfortir els factors facilitadors, per tal de contribuir d'aquesta manera a reduir la càrrega de la malària i de l'anèmia en la infància.

Personal sanitari atenent un nadó moçambiquès.

Fins a la data els projectes d'acceptabilitat de l'IPTi s'han desenvolupat en set centres de sis països, dels quals estan actualment en progrés Gabon, Ghana, Kenya, Malawi, Tanzània (Kilimanjaro) i Papua Nova Guinea; i ja s'ha publicat (com a part del mateix projecte però amb fons diferents) a Tanzània (sud) i a Moçambic (Pool R. *et al.* 2008).

Els resultats preliminars obtinguts fins al moment que involucren diferents fàrmacs i règims de tractament suggereixen que l'IPTi és generalment acceptat en un ampli ventall de centres a l'Àfrica, i s'observa una marcada preferència per la formulació pediàtrica en dosis úniques.

L'IPTi no sembla que tingui cap efecte negatiu sobre les actituds respecte al Programa Ampliat d'Immunització, i no es percep com a immunització contra la malària.

Principal Investigator
Robert Pool
Coinvestigadors
Marjolein Gysels, Christopher Pell
Project Manager
Marjolein Gysels

En col·laboració amb:

- Mary Hamel, Frank Odihambo. Centres for Disease Control and Prevention - Kenya Medical Research Institute (CDC-KEMRI), Kisumu (Kenya).
- Rob Newman. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (Estats Units).
- 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, Lambaréneé (Gabon) & Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg (Sud-àfrica).
- Philip Adongo. Navrongo Health Research Centre, Navrongo (Ghana).

Finançador
Fundació Bill & Melinda Gates, Seattle (Estats Units).
Durada del projecte
2007 – 2009.

Publications

Pool R, Mushi A, Armstrong Schellenberg J, Mrisho M, Alonso PL, Montgomery C, Tanner M, Mshinda H, Schellenberg D. The acceptability of intermittent preventive treatment of malaria in infants (IPTi) delivered through the expanded programme of immunization in southern Tanzania. Malar J 2008; 7:213.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 52

Consorci del Tractament Preventiu Intermitent en Infants (IPTi)

GRUP DE TREBALL DE COST-EFECTIVITAT (CEWT) DE L'IPTi

L'objectiu general del Grup de Treball de Cost-Efectivitat (*Cost Efectiveness Working Group,* CEWG) és ajudar els responsables de la presa de decisions polítiques a triar estratègies eficients i integrades per al control de la malària, i afavorir la recomanació de l'IPTi, en funció de la necessitat de recursos i de l'efectivitat global.

La quantitat de centres i de països que estan involucrats en la tasca del CEWG proporcionarà una evidència considerable de l'efectivitat econòmica de l'IPTi, i influirà positivament en les decisions polítiques i d'assignació de recursos per a aquesta estratègia a nivell internacional, nacional i subnacional.

Els baixos costos marginals d'administració de l'IPTi, juntament amb el favorable impacte sobre la salut que ha demostrat l'IPTi amb sulfadoxina-pirimetamina (SP), constitueixen una important evidència perquè els defensors de l'IPTi puguin influir favorablement en els responsables de la presa de decisions a nivell polític i en l'assignació de recursos per a la intervenció de l'IPTi. A més, els resultats dels assajos clínics que avaluen altres opcions terapèutiques també permetran disposar d'una comparativa del cost-efectivitat per l'SP com a teràpia única o en combinació, utilitzant amodiaquina, artesunat, Lapdap i mefloquina.

El CEWG ha rebut finançament per dur a terme una anàlisi de cost-efectivitat en quatre centres: Moshi, Lambaréné, Kisumu i Papua Nova Guinea. Els assajos clínics de Manhiça i del sud-est de Tanzània ja tenen components de cost-efectivitat, i juntament amb els equips clau del Swiss Tropical Institute i de la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, formen part del CEWG.

Fins al moment el CEWG ha reclutat personal en els centres integrants anteriors, ha elaborat el manual detallat de cost-efectivitat, ha desenvolupat les eines de recollida de dades i ha realitzat, amb els equips de cada país, les corresponents proves pilot amb les eines de recollida de dades. També es van posar en marxa tallers de formació, i es va completar l'anàlisi de dades.

Actualment s'estan acabant d'escriure els resultats d'aquest projecte, per a la seva publicació posterior. En els centres on l'IPTi ha tingut un efecte significatiu en la reducció de la malària, el cost per episodi evitat per a l'IPTi-SP va ser molt baix, d'entre 1,36 i 4,03 dòlars dels EUA per cada any de vida ajustat per invalidesa (*disability-adjusted life year*, DALY) evitat, segons les dades específiques de l'assaig, i d'entre 0,68 i 2,27 dòlars dels EUA per cada DALY evitat segons una anàlisi conjunta. Per a l'IPTi amb antimalàrics alternatius, el cost més baix per cas evitat va ser per a amodiaquina-artesunat a Kisumu (4,62 dòlars dels EUA per cada DALY evitat), i el més alt va ser per a mefloquina a Korowge (18,56 dòlars dels EUA per cada DALY evitat).

L'IPTi va resultar eficaçment i altament cost-efectiu en tots els centres llevat d'un (Lambaréné), amb valors que van des dels 2,90 dòlars dels EUA (Ifakara, SP) fins als 39,63 (Korogwe, mefloquina) per DALY evitat. L'IPTi també va reduir els costos del sistema sanitari i va mostrar estalvis considerables en els casos evitats. En l'únic centre on l'IPTi no va ser eficaç per evitar casos de malària (tot i que sí que va ser eficaç per evitar casos d'anèmia), aquesta intervenció no va resultar cost-efectiva.

Coinvestigadora principal
Elisa Sicuri

En col·laboració amb:
- Benson Obonyo. Kenya Medical Research Institute, Kisumu (Kenya).
- Fred Matovu. Kilimanjaro Christian Medical Centre, Moshi (Tanzània).
- Prosper Biao. Albert Schweitzer Hospital, Lambaréné (Gabon).
- Carol Davy. Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goroka (Papua Nova Guinea).
- Lesong Conteh. Swiss Tropical Institute, Basilea (Suïssa).

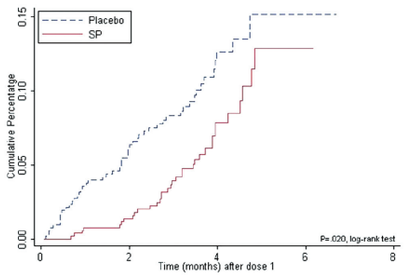
Finançador
Fundació Bill & Melinda Gates, Seattle (Estats Units).

Durada del projecte
2006 – 2009.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 53

1.10. TIMNET: TRACTAMENT PREVENTIU INTERMITENT EN L'EMBARÀS (IPTp) EN EL CONTEXT DE XARXES MOSQUITERES IMPREGNADES D'INSECTICIDA

Per a la prevenció de la malària en l'embaràs a l'Àfrica es compta amb el tractament preventiu intermitent (IPTp) i les xarxes mosquiteres tractades amb insecticides (ITN). Tot i que tant l'IPTp com les ITN han demostrat per separat que són eficaços en la reducció dels efectes perjudicials de la malària durant l'embaràs, la informació disponible sobre la seguretat i l'eficàcia de les dues intervencions juntes era força limitada.



Eficàcia protectora (PE 40% [95% CI, 7,40-61,20]; p=0,020) del tractament preventiu intermitent amb sulfadoxina-pirimetamina (SP) i de les xarxes mosquiteres impregnades en la reducció d'episodis clínics de malària durant l'embaràs (Manhiça, Moçambic. Menéndez C. *et al*. 2008).

Des de l'any 2003 fins al 2006, 1.030 dones moçambiqueses embarassades van rebre xarxes mosquiteres tractades amb insecticides de llarga durada durant les visites a les consultes prenatals (ANC) i, independentment que estiguessin o no infectades pel virus de la immunodeficiència humana (VIH), van ser reclutades per a un assaig clínic aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo per avaluar la seguretat i l'eficàcia de dues dosis de sulfadoxina-pirimetamina (SP). En l'estudi es va mesurar, com a objectiu principal, la reducció del baix pes en néixer.

L'administració de dues dosis de SP va resultar segura i ben tolerada, si bé no es va associar amb reduccions en la prevalença de l'anèmia en el moment del part, en el baix pes en néixer o en la infecció placentària. No obstant això, el grup que va rebre SP va mostrar un 40% de reducció en la incidència de malària clínica durant l'embaràs, i reduccions en la prevalença de parasitèmia perifèrica i de placentes amb infecció activa. Així mateix, es va detectar una reducció en l'anèmia greu en el moment del part, si bé aquest valor va estar en el límit de la significació estadística. Tots aquests efectes no es van veure modificats ni per la gravidesa ni per l'estat d'infecció pel VIH. L'ús de xarxes mosquiteres tractades amb insecticides va ser de més del 90% en tots dos grups.

L'administració de dues dosis de SP es va associar amb una reducció en alguns indicadors, si bé aquestes no es van traduir en millores significatives en altres resultats materns o del part, per la qual cosa l'ús de xarxes mosquiteres tractades amb insecticides durant l'embaràs pot reduir la necessitat administrar IPTp. La distribució d'aquestes xarxes mosquiteres hauria d'estar integrada en les visites prenatals a l'Àfrica subsahariana (Menéndez C *et al.* 2008).

Després de l'estudi anterior se n'han dut a terme altres de complementaris:

- Tractament preventiu intermitent amb sulfadoxina-pirimetamina en dones moçambiqueses embarassades i el seu efecte sobre l'adquisició de la immunitat en les mares i en els seus fills.
- Tractament preventiu intermitent amb sulfadoxina-pirimetamina en dones moçambiqueses embarassades i el seu efecte sobre els marcadors moleculars de resistència del paràsit.
- Timnetvir: Efecte del tractament preventiu intermitent amb sulfadoxina-pirimetamina en dones embarassades VIH-positives a Moçambic sobre la prevenció de la transmissió de mare a fill del VIH (consulteu la secció VIH/sida, apartat 2.1).

Finançador
Banc Bilbao Vizcaya Argentaria, Fundació BBVA, Bilbao (Espanya)
Agència Espanyola de Cooperació Internacional per al Desenvolupament (AECID), Espanya.
Durada del projecte
2007 – 2009.
Publicacions
- Bardají A, Sigauque B, Bruni L, Romagosa C, Sanz S, Mabunda S, Mandomando I, Aponte J, Sevene E, Alonso PL, Menéndez C. Clinical malaria in African pregnant women. Malar J 2008; 7: 27.
- Menéndez C, Bardají A, Sigauque B, Romagosa C, Sanz S, Serra-Casas E, Macete E, Berenguera A, David C, Dobaño C, Naniche D, Mayor A, Ordi J, Mandomando I, Aponte J, Mabunda S, Alonso PL. A randomized placebo-controlled trial of intermittent preventive treatment in pregnant women in the context of insecticide treated nets delivered through the antenatal clinic. PLoS ONE 2008; 3:1934.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 54

TRACTAMENT PREVENTIU INTERMITENT AMB SULFADOXINA-PIRIMETAMINA EN DONES MOÇAMBIQUESES EMBARASSADES I EL SEU EFECTE SOBRE L'ADQUISICIÓ DE LA IMMUNITAT EN LES MARES I ELS SEUS FILLS

Actualment l'OMS recomana, per al control de la malària durant l'embaràs a l'Àfrica, el tractament preventiu intermitent (IPT) i les xarxes impregnades d'insecticida (*insecticide treated nets*, ITN). No obstant això, es desconeix l'efecte d'aquesta intervenció sobre l'adquisició natural d'immunitat contra *P. faliciparum* en les dones i en els seus fills.

Com a part d'un assaig clínic d'eficàcia (TIMNET) per avaluar si l'IPT en l'embaràs proporciona algun benefici addicional a la protecció aconseguida per les ITN, es va proposar d'estudiar les conseqüències que aquesta intervenció pogués tenir sobre la salut de mares i fills. De fet, l'IPT en l'embaràs pot alterar el desenvolupament de la immunitat de dones embarassades contra els paràsits segrestats a la placenta i afectar el fetus en l'exposició in utero a la infecció, afectant el desenvolupament del sistema immunitari fetal i modulant futures respostes contra *Plasmodium falciparum* i/o la resposta a vacunes en el primer any de vida.

Per tot això, i per dirigir la implementació de l'IPT durant l'embaràs en els programes nacionals de control de la malària, cal determinar el balanç entre els efectes beneficiosos d'intervencions maternes (reducció d'anèmia materna i baix pes en néixer) i els efectes perjudicials (alteració de la resposta immunològica en dones embarassades, en fetus i en infants).

Els resultats d'aquest estudi van mostrar que les dones VIH-positives que van rebre IPT amb SP van presentar menors nivells d'anticossos en sang perifèrica i de cordó contra alguns antígens del paràsit, en comparació amb les dones VIH-positives que van rebre placebo. Es va observar una associació entre un alt nivell d'anticossos contra la malària i un major risc de patir un primer episodi de la malaltia tant en la mare com en l'infant. Els nivells d'anticossos no es van associar amb una reducció de l'anèmia materna, de la prematuritat o del baix pes en néixer.

Segons aquest estudi, l'associació de l'IPT amb SP amb la reducció dels anticossos contra la malària en dones infectades amb el VIH (no en les dones VIH-negatives) pot reflectir una major eficàcia de la intervenció en la prevenció de la malària entre les dones positives per al VIH. A més, aquesta reducció d'anticossos no es va traduir en un increment del risc de morbiditat per malària ni en les dones embarassades ni en els seus fills.

Investigador principal
Alfredo Mayor
Coinvestigadora principal
Carlota Dobaño
Coinvestigadors
Clara Menéndez, Cleofé Romagosa, Azucena Bardají, John Aponte, Pedro Aide, Inácio Mandomando, Jaume Ordi, 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 Center for Genetic Engineering and Biotechnology, Nova Delhi (Índia).
- Antonio Langa, Catarina David. *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça* (CISM), (Moçambic).

Finançadors
Fundació Bill & Melinda Gates, Seattle (Estats Units).
Banc Bilbao Biscaia Argentaria, Fundació BBVA, Bilbao (Espanya).

Durada del projecte
2007 – 2009.

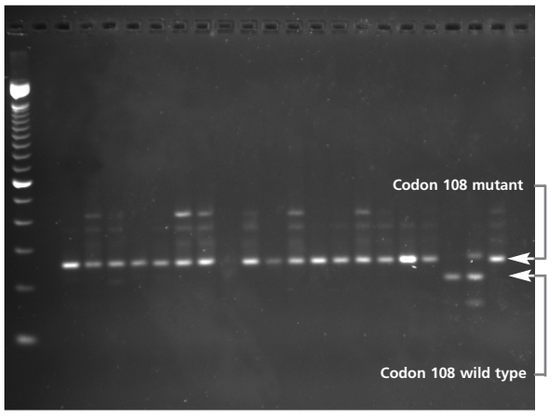
Publicacions

- Bardají A, Sigauque B, Bruni L, Romagosa C, Sanz S, Mabunda S, Mandomando I, Aponte J, Sevene E, Alonso PL, Menéndez C. Clinical malaria in African pregnant women. Malar J. 2008 Jan 30;7:27.
- Menéndez C, Bardají A, Sigauque B, Romagosa C, Sanz S, Serra-Casas E, Macete E, Berenguera A, David C, Dobaño C, Naniche D, Mayor A, Ordi J, Mandomando I, Aponte J, Mabunda S, Alonso PL. A randomized placebo-controlled trial of intermittent preventive treatment in pregnant women in the context of insecticide treated nets delivered through the antenatal clinic. PLoS One. 2008 April 9;3(4):e1934.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 55

EFECTE DEL TRACTAMENT PREVENTIU INTERMITENT SOBRE ELS MARCADORS MOLECULARS DE RESISTÈNCIA DE P. *FALCIPARUM* EN DONES EMBARASSADES I EN INFANTS MOÇAMBIQUESOS

Tot i que el tractament preventiu intermitent amb sulfadoxina-pirimetamina és eficaç en la reducció de la malària en infants i dones embarassades, encara no es disposa de dades sobre el seu efecte en la possible selecció de paràsits resistents.



Genotip del codó 108 de dhfr determinat per PCR i digestió amb un enzim de restricció.

Per avaluar l'efecte de la intervenció sobre els marcadors moleculars de resistència, s'està comparant la freqüència d'episodis clínics causats per paràsits *de P. falciparum* amb mutacions en els gens *dhfr* i *dhps* (*dihidrofolat reductasa* i *dihidropteroat sintetasa*, respectivament) entre les dones infectades que van rebre SP o placebo, en el context de l'assaig clínic amb IPTp anteriorment detallat (TIMNET).

Dhfr i *dhps* són gens d'especial rellevància, ja que s'ha observat que mutacions puntuals en aquests gens incrementen el nivell de resistència de *P. falciparum* a la sulfadoxina-pirimetamina. Actualment s'ha conclòs l'anàlisi de les mutacions puntuals 51, 59 i 108 (en *dhfr*) i 437 i 540 (en *dhps*) per mitjà de PCR i digestió amb enzims de restricció. S'han analitzat un total de 250 mostres de dones embarassades, recollides en el moment del part, i s'està concloent l'anàlisi estadística de les dades obtingudes. Un estudi semblant desenvolupat en infants menors d'un any que rebien SP va demostrar que la meitat dels infants de Manhiça eren portadors de paràsits amb les cinc mutacions, i que el tractament preventiu intermitent estava associat amb alguns canvis en la prevalença de genotips implicats en resistència a l'SP (més mutacions en *dhfr* i *dhps*). No obstant això, l'alta prevalença de paràsits amb cinc mutacions (al voltant del 50%) no semblava comprometre l'eficàcia de l'SP en la prevenció de nous episodis de malària en infants menors d'un any.

La informació que generin aquests estudis serà especialment rellevant per al disseny d'estratègies de control de la malària durant l'embaràs, i per a la millor comprensió de les bases moleculars i immunològiques de la susceptibilitat a la malària en les dones embarassades.

Investigador principal
Alfredo Mayor
Coinvestigadora 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:
– Mike Scahill. Stanford University School of Medicine, Califòrnia (Estats Units).
Finançadors
Fundació Bill & Melinda Gates, Seattle (Estats Units)
Fons d'Investigació Sanitària (FIS), Institut de Salut Carlos III (ISCIII), Madrid (Espanya).
Durada del projecte
2008– 2009.

Publicacions
Mayor A, Serra-Casas E, Sanz S, Aponte JJ, Macete E, Mandomando I, Puyol L, Berzosa P, Dobaño C, Aide P, Sacarlal J, Benito A, Alonso P, Menéndez C. Molecular markers of resistance to sulphadoxine-pyrimethamine during intermittent preventive treatment for malaria in Mozambican infants. J Infec Dis. 2008;197:1737-42.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 56

1.11. VACUNES DE MALÀRIA

L'RTS,S és una vacuna basada en les proteïnes del circumsporozoït de *Plasmodium falciparum*. Aquesta vacuna, formulada amb adjuvants de la família AS0, és actualment el candidat a vacuna de la malària per *P. falciparum* més avançat.

El CRESIB, juntament amb el *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça* (CISM, Moçambic), està treballant des de fa diversos anys en l'avaluació de l'RTS,S, en col·laboració amb la PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI) i el laboratori farmacèutic GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals.

L'any 2002 es va fer un assaig clínic de fase I amb un grup de 60 infants d'entre 1 i 4 anys d'edat, que va ser dissenyat per avaluar la seguretat, la reactogenicitat i la immunogenicitat del candidat a la vacuna de la malària RTS,S, formulat amb l'adjuvant AS02A.

Posteriorment es va realitzar un estudi de fase IIb dissenyat per avaluar l'eficàcia, la seguretat i la immunogenicitat de l'RTS,S/AS02A en 2.022 infants d'entre 1 i 4 anys d'edat. La vacuna va demostrar que era segura, eficaç contra la malària clínica i la infecció per *P. falciparum*, i immunogènica contra l'antigen del circumsporozoït i l'antigen de superfície de l'hepatitis B.

Després de demostrar la no-inferioritat de la nova formulació de l'RTS,S amb l'adjuvant AS02D (formulació pediàtrica) respecte a la formulació existent, en un estudi en què van participar infants d'entre 2 i 6 anys, es va començar el primer assaig clínic de fase I/IIb en nadons, dissenyat amb l'objectiu d'avaluar la seguretat, la immunogenicitat i l'eficàcia de l'RTS,S/AS02D.

El CRESIB i el CISM estan preparant la posada en marxa de l'assaig clínic de fase III de l'RTS,S/AS01E, un estudi multicèntric dissenyat per avaluar l'eficàcia, la seguretat i la immunogenicitat de la vacuna en infants menors de 18 mesos d'edat.

El CRESIB forma part del *Clinical Trials Partnership Committee* (CTPC), actualment involucrat en el disseny i la posada en marxa d'aquest estudi, que començarà a mitjan 2009.

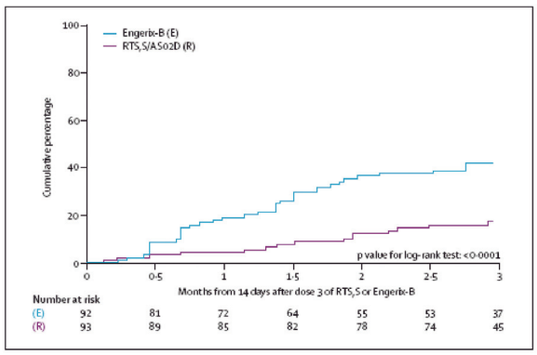
Els projectes en curs en l'àmbit de les vacunes contra la malària durant el període 2007-2008 van ser els següents:

- Assaig clínic de prova de concepte de fase I/IIb aleatoritzat, doble cec i controlat per avaluar la seguretat, la immunogenicitat i l'eficàcia del candidat a vacuna RTS,S/AS02D de GlaxoSmithKline Biologicals, en nadons que viuen en una regió endèmica de malària.
- Estudi dels marcadors immunitaris de fase sanguínia asexual associats amb la protecció prolongada en infants vacunats amb l'RTS,S/AS02A.
- Estudi pilot d'un sistema de vigilància hospitalària per a la detecció de malària greu i morbiditat greu en infants entre els 2 mesos i els 4 anys d'edat, que facilitarà la implementació d'un assaig clínic multicèntric de fase III d'eficàcia del candidat a vacuna de la malària de GSK Biologicals RTS,S/AS01E (PreMal055).
- Comparació de dos mètodes per a la quantificació de la densitat de *Plasmodium falciparum* en sang perifèrica humana – Un estudi ancil·lar a PreMal055.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 57

ASSAIG CLÍNIC DE PROVA DE CONCEPTE DE FASE I/IIB ALEATORITZAT, DOBLE CEC I CONTROLAT, PER AVALUAR LA SEGURETAT, LA IMMUNOGENICITAT I L'EFICÀCIA DEL CANDIDAT A VACUNA RTS,S/AS02D DE GSK BIOLOGICALS, EN NADONS QUE VIUEN EN UNA REGIÓ ENDÈMICA DE MALÀRIA

Es va dur a terme un assaig clínic de fase I/IIb, aleatoritzat i doble cec, en el qual van participar 214 infants de Moçambic. Els infants es van assignar aleatòriament per rebre tres dosis de RTS,S/AS02D o la vacuna de l'hepatitis B Engerix-B, administrades a les edats de 10, 14 i 18 setmanes, i tots ells van rebre les vacunes del Programa Ampliat d'Immunització a les 8, 12 i 16 setmanes d'edat.



Les corbes de Kaplan-Meier mostren el percentatge acumulatiu dels participants de l'estudi amb almenys un episodi d'infecció per malària. L'RTS,S/AS02D va resultar significativament més immunogènica en comparació amb Engerix-B.

Com a objectiu primari de l'estudi es va mesurar la seguretat de l'RTS,S/AS02D durant els sis primers mesos des del seu inici, per mitjà d'una anàlisi per intenció de tractar. Com a objectius secundaris es va mesurar la immunogenicitat i l'eficàcia enfront de noves infeccions per *Plasmodium falciparum* durant un període de seguiment de tres mesos, després de l'administració de la tercera dosi de la vacuna.

Es va comparar el temps fins a la primera infecció entre els grups per mitjà d'una anàlisi per protocol utilitzant models de regressió de Cox (estudi registrat amb el ClinicalTrials.gov, número NCT00197028).

Disset infants (15,9%; 95% CI 9,5–24,2) de cada grup van experimentar efectes adversos seriosos. Després d'un període de seguiment que va finalitzar el 6 de març del 2007 es van detectar un total de 31 efectes adversos seriosos en el grup de l'RTS,S/AS02D i de 30 en el grup d'Engerix-B, però cap d'ells no es va relacionar amb les vacunes. Es van produir quatre morts durant el mateix període de seguiment (dos en cada grup), totes elles després de finalitzar el període de detecció activa d'infecció (en el sisè mes).

L'RTS,S/AS02D va induir alts títols d'anticossos anticircumsporozoït. Es van detectar un total de 68 primeres infeccions per *P. falciparum*, 22 en el grup de l'RTS,S/AS02D i 46 en el grup control, i l'eficàcia ajustada de la vacuna va ser del 65,9% (95% CI 42,6–79,8%, p<0,0001).

Investigador principal
Pedro L. Alonso
Coinvestigador principal
John Aponte
Coinvestigadors
Pedro Aide, Montse Renom, Inácio Mandomando, Quique Bassat, Jahit Sacarlal, Maria Nélia Manaca, Sarah Lafuente, Arnoldo Barbosa

En col·laboració amb:
– GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Bèlgica).
Finançador
The PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI), Bethesda (Estats Units).
Durada del projecte
2005 – 2007.
Publicacions
Aponte JJ, Aide P, Renom M, Mandomando I, Bassat Q, Sacarlal J, Manaca MN, Lafuente S, Barbosa A, Leach A, Lievens M, Vekemans J, Sigauque B, Dubois MC, Demoitie MA, Sillman M, Savarese B, McNeil JG, Macete E, Ballou WR, Cohen J, Alonso PL. Safety of the RTS,S/AS02D candidate malaria vaccine in infants living in a highly endemic area of Mozambique: a double blind randomised controlled phase I/IIb trial. Lancet. 2007 Nov 3;370(9598):1543-51.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 58

ESTUDI DELS MARCADORS IMMUNITARIS DE FASE SANGUÍNIA ASEXUAL ASSOCIATS AMB LA PROTECCIÓ PROLONGADA EN INFANTS VACUNATS AMB L'RTS,S/AS02A

En una de les cohorts d'un assaig clínic controlat i de disseny aleatori, realitzat amb el candidat a vacuna de malària RTS,S/AS02A en infants de Manhiça amb edats compreses entre 1 i 4 anys, es va observar que la protecció induïda per la vacuna es mantenia fins a 4 anys (Alonso, P. L. et al. Lancet 2005 Dec 10; 366(9502):2012-8).

Xerrada informativa a dones moçambiqueses amb els seus fills, en el context d'un assaig clínic.

L'RTS,S és una vacuna pre-eritrocítica, és a dir, que actua sobre el *Plasmodium falciparum* des del moment de la inoculació del paràsit pel mosquit, i durant la infecció del fetge. Quan la vacuna és eficaç hauria de ser capaç de controlar la parasitèmia a aquest nivell; no obstant això, a mesura que es redueix el seu efecte -i sempre que no es faci cap intervenció- i que hi ha noves infeccions, els paràsits procedents del fetge emergirien en sang (fase eritrocítica de *P. falciparum*).

Durant el període d'eficàcia parcial de l'RTS,S els nivells de paràsits en sang es mantindrien a baixes dosis per un període de poques setmanes o mesos. Es creu que aquests nivells reduïts de paràsits que passen a la sang provoquen una estimulació òptima del sistema immunològic que ajuda a establir una protecció duradora enfront de la malaltia; és el que s'ha denominat el "*natural boosting*".

L'objectiu principal d'aquest estudi és investigar la hipòtesi del *natural boosting* de la immunitat de la fase eritrocítica, per descriure els mecanismes de la protecció duradora induïda per l'RTS,S. Un altre objectiu de l'estudi consisteix a comprovar si la protecció de la vacuna es manté fins a 5 anys després de la vacunació.

Així, als 5 anys de la vacunació, es va dur a terme una visita de tall transversal a les dues cohorts, es va mesurar la parasitèmia per mitjà de microscòpia i es va recollir plasma dels participants en l'estudi per investigar la immunogenicitat de la fase eritrocítica contra MSP-1, AMA-1 i EBA-175 per mitjà de tècniques múltiples (Luminex). Actualment també s'estan avaluant les respostes dels anticossos contra els paràsits vius en fase eritrocítica per mitjà de tècniques d'inhibició del creixement i contra antígens variants de superfície (VSA) per FACS.

Les dades d'aquest estudi es troben actualment en fase d'anàlisi, però resulta evident que la contribució del *natural boosting* en el context de les vacunes de protecció parcial és especialment rellevant per comprendre els possibles mecanismes de protecció perdurable induïts per la vacuna, així com la immunitat natural adquirida enfront de la malària en infants africans.

Investigadors principals
Pedro L. Alonso, Carlota Dobaño
Coinvestigadors principals
Joseph Campo, Jahit Sacarlal
Coinvestigadors
Augusto Nhabomba, John Aponte

En col·laboració amb:
– GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Bèlgica).
Finançador
The PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI), Bethesda (Estats Units).
Durada del projecte
2008 – 2010.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 59

Vacunes de malària

ESTUDI PILOT D'UN SISTEMA DE VIGILÀNCIA HOSPITALÀRIA PER A LA DETECCIÓ DE MALÀRIA GREU I MORBIDITAT GREU EN INFANTS ENTRE ELS 2 MESOS I ELS 4 ANYS D'EDAT, QUE FACILITARÀ LA IMPLEMENTACIÓ D'UN ASSAIG CLÍNIC MULTICÈNTRIC DE FASE III D'EFICÀCIA DEL CANDIDAT A VACUNA DE LA MALÀRIA DE GSK BIOLOGICALS RTS,S/AS01E (PREMAL055)

S'ha previst començar un assaig clínic de fase III en el segon semestre de l'any 2009 amb el candidat a vacuna de la malària RTS,S/ASO1E.

Investigadora del CISM visualitzant al microscopi làmines d'extensions sanguínies per al diagnòstic d'infecció per *P. falciparum* (Manhiça).

Es tracta d'un estudi multicèntric en què s'avaluarà l'eficàcia d'aquesta vacuna contra la malària en nadons i infants. En aquest estudi hi participaran diversos centres de l'Àfrica (concretament onze centres de set països africans), la qual cosa permetrà investigar l'eficàcia de la vacuna en zones amb diferents nivells de transmissió de la malària.

Per iniciar l'estudi de fase III cal dur a terme un treball previ de preparació, ja que en molts centres la posada en marxa d'un sistema de vigilància requerirà l'adequació dels processos de diagnòstic i de la infraestructura de les sales d'urgències i de les unitats d'ingrés hospitalari. Aquest estudi (PreMal 055) servirà per provar un sistema de vigilància hospitalària dirigit a la detecció de la malària greu i de la morbiditat greu en infants entre els 2 mesos i els 4 anys d'edat.

Aquest procés previ a l'assaig clínic de fase III ja està en marxa. Amb la finalitat de crear capacitats en les institucions participants, s'estan duent a terme activitats de formació del personal, a més del desenvolupament i la implementació del diagnòstic per raigs X i cultius microbiològics. Aquest estudi també permetrà assajar l'algoritme per a l'avaluació dels infants malalts i dels processos de maneig de dades, així com estandarditzar els mètodes observacionals.

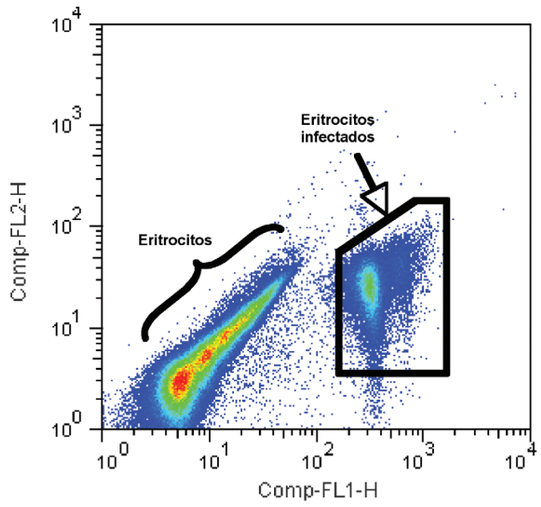
Investigador principal
Jahit Sacarlal
Coinvestigadors
John Aponte, Carlota Dobaño, Joseph Campo, Pedro Aide, Pedro L. Alonso

En col·laboració amb:
– GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Bèlgica).
Finançador
The PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI), Bethesda (Estats Units).
Durada del projecte
2008.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 60

COMPARACIÓ DE DOS MÈTODES PER A LA QUANTIFICACIÓ DE LA DENSITAT DE *PLASMODIUM FALCIPARUM* EN SANG PERIFÈRICA HUMANA – UN ESTUDI ANCIL·LAR A PREMAL055

En els estudis amb *Plasmodium falciparum* l'anàlisi microscòpica de gotes de sang és, actualment, el mètode que s'utilitza més sovint per mesurar la parasitèmia i la densitat de paràsits. Tanmateix, es tracta d'un mètode subjectiu i força laboriós, la qual cosa en complica la utilització en l'avaluació de programes a gran escala.



Sang humana tenyida amb YOYO-1 visualitzada en un gràfic de dades bidimensionals (FL1 [YOYO-1] per FL2 [autofluorescència]). La població d'eritròcits infectats amb *P. falciparum* es desplaça fora de la població d'eritròcits normals. D'aquesta manera es calcula i compara la freqüència d'eritròcits infectats amb la d'eritròcits no infectats per definir la densitat de paràsits per FACS.

La citometria de flux és una tècnica més útil en l'anàlisi d'alt rendiment; tot i això, a causa de la limitada especificitat que s'assoleix amb les tècniques actuals, la citometria de flux no s'utilitzava, fins al moment actual, en els assajos clínics. En aquests moments hi ha una aplicació de la citometria de flux que utilitza una tinció d'ADN dels paràsits. Aquesta tècnica ha demostrat ser una alternativa a tenir en compte per al mesurament de la parasitèmia en sang perifèrica en humans.

Aquest estudi és una manera de valorar i d'explorar una nova metodologia de citometria de flux desenvolupada pel grup de Jiménez-Díaz i Angulo-Barturen, del Centre de Recerca de GlaxoSmithKline a Tres Cantos (Madrid). Aquest mètode estima la parasitèmia, en models de rosegadors, en funció del recompte de glòbuls rojos infectats, identificats per mitjà d'autoflorescència i contingut d'ADN, mesurats després de la tinció amb YOYO-1.

Al llarg del 2008 s'ha dissenyat l'estratègia per dur a terme aquest procediment, en el qual inicialment es van recollir mostres de sang de 100 individus reclutats a l'Hospital Distrital de Manhiça (Moçambic) que participen en l'estudi PreMal 055.

Les gotes de sang recollides per punció es van fixar amb glutaraldehid, i es van incubar amb ARNasa per tenyir-se després amb YOYO-1. L'anàlisi dels eritròcits infectats amb paràsits de *P. falciparum* es va fer per mitjà d'anàlisis de gràfics de dades bidimensionals (en comptes de l'anàlisi unidimensional clàssica); i actualment el procés està en fase final d'anàlisi.

Investigador principal
Joseph Campo
Coinvestigadors principals
Carlota Dobaño, John Aponte
Coinvestigadors
Augusto Nhabomba, Jahit Sacarlal, Pedro L. Alonso

En col·laboració amb:
– Iñigo Angulo-Barturen. GlaxoSmithKline, Infectious Diseases CEDD, Diseases of the Developing World, Tres Cantos, Madrid (Espanya).
Finançador
The PATH Malaria Vaccine Initiative (MVI), Bethesda (Estats Units).
Durada del projecte
2008 – 2009.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 61

1.12. DESENVOLUPAMENT CLÍNIC DE FÀRMACS ANTIMALÀRICS

- Avaluació de quatre combinacions amb artemisina per al tractament de la malària no complicada en infants africans.
- Estudi multicèntric, aleatoritzat, cec per a l'investigador, i de grups paral·lels, per comparar l'eficàcia, la seguretat i la tolerància de la formulació soluble del Coartem® vs. sis dosis de Coartem® en comprimits en el tractament de la malària per *Plasmodium falciparum* no complicada en infants.

Desenvolupament clínic de fàrmacs antimalàrics

AVALUACIÓ DE QUATRE COMBINACIONS AMB ARTEMISINA PER AL TRACTAMENT DE LA MALÀRIA NO COMPLICADA EN INFANTS AFRICANS.

L'objectiu global d'aquest projecte és comparar l'eficàcia i la seguretat de quatre teràpies combinades amb artemisina (ACT: amodiaquina-artesunat, dihidroartemisinina-piperaquina, artemèter-lumefantrina i clorproguanil-dapsona-artesunat) per al tractament de la malària no complicada en infants.

Mare d'infant moçambiquès que participa en l'assaig clínic signant el consentiment informat davant del testimoni i del personal mèdic de l'estudi.

Es tracta d'un estudi multicèntric de fase IV, aleatoritzat i obert, amb tres braços de tractament i en el qual participen cinc centres de recerca de l'Àfrica (Burkina Faso, Nigèria, Zàmbia, Gabon i Moçambic). L'East African Network és la responsable de la monitorització del tractament antimalàric (EANMAT). Aquesta xarxa de treball activa està present a Kenya, Tanzània, Uganda, Rwanda i Burundi, i té cinc socis europeus (Bèlgica, Alemanya, França, el Regne Unit i Espanya).

Investigadora principal
Clara Menéndez
Coinvestigadors
Raquel González, Eusébio Macete, Quique Bassat, Sonia Machevo, Montse Renom

Els objectius d'aquest estudi són establir la seguretat i l'eficàcia d'aquestes noves teràpies combinades amb artemisines 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.

Un total de 5.100 infants amb malària no complicada van ser assignats aleatòriament per rebre una de les quatre ACT. La mostra proposada (170 infants per braç de tractament i per centre) ens permetrà determinar si els tractaments són equivalents en termes d'eficàcia (90%), suposant que les diferències entre ells no són superiors al 10%. Quan es consideren conjuntament, els assajos podran detectar una diferència significativa en l'eficàcia entre els tractaments de 4%-6% i efectes adversos d'importància en una freqüència d'almenys l'1%-2%.

L'estudi ha finalitzat el reclutament de participants i actualment es troba en fase de finalització del seguiment clínic.

En col·laboració amb:
– Umberto d'Alessandro. Institute of Tropical Medicine, Anvers (Bèlgica).

Finançadors
European & Developing Countries Clinical Trial Partnership, EDCTP (Unió Europea)
Fons d'Investigació Sanitària (FIS), Institut de Salut Carlos III (ISCIII), Madrid (Espanya)

Durada del projecte
2007 – 2009.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 62

ESTUDI MULTICÈNTRIC, ALEATORITZAT, CEC PER A L'INVESTIGADOR, I DE GRUPS PARAL·LELS, PER COMPARAR L'EFICÀCIA, LA SEGURETAT I LA TOLERÀNCIA DE LA FORMULACIÓ SOLUBLE DEL COARTEM® VS. SIS DOSIS DE COARTEM® EN COMPRIMITS EN EL TRACTAMENT DE LA MALÀRIA PER *PLASMODIUM FALCIPARUM* NO COMPLICADA EN INFANTS

L'objectiu d'aquest assaig clínic era demostrar la no-inferioritat de la nova formulació dispersable d'artemèter-lumefantrina (Coartem®) enfront dels comprimits convencionals per al tractament d'infants de poca edat amb malària no complicada a Benín, Kenya, Mali, Moçambic i Tanzània.

Botiga habilitada com a unitat d'assajos clínics dins l'àrea de l'Hospital del Districte de Manhiça i personal mèdic de l'estudi.

L'objectiu primari va ser mesurar la taxa de curació parasitològica als 28 dies, corregida per PCR. Ens vam proposar mostrar la no-inferioritat (amb un marge de -5%) de la formulació dispersable respecte als comprimits. Vam construir un interval de confiança (IC) del 97,5% asimptòtic unilateral sobre la diferència en les taxes de curació i vam generar un llistat d'aleatorització per ordinador, que es va preservar perquè els investigadors no coneguessin la medicació administrada. Vam utilitzar una anàlisi per intenció de tractar modificada (aquest assaig està registrat com: *ClinicalTrials.gov*, número NCT00386763).

En l'estudi, 899 infants de 12 o menys anys d'edat van ser assignats aleatòriament per rebre la formulació dispersable (n=447) o els comprimits (n=45). Més del 85% dels pacients en cada grup de tractament van completar l'estudi; 812 infants complien els criteris per a l'anàlisi per intenció de tractar modificada (n=403 vs. n=409).

La taxa de curació als 28 dies, corregida per PCR, va ser del 97,8% (95% CI 96,3–99,2) en el grup de la formulació dispersable i del 98,5% (97,4–99,7) en el grup que va rebre els comprimits. El valor més baix de l'IC 97,5% d'una cua va ser de -2,7%. Els vòmits van ser l'efecte advers relacionat amb la medicació que es va comunicar més sovint (n=33 [7%] i n=42 [9%] respectivament). No es van observar signes d'ototoxicitat ni cardiotoxicitat rellevants.

Investigadora principal
Clara Menéndez
Coinvestigadors
Raquel González, Quique Bassat, Montse Renom, Inácio Mandomando

En col·laboració amb:
– David Ubben. Medicines for Malaria Venture (MMV), Ginebra (Suïssa).

Finançadors
Novartis Vaccines, Basilea (Suïssa).
Medicines for Malaria Venture (MMV), Ginebra (Suïssa).
Durada del projecte
2006 – 2007.

Publicacions

Abdulla S, Sagara I, Borrmann S, D'Alessandro U, Gonzalez R, Hamel M, Ogutu B, Martensson A, Lyimo J, Maiga H, Sasi P, Nahum A, Bassat Q, Juma E, Otieno L, Bjorkman A, Beck HP, Andriano K, Cousin M, Lefevre G, Ubben D, Premji Z. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine dispersible tablets compared with crushed commercial tablets in African infants and children with uncomplicated malaria: a randomised, single-blind, multicentre trial. Lancet. 2008 Nov 22;372(9652):1819-27.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 63

1.13. FUMIGACIÓ INTRADOMICILIÀRIA AMB INSECTICIDES DE DIPÒSIT (*INDOOR RESIDUAL SPRAYING*, IRS) A L'ÀFRICA

L'IRS és un estudi antropològic a petita escala que es duu a terme principalment a Manhiça (Moçambic) en col·laboració amb el *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça* (CISM). A través d'aquest estudi s'investiguen els factors socioculturals que influeixen en la resposta, tant positiva com negativa, a la implementació de la fumigació intradomiciliària amb insecticides de dipòsit (IRS).

Casa típica d'una àrea rural de Moçambic.

A més, l'enfocament d'aquest estudi és més ampli, per abordar els mateixos factors però a escala global, investigant quines són les influències polítiques, regionals i internacionals que contribueixen a la resposta local davant d'aquesta intervenció.

Aquest projecte encara està en curs, per la qual cosa encara no s'ha completat l'anàlisi de dades; tanmateix, els resultats preliminars, que ja s'han exposat en dos congressos, suggereixen que l'acceptació de l'IRS en zones rurals de Moçambic està fonamentada en un sentit de la ciutadania basada en el grup, resultant de la política de descentralització posterior a la guerra en aquestes zones.

Malgrat els dubtes sobre els seus beneficis, algunes persones accepten el ruixament intradomiciliari com a part de la seva obligació com a bon ciutadà, i d'altres ho fan per assegurar-se que poden accedir a altres serveis administrats per l'estat, com l'atenció sanitària. L'acceptació d'aquesta intervenció no es limita a percebre l'eficàcia o els efectes físics del procés de ruixament, sinó que està relacionada amb qüestions socioculturals molt més àmplies, com la ciutadania, la identitat i els drets.

Investigador principal
Robert Pool

En col·laboració amb:
- Khatia Munguambe. *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça*, Manhiça (Moçambic).
- Catherine Montgomery. London School of Hygiene and Tropical Medicine, London (Regne Unit).
- Samuel Mabunda. National Malaria Control Programme, Ministry of Health, Maputo (Moçambic).

Finançador
Bill & Melinda Gates Foundation, through the London School of Hygiene and Tropical Medicine, London (Regne Unit).

Durada del projecte
2007 – 2009.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 64

PROGRAMES DE RECERCA

- MALARIA
- **VIH/SIDA**
- INFECCIONS RESPIRATÒRIES AGUDES
- MALALTIES DIARREIQUES
- MALALTIA DE CHAGAS
- ALTRES PROGRAMES DE RECERCA

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 65

VIH/SIDA

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 66

2. VIH/SIDA

Pràcticament un 95% dels aproximadament 40 milions de persones infectades amb el virus de la immunodeficiència humana (VIH) en el món viuen en països en vies de desenvolupament, més de la meitat dels quals a l'Àfrica subsahariana.

Les dones embarassades són especialment vulnerables a la infecció pel VIH, i el risc que infectin els seus fills durant la gestació és certament elevat. Tant és així que en determinades regions del sud-est de l'Àfrica subsahariana la prevalença del VIH en dones embarassades supera el 40%, i les taxes de transmissió del VIH de mares a fills se situen entre el 10% i el 50%. A aquesta alarmant situació cal afegir-hi el problema del tractament: en països en vies de desenvolupament aproximadament el 12% dels malalts de sida que requereixen tractament reben la teràpia antiretroviral necessària.

Una gran part de la recerca en VIH/sida que es desenvolupa al CRESIB, en col·laboració amb el *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça* (CISM), va dirigida a l'estudi de la transmissió d'aquest virus, del tractament antiretroviral i de la seva relació amb altres infeccions freqüents en els països empobrits. El CRESIB ha ampliat el seu programa de recerca en VIH/sida en paral·lel amb el desenvolupament i el suport d'una plataforma clínica de VIH, a través de la qual proporciona diagnòstic, consell i atenció sanitària a la població de Manhiça. Aquesta plataforma clínica especialitzada es manté amb el suport de l'Agència Catalana de Cooperació al Desenvolupament.

La recerca en l'àmbit de la sida està orientada a conèixer la influència d'altres infeccions en presència del VIH/sida i dels medicaments d'ús comú en aquest entorn (principalment antimalàrics), per establir així pautes de tractament. En aquest àmbit, la salut maternoinfantil mereix especial atenció, fonamentalment pel que fa a una millor comprensió i utilització de la lactància materna, i a les intervencions per prevenir la transmissió vertical (infecció de mare a fill) o per incidir-hi.

Donat que el VIH destrueix o danya les cèl·lules del sistema immunològic de la persona que infecta, una altra part de la recerca està enfocada al restabliment de la immunitat i a l'estudi de la síndrome inflamatòria de restabliment immunitari (IRIS), investigant també els factors de risc que hi estan associats.

Abans d'abordar estudis d'intervenció amb fàrmacs o candidats a vacunes cal dur a terme estudis epidemiològics i antropològics que incloguin elements com el seguiment i compliment del tractament per part dels malalts. Els assajos clínics en aquest àmbit de recerca es dirigeixen a valorar l'eficàcia de diferents combinacions d'antiretrovirals, així com d'altres fàrmacs nous que estiguin en fase de desenvolupament i de possibles vacunes preventives o terapèutiques.

Research Professors
Clara Menéndez, Robert Pool
Assistant Research Professors
Denise Naniche
Medical Research Fellows
Emili Letang, Raquel González, Montse Renom, Cinta Moraleda, Azucena Bardají
Training Fellow
José Machado
PhD Students
Cèlia Serna, María Lahuerta

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 67

2.1. TIMNETVIR: EFECTE DEL TRACTAMENT PREVENTIU INTERMITENT AMB SULFADOXINA PIRIMETAMINA EN DONES EMBARASSADES VIH-POSITIVES A MOÇAMBIC SOBRE LA PREVENCIÓ DE LA TRANSMISSIÓ DE MARE A FILL DEL VIH

L'impacte de la malària en la transmissió del VIH-1 de mare a fill (*Mother to Child Transmission*, MTCT) sembla més complex del que inicialment s'havia indicat. Les discrepàncies dels escassos estudis disponibles reflecteixen la complexa relació existent entre la resposta immunitària materna contra la malària i el VIH.

D'una banda, la resposta antimalària podria estimular la replicació del VIH-1 en la placenta, incrementant així la càrrega viral plàsmica del VIH-1; mentre que, d'altra banda, i no obstant això, aquesta resposta podria afavorir el control de la replicació del VIH-1.

Els objectius d'aquest estudi es resumeixen en els següents:

1. Caracteritzar l'epidemiologia molecular del VIH-1 en dones embarassades a Manhiça (Moçambic) i analitzar-ne l'evolució genètica entre 1999 i 2004.

2. Avaluar l'impacte del tractament preventiu intermitent antimalàric (IPTp) amb dues dosis de sulfadoxina-pirimetamina (SP) durant el segon i el tercer trimestre de l'embaràs en la transmissió vertical del VIH-1.

3. Avaluar la relació entre la malària materna per *P. falciparum* i l'activació del sistema immunitari en el moment del part en dones embarassades VIH-positives.

Aquest estudi es va integrar en un assaig clínic aleatoritzat i doble cec descrit en l'apartat de recerca en malària: tractament preventiu Intermitent en l'embaràs en el context de xarxes mosquiteres impregnades d'insecticida (TIMNET). El seguiment de pacients i la recollida de mostres es va completar el 2007 i l'anàlisi i la interpretació de les dades es van dur a terme en el 2008 (consulteu la secció de recerca en malària, apartat 1.10).

Investigadora principal
Denise Naniche
Coinvestigadors
Clara Menéndez, Azucena Bardají, Maria Lahuerta

Els resultats d'epidemiologia molecular obtinguts fins al moment van revelar una gran variació genètica, amb l'existència de diferents subllinatges circulants del subtipus C. No es van observar diferències significatives en la càrrega viral materna o en el risc de MTCT del VIH-1 entre el grup SP i el placebo. Es va comprovar que les dones amb anèmia que van participar en aquest estudi tenien un risc fins a quatre vegades superior de MTCT del VIH-1 que les dones sense anèmia, i aquesta relació va ser independent de la càrrega viral plàsmica del VIH-1. En l'anàlisi multivariant, la malària placentària (tant activa com passada) es va associar amb un menor risc de MTCT del VIH-1.

En col·laboració amb:
– Miguel Angel Martínez. Fundació IrsiCaixa, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Espanya).
Finançador
Ministeri d'Educació i Ciència, I+D, Madrid (Espanya).
Durada del projecte
2004 – 2008.
Publicacions
– Lahuerta M, Aparicio E, Bardají A, Marco S, Sacarlal J, Mandomando I, Alonso PL, Martinez MA, Menéndez C, Naniche D. Rapid spread and genetic diversification of HIV type 1 subtype C in a rural area of southern Mozambique. AIDS Res Hum Retroviruses. 2008 Feb; 24(2): 327-35.
– Naniche D, Lahuerta M, Bardají A, Sigauque B, Romagosa C, Berenguera A, Mandomando I, David C, Sanz S, Aponte JJ, Ordi J, Alonso P, Menéndez C. Mother-to-child transmission of HIV-1: association with malaria prevention, anaemia and placental malaria. HIV Med. 2008 Oct;9(9):757-64.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 68

2.2. ENIC: ESTUDI DE PARÀMETRES IMMUNOLÒGICS I D'INDICADORS DE SALUT DURANT EL PRIMER ANY DE VIDA EN INFANTS NEGATIUS PER AL VIH NASCUTS DE MARES VIH-POSITIVES A MANHIÇA (MOÇAMBIC)

S'ha suggerit que l'exposició al VIH indueix anomalies hematològiques i immunitàries i provoca immunitat cel·lular específica del VIH en infants VIH-negatius nascuts de mares infectades per aquest virus.

En el context anterior resulta especialment rellevant comprendre l'impacte de l'exposició al VIH en els infants VIH-negatius, nascuts de mares infectades per aquest virus a l'Àfrica, ja que es tracta d'un continent on hi ha un predomini del virus VIH-1 soca C, amb una elevada càrrega de coinfeccions i una població predominantment lactant.

Aquest projecte permetrà estudiar els paràmetres immunològics durant el primer any de vida en infants VIH-negatius nascuts de mares VIH-positives. Entre els paràmetres objecte d'estudi s'inclourà el fenotipat de limfòcits, les poblacions de cèl·lules i la resposta a la vacunació de rutina. A més, en infants que no s'han infectat en el primer any de vida s'estudiaran, al llarg del període de lactància, les respostes VIH-específiques de les cèl·lules CD8 T, i d'aquesta manera s'investigarà si hi ha una correlació entre la presència de cèl·lules CD8 específiques per al VIH i la no-infecció.

El reclutament dels pacients per a aquest estudi va començar a l'agost del 2008, i continuarà fins al juny del 2009. El processament de mostres es prolongarà fins al juny del 2010, si bé s'espera disposar dels resultats preliminars a finals del 2009.

Reclutament de nens menors d'un any amb les seves mares per a l'estudi.

Investigadora principal
Denise Naniche
Coinvestigadores
Clara Menéndez, Montse Renom, Cinta Moraleda, Celia Serna

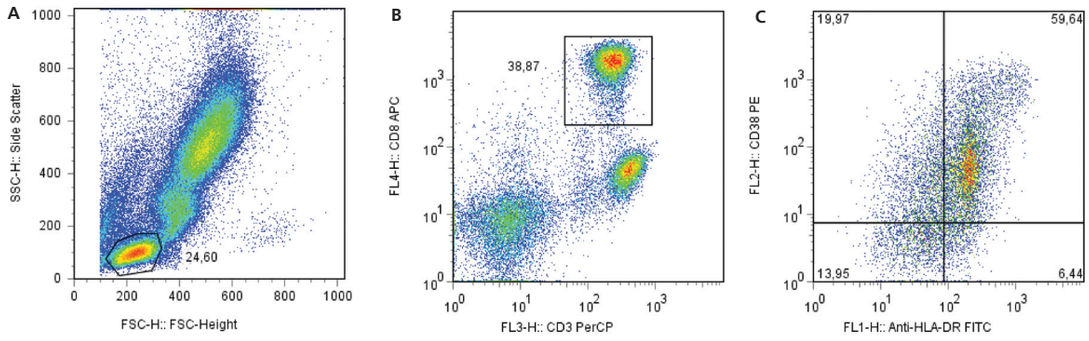
En col·laboració amb:
- Montse Plana. Servei de Malalties Infeccioses i Unitat de VIH, Hospital Clínic de Barcelona (Espanya).
- Nilsa de Deus. *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça* (CISM), Manhiça (Moçambic).

Finançador
Fons d'Investigació Sanitària. Institut de Salut Carlos III, Madrid (Espanya).
Durada del projecte
2007 – 2010.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 69

2.3. RITA: AVALUACIÓ DE LA RECONSTITUCIÓ IMMUNOLÒGICA DESPRÉS DEL COMENÇAMENT DE LA TERÀPIA ANTIRETROVIRAL ALTAMENT ACTIVA (TARGA) A MANHIÇA (MOÇAMBIC)

Conjuntament amb l'OMS, Moçambic es va proposar tractar 132.000 adults amb sida en el 2008. Aquest és un objectiu ambiciós, i tot i que hi ha una àmplia experiència en la implementació de la TARGA en els països occidentals, aquesta no hauria de traslladar-se directament als països africans. A més, la càrrega de coinfeccions és molt superior a l'Àfrica subsahariana, i podria donar lloc a diferents respostes a aquest tipus de tractament.



Limfòcits T CD8+ activats d'adult infectat amb el VIH abans d'iniciar el tractament antiretroviral combinat (cART). Gràfic de punts després de l'anàlisi per citometria de flux, que mostra: (A) subpoblació de limfòcits en sang; (B) subpoblació de cèl·lules T CD8+ en els limfòcits, i (C) expressió de marcadors d'activació HLA-DR i CD38 en la subpoblació de limfòcits T CD8+.

Així, per poder dissenyar estratègies innovadores en el tractament antiretroviral específic en el context africà és absolutament necessari disposar d'informació bàsica sobre les cinètiques de la restauració immunològica després del TARGA, les malalties oportunistes dinàmiques, l'adherència al tractament i la generació de resistències a medicaments per als subtipus de virus VIH presents a l'Àfrica. També cal disposar de la informació relativa a la presència de coinfeccions, tan freqüents en aquest continent.

Tal com es va disposar en el protocol d'aquest estudi, es va fer una valoració dels paràmetres immunològics en el programa de TARGA recentment implementat a Manhiça (Moçambic) durant un període de més de setze mesos. Aquesta valoració va incloure l'estudi de:

1. Les dinàmiques de restauració d'un sistema immunològic funcional.
2. La incidència i morbiditat associades amb la síndrome inflamatòria de reconstitució immunològica (IRIS).
3. L'avaluació de mutacions de resistència al TARGA.

El seguiment dels pacients i la recollida de mostres es van dur a terme entre els anys 2006 i 2008.

Amb les dades preliminars obtingudes s'ha identificat una elevada taxa d'IRIS associada al sarcoma de Kaposi (IRIS-KS), així com una sèrie de factors de risc per al desenvolupament de l'IRIS-KS. L'anàlisi en profunditat de les dades clíniques i immunològiques està encara en curs.

Investigadora principal
Denise Naniche
Coinvestigadors
Emili Letang, José Machado

En col·laboració amb:
- José María Miró. Servei de Malalties Infeccioses i Unitat de VIH, Hospital Clínic de Barcelona (Espanya).
- Thomas Campbell. Division of Infectious Diseases, University of Colorado, Health Sciences Center, Colorado (Estats Units).
- Claudia Carrilho. Departament de Patologia, Hospital Central de Maputo (Moçambic).
- Rui Bastos. Departament de Dermatologia, Hospital Central de Maputo (Moçambic).

Finançador
Fundació "la Caixa", Barcelona (Espanya).
Durada del projecte
2005 – 2008.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 70

2.4. AFREVACC: ESTABLIMENT D'UNA XARXA DE TREBALL EURO-AFRICANA PER A LA PREPARACIÓ DE CENTRES A L'ÀFRICA QUE DESENVOLUPEN ASSAJOS CLÍNICS DE VACUNES EN VIH

Investigadors de centres establerts a l'Àfrica i a Europa s'han proposat desenvolupar una xarxa de treball per investigar vacunes contra el VIH i possibilitar el desenvolupament d'un assaig clínic d'eficàcia amb un candidat a vacuna per prevenir la infecció pel VIH-1.

Els objectius a tres anys d'aquesta xarxa de treball són els següents:

– Consolidar una xarxa de treball integrada i funcional, connectant adequadament les diferents disciplines requerides a nivell operatiu i de presa de decisions.

– Construir noves capacitats per al desenvolupament de futurs assajos clínics de vacunes per al VIH.

Per poder assolir aquests objectius cal preparar els centres duent a terme estudis de viabilitat, de prevalença i d'incidència del VIH en les poblacions en què el risc d'infecció per aquest virus és suposadament més elevat; desenvolupar estratègies per al reclutament i la retenció de voluntaris, i estudiar els canvis estructurals associats amb els assajos de vacunes. A més, entre els objectius proposats es preveu dur a terme activitats de formació i altres activitats dissenyades per assegurar la qualitat dels procediments amb les mostres d'immunologia cel·lular, i estandarditzar i validar els protocols d'immunologia per a la detecció de les respostes immunològiques cel·lular i humoral en els candidats a vacuna.

La recerca en aquest projecte es desenvolupa en tres eixos: epidemiologia, viabilitat d'un assaig clínic de vacuna per al VIH i caracterització de pacients amb infecció aguda o recent per VIH.

Els estudis d'epidemiologia i viabilitat estan en fase de preparació, i començaran l'any 2009. L'estudi d'infeccions agudes i recents pel VIH va començar el 2008, i ja s'ha dut a terme la identificació i el seguiment de pacients amb infecció aguda per VIH. D'altra banda, el reclutament de pacients amb infecció recent per VIH començarà el 2009.

Investigadora principal
Denise Naniche
Coinvestigadors
Clara Menéndez, Robert Pool, Raquel González.

En col·laboració amb:
- Khatia Munguambe. *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça* (Moçambic).
- Jonathan Weber. Imperial College of London, Londres (Regne Unit).
- Gita Ramjee. HIV Prevention Research Unit, Medical Research Council South Africa, Durban (Sud-àfrica).
- Helen Rees. Wits Health Consortium (Pty), Reproductive Health and HIV Research Unit, 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 Program, Mbeya (Tanzània).
- Michael Hoelscher. Kliniken der Universitaet Muenchen, Munic (Alemanya).
- Josefo João Ferro. Universidade Catòlica de Moçambique, Beira (Moçambic).
- Joep Lange. Centre for Poverty-related Communicable Diseases, Amsterdam (Holanda).
- Wendy Stevens. Contract Laboratory Services, Johannesburg (Sud-àfrica).
- Giuseppe Pantaleo. Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Division of Immunology and Allergy and EuroVacc, Lausana (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, University of Regensburg, Regensburg (Alemanya).

Finançador
European & Developing Countries Clinical Trial Partnership, EDCTP (Unió Europea).
Durada del projecte
2007 – 2010.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 71

2.5. MDP: COMPONENT SOCIAL DEL PROGRAMA DE DESENVOLUPAMENT DE MICROBICIDES

S'està duent a terme un assaig clínic multicèntric amb microbicides vaginals per a la infecció pel VIH. En aquest estudi hi participen sis centres de quatre països africans (Uganda, Sud-àfrica, Zàmbia i Tanzània). Ja s'han completat els estudis de viabilitat i pilot, i actualment ens trobem a mig camí de l'assaig clínic en fase III.

Gel microbicida vaginal estudiat en la prevenció de la infecció pel VIH.

En aquest treball hi ha un important component social integrat, enfocat a estudiar l'adherència, l'acceptabilitat del producte, la comprensió del consentiment informat i la major exactitud de dades clau. Tot i que l'anàlisi de resultats d'aquest projecte encara no ha finalitzat, se n'han presentat els resultats preliminars en diverses comunicacions. També s'han presentat alguns treballs per a la seva publicació, basats en una sèrie de dades ja obtingudes.

Aquest projecte ha demostrat que la utilització d'una mescla de mètodes i la triangulació poden generar dades molt més exactes d'adherència i comportament, en comparació amb els qüestionaris quantitatius.

Investigador principal
Robert Pool

En col·laboració amb:
- Gita Ramjee. HIV Prevention Research Unit, Medical Research Council, Durban (Sud-àfrica).
- Helen Rees. Reproductive Health and HIV Research Unit, Chris Hani Baragwanath Hospital, Johannesburg (Sud-àfrica).
- Claire Moffat. LSHTM/NIMR/AMREF Collaborative Research Projects, Muanza (Tanzània).
- Anatoli Kamali. MRC Programme on AIDS, Uganda Virus Research Institute, Entebe (Uganda).
- Maureen Chisembele. University Teaching Hospital, Lusaka (Zàmbia).
- Mitzy Gafos. Africa Centre for Health and Population Studies (Sud-àfrica).
- Jonathan Weber. Imperial College, Londres (Regne Unit).
- Richard Hayes. London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (Regne Unit).
- Khatia Munguambe. *Centro de Investigação em Saúde de Manhica*, Manhica (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), Londres, Glasgow (Regne Unit).

Durada del projecte
2006 – 2009.

Publicacions

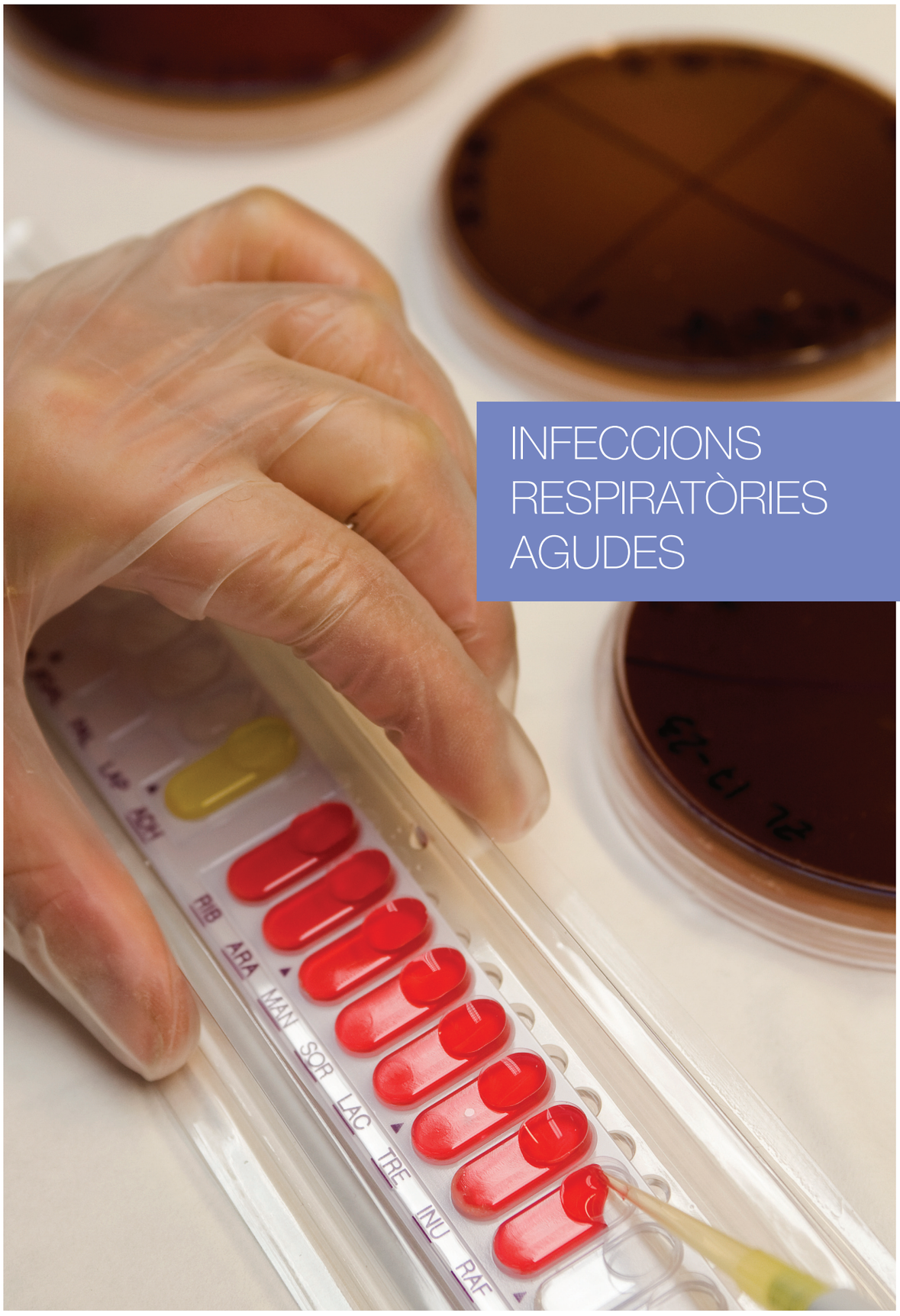
- Ndinda C, Chimbwete C, McGrath N, Pool R. Perceptions of anal sex in rural South Africa. Cult Health Sex 2008; 10: 205-12.
- Montgomery CM, Lees S, Stadler J, Morar NS, Ssali A, Mwanza B, Mntambo M, Phillip J, Watts C, Pool R. The role of partnership dynamics in determining the acceptability of condoms and microbicides. AIDS Care 2008; 20: 733-40.
- Some issues arising from the use of qualitative methods in clinical trials. Pool R. In Ader, HJ & Mellenbergh GJ. Eds. Proceedings of the 2007 KNAW Colloquium: Advising on Research Methods. Amsterdam: KNAW.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 72

PROGRAMES DE RECERCA

- MALARIA
- VIH/SIDA
- **INFECCIONS RESPIRATÒRIES AGUDES**
- MALALTIES DIARREIQUES
- MALALTIA DE CHAGAS
- ALTRES PROGRAMES DE RECERCA

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 73



INFECCIONS RESPIRATÒRIES AGUDES

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 74

3. INFECCIONS RESPIRATÒRIES AGUDES

Segons l'últim informe d'UNICEF/OMS (*Pneumonia, the forgotten killer of children*), la pneumònia és la principal causa de mort d'infants arreu del món, incloent-hi l'Àfrica subsahariana. Aquesta malaltia és responsable de fins al 19% de les defuncions, al conjunt del planeta, d'infants menors de cinc anys.

Una elevada proporció de casos de pneumònia i de defuncions es deuen a infeccions bacterianes, causades fonamentalment per pneumococ i *Haemophilus influenzae* tipus B (Hib), si bé també els virus (com el virus respiratori sincitial [VRS] i les diferents varietats de virus de la influença) hi juguen un paper important.

El tractament primerenc de la pneumònia amb antibiòtics apropiats salva nombroses vides. No obstant això, el diagnòstic clínic d'aquesta malaltia resulta difícil, a causa fonamentalment de la baixa especificitat dels signes i símptomes d'aquestes infeccions i de l'escassetat d'infraestructures de laboratori en nombroses zones. A més, l'abús dels antibiòtics ha contribuït a accelerar l'aparició de resistències, problema important sobretot on hi ha escassetat d'antibiòtics alternatius als d'ús més comú. A tot això cal afegir-hi el fet que, tot i que hi ha intervencions eficaces per reduir les morts per pneumònia en infants (com ara l'ús de vacunes conjugades contra el pneumococ i Hib altament eficaces en els grups d'edat de major risc, els infants menors de 2 anys), aquestes no arriben a la majoria de la població en risc, que és la que viu als països on la càrrega de malaltia és més elevada.

Davant d'aquest escenari, l'objectiu de la recerca que es duu a terme al CRESIB consisteix a contribuir a superar els desafiaments importants en salut pública en l'àrea de les pneumònies generant dades de vigilància epidemiològica (càrrega de la malaltia, etiologia, susceptibilitat antibiòtica) que permetin prioritzar les intervencions en salut en poblacions amb recursos escassos. La recerca també busca avaluar l'impacte d'intervencions com ara la introducció de noves vacunes en el Programa Ampliat d'Immunització (PAI) i la millora del diagnòstic en poblacions amb limitades infraestructures clíniques i de laboratori.

Actualment el CRESIB està desenvolupant estudis descriptius i analítics en l'àmbit de les pneumònies en col·laboració amb el *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça* (Moçambic).

Research Professor
Pedro L. Alonso
Assistant Research Professor
Anna Roca
Post-Doctoral Fellows
Anna Belen Ibarz, Ruth Aguilar
Medical Research Fellow
Quique Bassat
Training fellows
Betuel Sigaúque, Inácio Mandomando, Luis Morais, Sonia Machevo
PhD Students
Cristina O´Callaghan, Núria Díez
Biostatisticians
Llorenç Quintó, Sergi Sanz

Líquid cefaloraquidi purulent en un cas de meningitis bacteriana.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 75

3.1. ESTUDI PER DETERMINAR LA CÀRREGA DE MALALTIA ASSOCIADA A LES PNEUMÒNIES I AL PNEUMOCOC EN INFANTS MENORS DE DOS ANYS INGRESSATS A L'HOSPITAL DISTRITAL DE MANHIÇA

El pneumococ és la primera causa bacteriana associada a les pneumònies en infants. Les dades clíniques per al diagnòstic de pneumònia pneumocòccica són poc específics i, a més, el pneumococ s'aïlla només en un petit percentatge de casos.

Infant de tres anys amb pneumònia bacteriana, mostrant dificultats respiratòries i tiratge intercostal.

Així, la manca de definicions altament sensibles per al diagnòstic de pneumònies per pneumococ ha dificultat l'estudi epidemiològic de la càrrega de malaltia i la valoració d'eficàcia en estudis d'intervenció (com l'avaluació de noves vacunes). Per aquests motius, l'OMS va estandarditzar un protocol genèric que defineix la pneumònia confirmada radiològicament com una mesura indirecta per avaluar la càrrega de malaltia associada al pneumococ. Aquesta definició s'ha utilitzat en diversos assajos clínics d'eficàcia de la vacuna pneumocòccica conjugada en infants menors de dos anys.

L'objectiu d'aquest estudi és avaluar les definicions anteriors per mesurar la càrrega de malaltia de pneumònia pneumocòccica en estudis epidemiològics i mesurar la càrrega potencialment prevenible per vacunació. Per assolir aquest objectiu es va realitzar una vigilància epidemiològica de pneumònies en infants menors de dos anys ingressats a l'Hospital Distrital de Manhiça.

Els resultats inicials obtinguts en l'estudi van indicar que aproximadament un de cada tres infants menors de dos anys ingressats a l'Hospital Distrital de Manhiça tenia criteri clínic de pneumònia greu; a més, el 43% d'aquests infants tenia confirmació radiològica. Segons les dades obtingudes, el pneumococ és l'agent bacterià més prevalent en els dos grups: pneumònia clínica i pneumònia radiològicament confirmada, i els serotips trobats amb major freqüència són l'1 i el 5. Finalment, la prevalença d'infecció per VIH en aquests infants va resultar superior al 20%.

Investigador principal
Pedro L. Alonso
Coinvestigadors
Anna Roca, Betuel Sigaúque, Llorenç Quintó, Luis Morais

En col·laboració amb:
- Brendan Flannery, Montse Soriano-Gabarró, Anne Schuchat, Gloria M. Carvalho, Bernard Bell. Centres for Disease Prevention and Control, Atlanta (Estats Units).

Finançadors
Organització Mundial de la Salut (OMS)
Program for Appropriate Technology in Health (PATH), Bethesda (Estats Units)

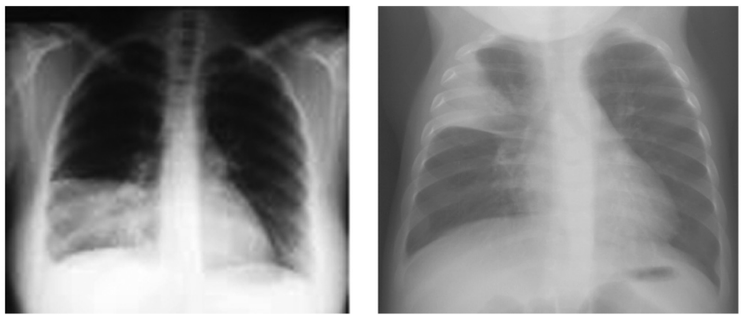
Durada del projecte
2003 – 2007.

Publicaciones
- Morais L, Carvalho MG, Roca A, Flannery B, Mandomando I, Soriano-Gabarró M, Sigaúque B, Alonso PL, Beall B. Sequential multiplex PCR for identifying pneumococcal capsular serotypes from south-Saharan African clinical isolates. J Med Microbiol. 2007 Sept; 56(Pt 9):1181-4.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 76

3.2. OVERLAP: ESTUDI DE VIGILÀNCIA PER DETERMINAR EL DIAGNÒSTIC REAL I L'ETIOLOGIA DELS CASOS AMB SOSPITA CLÍNICA DE PNEUMÒNIA EN INFANTS QUE S'ADRECEN A L'HOSPITAL DISTRITAL DE MANHIÇA (MOÇAMBIC)

Tot i que estudis previs han mostrat el grau de solapament entre la presentació clínica de la pneumònia i de la malària, encara no es disposa de prou evidència per suggerir modificacions en l'actual guia clínica de l'OMS i en la política de recomanacions en àrees endèmiques de malària.



Radiografia de tòrax amb consolidació (esquerra) i vessament pleural (dreta) de dos infants de l'estudi.

Pocs llocs de l'Àfrica rural disposen de la infraestructura necessària per diagnosticar adequadament la malària i les pneumònies. L'Hospital Distrital de Manhiça i el *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça*, a Moçambic, estan equipats amb un laboratori i un equip de raigs X que permeten el diagnòstic de totes dues patologies.

L'objectiu d'aquest estudi és valorar el grau de solapament entre pneumònia i malària en infants ingressats en aquest hospital i la presentació clínica dels quals és compatible amb totes dues malalties. Per fer-ho es determinarà el diagnòstic final en aquests infants després de dur a terme totes les proves diagnòstiques disponibles.

Els resultats preliminars d'aquest estudi han confirmat l'elevada freqüència de coinfeccions (malària i pneumònia [bacteriana i/o vírica]) en infants amb presentació clínica compatible amb les dues malalties. A més, les dades obtingudes també reflecteixen que la prevalença d'infecció per VIH ha estat més elevada en aquells casos en què s'aïlla un agent bacterià com a causa de la infecció.

Investigadora principal
Anna Roca
Coinvestigadors
Quique Bassat, Cristina O'Callaghan, Sonia Machevo, Luis Morais, Betuel Sigaúque, Llorenç Quintó, Sergi Sanz

Finançador
Organització Mundial de la Salut (OMS).
Durada del projecte
2006 – 2008.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 77

3.3. EXPLORANT L'ÚS DE BIOMARCADORS PER AL DIAGNÒSTIC D'INFECCIONS COMUNES A L'ÀFRICA

Els treballadors sanitaris en instal·lacions rurals de l'Àfrica s'enfronten cada dia amb la necessitat de diagnosticar i tractar infants amb malalties infeccioses.

No obstant això, l'escassetat d'eines de diagnòstic apropiades dificulta encara més el correcte diagnòstic en aquells casos que presenten febre i altres símptomes inespecífics en aquest entorn. Com a conseqüència d'això es produeix ben sovint un error diagnòstic de malalties infeccioses, que provoca una deficient provisió de la salut.

A través d'aquest projecte s'explorarà l'ús del mesurament en sang de nivells de diferents citocines i altres proteïnes per al diagnòstic de la malària i d'infeccions bacterianes i virals en països empobrits, a partir d'un estudi en infants que s'adrecen a l'Hospital Distrital de Manhiça amb senyals o símptomes inespecífics de malaltia i febre.

Els estudis preliminars indiquen la dificultat de trobar marcadors per diferenciar les malalties infeccioses anteriorment indicades.

Investigadora principal
Anna Roca
Coinvestigador principal
Pedro L. Alonso
Coinvestigadors
Sonia Machevo, Quique Bassat, Núria Diez, Cristina O'Callaghan, Betuel Sigaúque, Luis Morais, Ruth Aguilar, Llorenç Quintó

Finançador
Fundació Bill & Melinda Gates, Seattle (Estats Units).
Durada del projecte
2007 – 2009.

3.4. ETIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA I PRESENTACIÓ CLÍNICA DE LES INFECCIONS RESPIRATÒRIES AGUDES (ARI) EN INFANTS MOÇAMBIQUESOS MENORS DE CINC ANYS ADMESOS A L'HOSPITAL DISTRITAL DE MANHIÇA (MOÇAMBIC)

El destret o patiment respiratori és molt prevalent en infants menors de 5 anys que s'adrecen a l'Hospital Distrital de Manhiça. Amb aquest estudi es pretén avaluar els virus respiratoris associats a aquesta presentació clínica tan freqüent.

Entre setembre del 2006 i 2007 es van recollir, per tal de dur a terme el diagnòstic de virus respiratoris per mitjà de tècniques de biologia molecular, aspirats nasofaringis d'infants menors de cinc anys amb destret respiratori i febre que havien estat admesos a l'Hospital Distrital de Manhiça.

La detecció vírica realitzada va incloure els patògens següents: virus respiratori sincitial (VRS), virus de la influença i de la parainfluença, metapneumovirus, rinovirus, adenovirus i enterovirus. Als pacients de l'estudi, a més, se'ls van realitzar el diagnòstic d'infecció bacteriana invasiva (a través d'hemocultiu), proves d'infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH), detecció de paràsits de malària i radiografia de tòrax.

Com estava previst, les etiologies víriques es van associar a gairebé la meitat dels infants participants en aquest estudi, i els virus més prevalents van ser el rinovirus i l'adenovirus. La prevalença del VIH va ser del 23%, i la mortalitat dels subjectes de l'estudi amb infecció vírica va ser del 9%. Segons les dades de l'estudi, la prevalença d'infecció bacteriana va variar molt en funció del tipus de virus detectat.

Investigadora principal
Anna Roca
Coinvestigadors
Cristina O'Callaghan, Núria Diez, Quique Bassat, Sonia Machevo, Llorenç Quintó, Luis Morais

Finançador
Fons d'Investigació Sanitària (FIS), Institut de Salut Carlos III (ISCIII), Madrid (Espanya).
Durada del projecte
2005 – 2008.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 78

3.5. REFORÇAMENT DE LA VIGILÀNCIA DE LA MENINGITIS BACTERIANA EN INFANTS MENORS DE QUINZE ANYS ADMESOS A L'HOSPITAL DISTRITAL DE MANHIÇA (MOÇAMBIC)

La meningitis bacteriana aguda (MBA) és una de les malalties més greus de l'Àfrica subsahariana, amb més d'un milió de casos estimats per any en el continent. Les taxes de mortalitat i les seqüeles a llarg termini són elevades, i la població infantil és la que hi està més exposada.

L'any 1998 es va posar en marxa el sistema de vigilància de la meningitis bacteriana aguda (MBA) a l'Hospital Distrital de Manhiça, on el pneumococ Haemophilus influenzae i el meningococ són els patògens més comunament aïllats després del període neonatal. No obstant això, la càrrega de malaltia real associada a les MBA ha resultat més elevada del que les dades inicials mostraven. Amb aquest estudi es pretén donar suport a la presa de mostres per punció lumbar en infants amb sospita de MBA, i millorar així el diagnòstic microbiològic a través de proves complementàries. D'aquesta manera es millorarà el diagnòstic amb finalitats tant clíniques com epidemiològiques (vigilància epidemiològica).

Investigadora principal
Anna Roca
Coinvestigadors
Quique Bassat, Luis Morais, Betuel Sigaúque, Inácio Mandomando, Cristina O'callaghan

El reforçament del diagnòstic microbiològic ha permès avaluar de manera més acurada les taxes de malaltia associades a la MBA; aquestes han estat més de quatre vegades superiors a les descrites anteriorment. Durant els darrers anys també s'ha detectat un increment de casos de meningitis meningocòccica.

Finançador
Pneumococcal Vaccines Accelerated Development and Introduction Plan (PneumoADIP), John Hopkins University, Baltimore (Estats Units).
Durada del projecte
2006 – 2008.
Publicacions
Sigauque B, Roca A, Sanz S, Oliveiras I, Martinez M, Mandomando I, Valles X, Espasa M, Abacassamo F, Sacarlal J, Macete E, Nhacolo A, Aponte JJ, Levine MM, Alonso PL. Acute bacterial meningitis among children, in Manhiça, a rural area in Southern Mozambique. Acta Trop. 2008 Jan;105(1):21-7.

3.6. DEU ANYS DE VIGILÀNCIA D'INFECCIONS INVASIVES CAUSADES PER *NEISSERIA MENINGITIDIS* EN LA POBLACIÓ RURAL DE MANHIÇA (MOÇAMBIC)

Des de 1998 la vigilància d'infeccions bacterianes invasives en infants menors de 15 anys ingressats a l'Hospital Distrital de Manhiça es fa a través del *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça* (CISM).

Les dades obtingudes des de la data anterior demostren que el meningococ és la tercera causa de meningitis bacteriana aguda i una causa important de bacterièmia.

A partir de l'any 2006 s'ha observat un augment important de casos anuals d'infecció per meningococ. Les taxes actuals d'incidències anuals són elevades en una àrea que està fora del cinturó de les meningitis.

Investigadora principal
Anna Roca
Coinvestigadors
Ana Belén Ibarz, Luis Morais, Betuel Sigaúque, Inácio Mandomando

Amb el present estudi es proposa realitzar la caracterització molecular de les soques meningocòcciques aïllades en el CISM durant els darrers anys per avaluar la cobertura potencial de vacunes contra el meningococ.

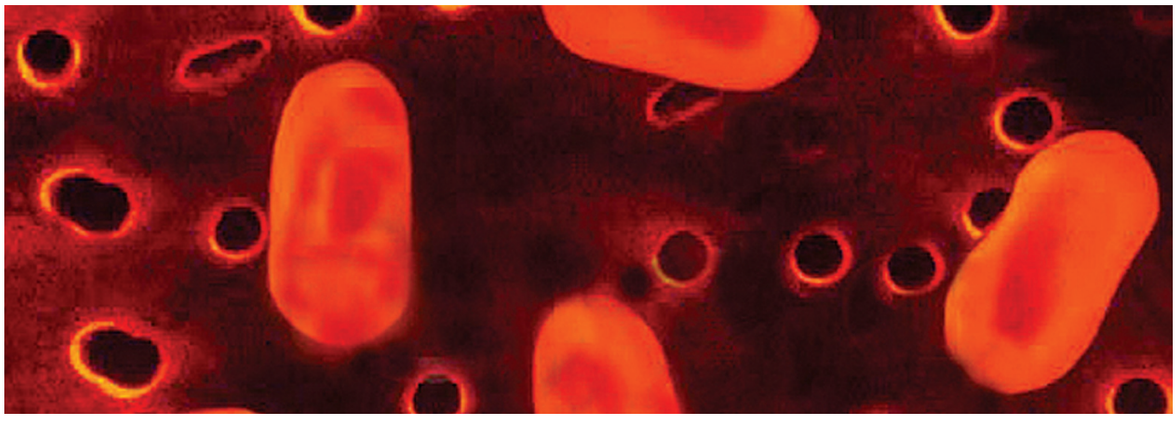
La caracterització dels serogrups es va realitzar per PCR, i els resultats preliminars obtinguts fins al moment indiquen que més del 95% dels meningococs aïllats són genotip W-135.

Finançador
GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart (Bèlgica).
Durada del projecte
2008 – 2009.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 79

3.7. ESTUDI PER MESURAR L'EFECTIVITAT D'UNA VACUNA CONJUGADA DE HIB EN L'ESQUEMA DE VACUNACIÓ RUTINÀRIA A MOÇAMBIC

La vacuna de Hib encara no s'ha introduït en alguns països de l'Àfrica subsahariana, com ara Moçambic.



Haemophilus influenzae aïllat de líquid cefaloraquidi (LCR) vist per microscopi.

Tot i que aquesta vacuna ha demostrat ser molt efectiva en els països desenvolupats, els principals obstacles per a la seva introducció en els països econòmicament més afeblits (especialment de l'Àfrica) són el seu elevat cost i la manca de dades de vigilància en algunes regions que constatin l'elevada càrrega de la malaltia.

Amb el suport de dades preliminars de càrrega de malaltia de Hib invasiu generats al CISM, Moçambic introduirà la vacuna de Hib a mitjan de l'any 2009, dins el Programa Ampliat de Vacunació (PAI), amb el suport econòmic de la Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI).

Aquest estudi pretén avaluar l'impacte, en termes de càrrega de malaltia i de mort, de la introducció de la vacuna de Hib dins el PAI a Moçambic, a través de diferents estudis:

- Disminució de la càrrega de malaltia de Hib invasiu en el districte de Manhiça, comparant valors abans i després de la introducció de la vacuna.
- Estudi de factors de risc d'infecció per Hib (Hib invasiu i pneumònia confirmada radiològicament).
- Evolució de la mortalitat en infants d'entre 2 i 24 mesos a la zona d'estudi de Manhiça, abans i després de la introducció de la vacuna de Hib.

Investigadora principal
Anna Roca
Coinvestigadors
Sonia Machevo, Ana Belén Ibarz, Luis Morais, Betuel Sigaúque, Llorenç Quintó

Finançador
The Hib Initiative, John Hopkins University, Baltimore (Estats Units).
Durada del projecte
2008 – 2011.
Publicacions
Roca A, Quintó L, Abacassamo F, Morais L, Valles X, Espasa M, Sigauque B, Sacarlal J, Macete E, Nhacolo A, Mandomando I, Levine MM, Alonso PL. Invasive Haemophilus influenzae disease in children less than 5 years of age in Manhiça, a rural area of southern Mozambique. Trop Med Intern Health. 2008 Jun;13(6):818-26.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:02 Página 80

PROGRAMES DE RECERCA

- MALARIA
- VIH/SIDA
- INFECCIONS RESPIRATÒRIES AGUDES
- **MALALTIES DIARREIQUES**
- MALALTIA DE CHAGAS
- ALTRES PROGRAMES DE RECERCA

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 81

MALALTIES DIARREIQUES

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 82

4. MALALTIES DIARREIQUES

Les malalties diarreiques imposen una pesada càrrega als països en vies de desenvolupament, ja que cada any s'hi registren 1.500 milions de casos en infants menors de cinc anys, sobretot en les zones més empobrides, on el sanejament és escàs, la higiene és insuficient i l'aigua de consum no és potable.

En nombrosos països en desenvolupament, epidèmies de malalties diarreiques com ara el còlera i la disenteria afecten tant els adults com els infants. Aquestes malalties estan molt esteses en els països empobrits, en els quals ben sovint els pares no reconeixen els signes de perill i els infants moren perquè els seus organismes estan, sovint, afeblits per la ràpida pèrdua de líquids i per la desnutrició.

La recerca del CRESIB en aquest àmbit se centra en l'estudi de les malalties diarreiques i de les diarrees persistents en aquests països, posant un èmfasi especial en l'etiologia d'aquestes infeccions i en el quadre clínic de la malaltia. També són objecte d'estudi les conseqüències d'aquestes infeccions en termes de desnutrició en la població infantil i les resistències que es desenvolupen enfront dels antibiòtics (mecanismes i patrons).

Des del punt de vista epidemiològic s'investiga la càrrega de malaltia que suposen les malalties diarreiques i la seva prevalença en els països de renda baixa. Aquests estudis són d'especial importància en aquelles zones on es volen realitzar assajos clínics de vacunes o de qualsevol altra estratègia de prevenció, tractament i control.

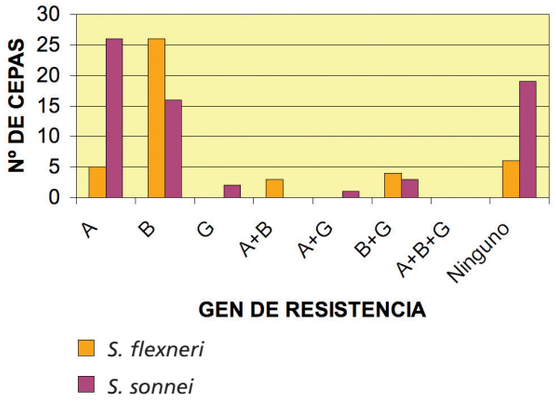
Cartell amb consells per prevenir la diarrea a Moçambic.

Research Professor
Pedro L. Alonso, Joaquim Gascon
Assistant Research Professor
Quim Ruiz
Medical Research Fellow
Montse Renom
Training Fellows
Inácio Mandomando, Tacilta Nhamposa, Dinis Jaintilal
PhD Students
Mª Jesús Pons

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 83

4.1. CARACTERITZACIÓ EPIDEMIOLÒGICO-MOLECULAR DE PATÒGENS DIARREOGÈNICS

Els objectius traçats en aquest àmbit inclouen la caracterització de la composició i l'evolució de la microbiota intestinal habitual, l'etiologia de la diarrea en infants de països de renda baixa i en viatgers internacionals, i el desenvolupament d'estudis enfocats a la recerca de tractaments alternatius als actuals, tant antibiòtics (rifaximina), com no antibiòtics (estudis sobre fímbries, potencials agents antigènics).



Gens de resistència a tetraciclina detectats en soques de *Shigella spp*. causants de diarrea del viatger. A: tetA; B: tetB; G: tetG.

En aquest estudi es realitzarà una identificació, per mitjà de tècniques convencionals en pacients amb diarrea que hagin viatjat al tròpic, per determinar la resistència a antibiòtics, els mecanismes subjacents, els gens implicats en la virulència, les relacions clonals i les taxes de recanvi en la composició habitual de la microbiota. Per fer-ho s'utilitzaran tècniques de PCR, assajos colorimètrics, seqüenciació, RFLP, obtenció de mutants *in vitro*, isoelectroenfocament i electroforesi en camp polsant.

Tant les soques aïllades a Manhiça com les de viatgers amb diarrea han mostrat elevats nivells de resistència als antimicrobians convencionals. A Manhiça s'ha detectat una gran diversitat de gens implicats en el desenvolupament d'aquest fenotip de resistència. Així mateix, en mostres procedents tant de Manhiça com de viatgers amb diarrea s'ha detectat una prevalença diferent de gens en funció de les espècies estudiades, la qual cosa suggereix l'existència de mecanismes diferencials de dispersió (per exemple, la presència diferencial de gens tet en espècies de *Shigella*).

Investigador principal
Quim Ruiz
Coinvestigadors
Pedro L. Alonso, Joaquim Gascon, Mª Jesús Pons, Inácio Mandomando

Els resultats obtinguts també han mostrat que diferents patògens diarreogènics procedents de l'Índia presenten elevats nivells de resistència a quinolones, motiu pel qual s'han estudiat antibiòtics alternatius. Així, s'ha comprovat la bona activitat de la rifaximina *in vitro*, si bé cal destacar que aquest agent terapèutic presenta una certa facilitat per al desenvolupament de resistències estables (freqüència de mutació de l'ordre de 10^{-8}) i que es detecta, en soques resistents obtingudes *in vitro*, tant la presència de mutacions en el gen *rpoB* (en especial a nivell del codó codificant per a l'aminoàcid 516) com alteracions en el perfil de les proteïnes de la membrana externa (OMP) i la presència de bombes d'expulsió hiperactivades.

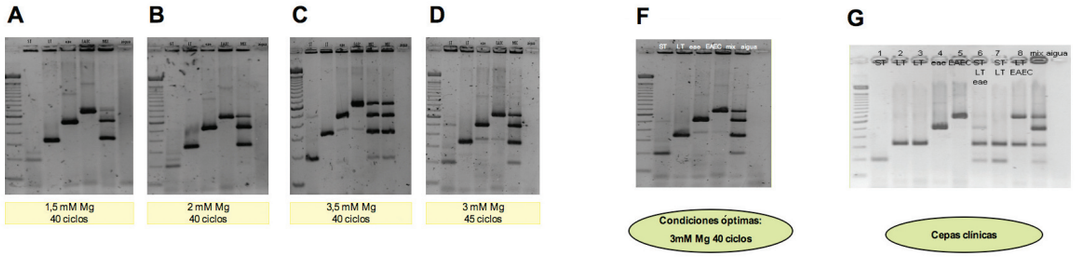
Finançador
Fons d'Investigació Sanitària (FIS), Institut de Salut Carlos III (ISCIII), Madrid (Espanya).
Durada del projecte
2006 – 2008.
Publicacions

- Ruiz J, Marco F, Oliveira I, Vila J, Gascon J. Trends in antimicrobial resistance levels among Campylobacter spp. causing traveler's diarrhea. APMIS. 2007 Mar;115(13):218-24.
- Mandomando IM, Macete EV, Ruiz J, Sanz S, Abacassamo F, Vallés X, Sacarlal J, Vila J, Navia MM, Alonso PL, Gascon J. Etiology of diarrhea in children younger than 5 years of age admitted in a rural hospital of southern Mozambique. Am J Trop Med Hyg. 2007 Mar;76:522-7.
- Ruiz J, Mensa L, O'Callaghan C, Pons MJ, González A, Vila J, Gascon J. In vitro antimicrobial activity of rifaximin against enteropathogens causing traveler's diarrhea. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007 Dec;59(4):473-5.
- Ruiz J, Mensa L, Pons MJ, Vila J, Gascon J. Development of *Escherichia coli* rifaximin-resistant mutants: frequency of selection and stability. J Antimicrob Chemother. 2008 May;61(5):1016-9.
- Mensa L, Marco F, Vila J, Gascon J, Ruiz J. Quinolone resistance among Shigella spp isolated from travellers returning from India. Clin Microbiol Infect. 2008 Mar;14(3):279-81.
- Ruiz J, Herrera-Leon S, Mandomando I, Macete E, Puyol L, Echeita MA, Alonso PL. Detection of Salmonella enterica serotype Typhimurium DT104 in southern Mozambique. Am J Trop Medic Hyg. 2008 Dec;79(6):918-20.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 84

4.2. RELLEVÀNCIA I CARACTERITZACIÓ EPIDEMIOLÒGICO-MOLECULAR D'*ESCHERICHIA COLI* ENTEROAGREGATIVA COM A CAUSA DE DIARREA EN INFANTS MENORS DE 5 ANYS

L'objectiu principal d'aquesta recerca és aprofundir en el coneixement de la patogènia de les soques enteroagregatives d'*Escherichia coli* (EAEC), establir-ne la rellevància, caracteritzar tant els mecanismes de virulència que presenta com els mecanismes de resistència a antimicrobians, i establir, a més, les relacions que pogués haver-hi entre resistències i virulència.



Detecció per PCR múltiple de soques diarreogèniques d'*Escherichia coli* AF: Cerca de les condicions idònies. En totes les fotos: Carril 1: Marcador de pesos moleculars; carril 2: Detecció de soca ST; carril 3: Detecció de soca LT; carril 4: Detecció de soca eae; carril 5: Detecció de soca EAEC; carril 6: Detecció simultània en PCR múltiple. G: Aplicació de les condicions idònies a soques diarreogèniques d'origen clínic.

Els resultats obtinguts fins a la data mostren una gran heterogeneïtat en la presència de factors de virulència. S'han trobat alts nivells de resistència a antimicrobians a la zona de Manhiça (Moçambic), així com una elevada facilitat de les soques EAEC per formar biofilms, la qual cosa s'associa a la presència del gen *aggR* i pot resultar en el desenvolupament de diarrees persistents i en problemes de mala absorció intestinal.

A més, s'ha detectat la presència d'aquestes soques com una causa important de bacterièmia en aquesta àrea geogràfica (s'ha detectat un 30% del total de soques bacterièmiques d'*E. coli*), i aquesta és la primera descripció d'aquestes soques com a agent causant de diarrea en infants menors de cinc anys.

Investigador principal
Quim Ruiz
Coinvestigadors
Mª Jesús Pons, Inácio Mandomando, Dinis Jaintilal

Finançador
Fons d'Investigació Sanitària (FIS), Institut de Salut Carlos III (ISCIII) Madrid (Espanya).
Durada del projecte
2006 – 2009.

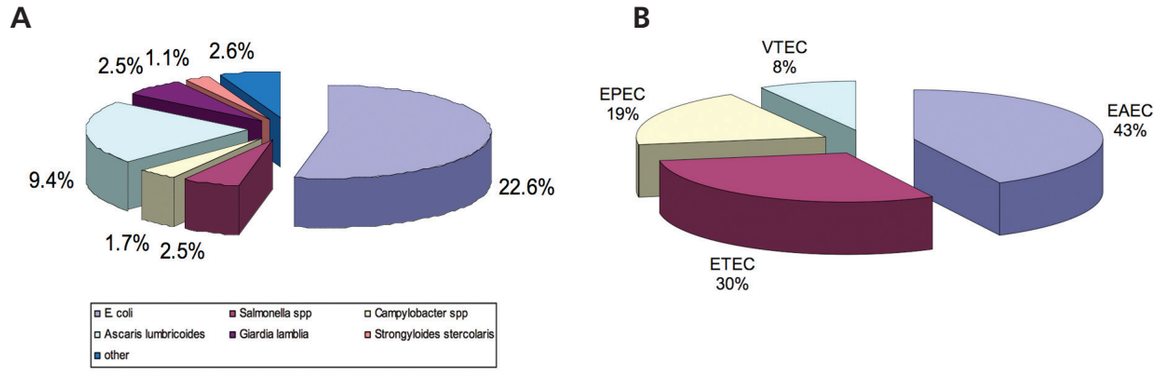
Publicacions

– Ruiz J. Iniciativas para facilitar el acceso a publicaciones científicas a países en vías de desarrollo. Papeles Médicos. 2007;16:4–5.
– Mendez-Arancibia E, Vargas M, Soto S, Ruiz J, Kahigwa E, Schellenberg D, Urassa H, Gascon J, Vila J. Prevalence of different virulence factors and biofilm production in enteroaggregative *Escherichia coli* isolates causing diarrhoea in children in Ifakara (Tanzania). Am J Trop Med Hyg. 2008 Jun;78(6):985-9.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 85

4.3. GEMS: MALALTIA DIARREICA EN INFANTS DE PAÏSOS DE RENDA BAIXA

La diarrea és una de les causes de mortalitat infantil més rellevants en els països de renda baixa; de fet es considera la segona causa de mortalitat infantil en aquests països, precedida per les morts perinatals i seguida de les causades per malalties respiratòries.



A) Etiologia de la diarrea infantil a Manhiça (dades de l'any 2001)

B) Desglossament en diferents patotipus de les soques diarreogèniques d'*Escherichia coli* (dades de l'any 2001)

L'objectiu d'aquest estudi multicèntric de casos i controls és establir les diferents causes etiològiques d'aquesta malaltia (tant bacterianes com víriques i parasitàries) en infants menors de 5 anys, estratificant el segment de població en tres subgrups d'edat.

Els resultats obtinguts fins al moment en la població de Manhiça han mostrat un elevat nombre d'aïllats de Giardia i de rotavirus, així com de soques diarreogèniques d'*E. coli*.

Investigador principal
Pedro L. Alonso
Coinvestigador principal
Quim Ruiz
Coinvestigadors
Tacilta Nahmposa, Inácio Mandomando, Dinis Jaintilal, Montse Renom

En col·laboració amb:
- Karen L. Kotloff. Center for Vaccine Development, Baltimore (Estats Units).
- Richard Adegbola. Medical Research Council (UK) The Gambia (Gàmbia).
- Robert F. Breiman. Kenya Medical Research Institute, Kisumu (Kenya).
- Samba Sow. Center for Vaccine Development-Mali, Bamako (Mali).
- Sujit Bhattacharya. National Institute of Cholera and Enteric Disease, Kolkata (Índia).
- Abub S. G. Faruque. International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Dhaka (Bangla Desh).
- Anita K. M. Zaidi. Aga Khan University, Karachi (Pakistan).

Finançador
Fundació Bill & Melinda Gates, Seattle (Estats Units).
Durada del projecte
2007 – 2011.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 86

PROGRAMES DE RECERCA

- MALARIA
- VIH/SIDA
- INFECCIONS RESPIRATÒRIES AGUDES
- MALALTIES DIARREIQUES
- **MALALTIA DE CHAGAS**
- ALTRES PROGRAMES DE RECERCA

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 87

MALALTIA DE CHAGAS

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 88

5. MALALTIA DE CHAGAS

La malaltia de Chagas, també anomenada *tripanosomiasi* americana, és una malaltia parasitària causada per un protozou flagel·lat, el *Trypanosoma cruzi*. Aquesta patologia, lligada tradicionalment a entorns rurals en regions empobrides de l'Amèrica Central i de Sud-amèrica, ha canviat aquest perfil epidemiològic a causa dels moviments migratoris, i ara es pot diagnosticar en àrees urbanes de països no endèmics.

A causa del seu potencial de transmissió i de les seves complicacions cròniques sobre la salut, la malaltia de Chagas té actualment clares implicacions per a la salut dels immigrants llatinoamericans residents a Espanya, amb el conseqüent impacte en el nostre sistema sanitari. Per fer front a aquesta situació cal millorar el nostre coneixement sobre la malaltia i els processos fisiopatològics que en determinen les formes cròniques. Això constitueix actualment una prioritat, si bé també ho són l'accessibilitat a més i millors tractaments contra el paràsit (medicaments segurs amb eficàcia demostrada en la fase crònica de la infecció) i la identificació de marcadors biològics de progressió de la malaltia.

En països no endèmics, un dels principals objectius plantejats és determinar l'impacte de la càrrega de la malaltia de Chagas en la població immigrant, la qual cosa és necessari per poder millorar les mesures de control i evitar així la transmissió de la malaltia per transfusions de sang, per transplantament d'òrgans i per via vertical de mare a fill.

Per poder valorar la càrrega de la malaltia de Chagas en la població immigrant de l'àrea metropolitana de Barcelona, es va organitzar una xarxa de treball en malalties importades que involucra set institucions o departaments establerts a Barcelona: el Departament de Cardiologia de l'Hospital Clínic de Barcelona, la Unitat d'Infeccions Perinatals del Departament de Medicina Maternofetal de l'Hospital Clínic de Barcelona, la Unitat de Medicina Tropical i Salut Internacional de Drassanes, l'Hospital Sant Joan de Déu, el Departament de Parasitologia de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, el Banc Català de Sang i Teixits de l'Hospital de la Vall d'Hebron i el Servei de Medicina Tropical i Salut Internacional de l'Hospital Clínic de Barcelona.

A través d'aquesta xarxa de treball, s'han dissenyat una sèrie d'estudis per determinar la prevalença de la infecció per *Trypanosoma cruzi* en immigrants llatinoamericans, caracteritzar les formes clíniques de la malaltia, estudiar els marcadors biològics de la progressió de la malaltia, desenvolupar noves eines de control diagnòstic per a la detecció d'aquest paràsit i definir i caracteritzar aspectes clínics i socials de la població immigrant en relació amb la malaltia de Chagas.

Research Professors
Joaquim Gascon, Robert Pool, Montserrat Portús, Montserrat Gállego
Associate Research Professor
Marjolein Gysels
Medical Research Fellows
Mª Jesús Pinazo, José Muñoz
Research Assistants
Elizabeth Posada, Christopher Pell

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 89

5.1. ESTUDI DE LA INFECCIÓ PER *TRYPANOSOMA CRUZI* EN LA POBLACIÓ IMMIGRANT DE L'AMÈRICA CENTRAL I DEL SUD

Els objectius principals d'aquesta recerca van ser: conèixer la prevalença de la malaltia de Chagas en la població de potencials donants de sang i dones gestants procedents de l'Amèrica Central i del Sud i, en conseqüència, conèixer el risc de transmissió de la malaltia, tant horitzontal com vertical, en el nostre entorn. Un altre dels objectius prioritaris va consistir a conèixer la prevalença de la infecció en les persones d'origen llatinoamericà que s'adreçaven a les consultes especialitzades en patologia importada de Barcelona.

Els participants en l'estudi van ser dones gestants procedents d'àrees endèmiques de malaltia de Chagas, ateses en dues maternitats de l'àrea de Barcelona, persones de països on la malaltia de Chagas és endèmica i que van a donar sang als bancs de sang i/o persones ateses en els serveis clínics especialitzats en patologia importada de l'àrea de Barcelona.

Les proves diagnòstiques que es van realitzar van ser: el cribratge serològic a tots els pacients amb ELISA per a *T. cruzi* (*Bioelisa Chagas*, de Biokit), la confirmació per mitjà d'altres proves serològiques (ELISA *in-house*, ELISA d'*Ortho Clinical Diagnosis*), parasitològiques (microhematòcrit en nadons acabats de néixer de mares seropositives) i tècnica de PCR.

A més, es va fer un seguiment clínic i un tractament, quan va ser necessari, en centres clínics de referència tant per als adults com per als infants seropositius. D'aquesta manera, a més de conèixer la prevalença d'aquesta malaltia en el nostre entorn, es van establir criteris per a la creació de protocols de diagnòstic i tractament, així com de cribratge en les maternitats i en els bancs de sang.

Els resultats obtinguts fins al moment en els estudis realitzats en el Banc de Sang indiquen que van donar positiu per al *T. cruzi* el 0,66% (10 d'un total de 1.524) dels donants de sang llatinoamericans i el 0,42% (1 d'un total de 209) dels donants espanyols que havien viscut en àrees de risc.

Segons l'estudi realitzat en les maternitats, el 3,4% (46 d'un total de 1.350) de les dones llatinoamericanes embarassades van ser positives per a la malaltia de Chagas, i van ser les dones bolivianes les que en van tenir una prevalença més alta (27,5%). La taxa de transmissió vertical (percentatge de nadons infectats les mares dels quals eren seropositives) va ser del 7,3% (3 d'un total de 46).

Els resultats de l'estudi realitzat en centres especialitzats en patologia importada van indicar que el 41% (202 d'un total de 489) dels pacients visitats era positiu per a *T. cruzi*; en un 19% d'ells (30 d'un total de 202) se'n va detectar la forma crònica cardíaca, i en un 9% (15 d'un total de 202) la forma crònica digestiva.

Investigador principal
Joaquim Gascon
Coinvestigadors
Montserrat Gállego, Montserrat Portús, José Muñoz

En col·laboració amb:
- Silvia Sauleda. Banc de Sang i de Teixits, Barcelona (Espanya).
- Oriol Coll. Servei de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona (Espanya).
- Victoria Fumadó. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona (Espanya).
- Jordi Gómez Prat. UMTSID, Institut Català de la Salut, Barcelona (Espanya).

Finançadors
Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya (AATRM), Generalitat de Catalunya (Espanya). Fundació Bayer, Barcelona (Espanya).

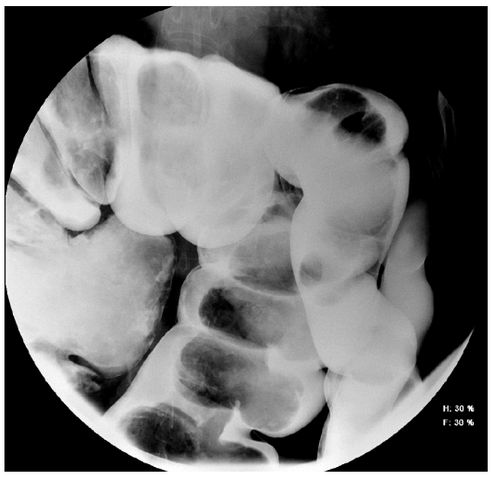
Durada del projecte
2005 – 2008.

Publicacions
- Muñoz J, Portús M, Corachán M, Fumadó V, Gascon J. Congenital *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic area. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2007 Nov;101(11):1161-2.
- Piron M, Fisa R, Casamitjana N, López-Chejade P, Puig L, Vergés M, Gascon J, Gómez J, Portús M, Sauleda S. Development of a real-time PCR assay for *Trypanosoma cruzi* detection in blood samples. Acta Trop. 2007 Sep;103(3):195-200.
- Gascon J, Albajar P, Canas E, Flores M, Gomez i Prat J, Herrera RN, Lafuente CA, Luciardi HL, Moncayo A, Molina L, Muñoz J, Puente S, Sanz G, Trevino B, Sergio-Salles X. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' heart disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. Rev Esp Cardiol. 2007;60(3):285-93.
- Gascon J, Pinazo MJ. Controlling vertical transmission of *Trypanosoma cruzi*: the biggest challenge for imported disease in Spain. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008 Dec;26(10):607-8.
- Piron M, Verges M, Muñoz J, Casamitjana N, Sanz S, Maymo RM, Hernandez JM, Puig L, Portús M, Gascon J, Sauleda S. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in at-risk blood donors in Catalonia (Spain). Transfusion. 2008 Sept;48(9):1862-8.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 90

5.2. APROXIMACIÓ SOCIAL AL PERFIL ALIMENTARI EN IMMIGRANTS BOLIVIANS AMB MALALTIA DE CHAGAS QUE S'ADRECEN AL SERVEI DE MEDICINA TROPICAL DE L'HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

Després de diversos anys de recerca desenvolupada en la Secció de Medicina Tropical de l'Hospital Clínic de Barcelona sobre la malaltia de Chagas en població immigrant procedent de Llatinoamèrica, han sorgit qüestions que fan necessari abordar alguns aspectes d'aquesta afecció des d'una perspectiva social.



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

Al llarg de l'any 2008 es van visitar 350 pacients infectats per *Trypanosoma cruzi*, el 88% d'origen bolivià, 56 dels quals van ser seleccionats per participar en aquest estudi. L'objectiu principal de l'estudi va ser identificar i descriure els canvis en els hàbits d'alimentació en pacients amb malaltia de Chagas que van manifestar restrenyiment en consulta, i la relació causal de l'afectació digestiva amb la pròpia patologia. Per fer-ho es van organitzar tres grups de treball: pacients amb serologia positiva per a *T. cruzi* i clínica compatible amb afectació digestiva (restrenyiment, alteració del ritme deposicional, disfàgia, n=28), pacients amb serologia positiva per a *T. cruzi* que no referien simptomatologia compatible amb afectació digestiva (n=28), i un grup control de pacients amb serologia negativa per a *T. cruzi* (n=18).

Es van utilitzar mètodes qualitatius i quantitatius, incloent-hi entrevistes semiestructurades i recordatori alimentari de 24 hores a tots els pacients, i es va realitzar, en funció de la clínica, un estudi radiològic i trànsit colònic simplificat.

Els resultats de l'estudi van mostrar que la cultura alimentària del grup és heterogènia, a causa de la coexistència d'estils diferents d'alimentació en el país d'origen i a vivències migratòries prèvies (21%). Aquesta diversitat cultural i alimentària s'ha vist influenciada per factors socials i laborals; així, s'ha comprovat que el tipus de treball i la jornada laboral influeixen en el perfil alimentari dels participants en l'estudi. A més, els canvis en els hàbits alimentaris detectats entre els pacients poden ser una causa del restrenyiment. Cal destacar que la definició de restrenyiment percebuda ha estat diferent de la definició clínica de restrenyiment, la qual cosa pot ser un factor de confusió per abordar l'afectació digestiva de la malaltia de Chagas.

Investigador principal
Joaquim Gascon
Coinvestigadors
Elizabeth Posada, Marjolein Gysels, Mª Jesús Pinazo, Christopher Pell, Robert Pool

En col·laboració amb:
- Faust Gimeno. Servei de Radiologia, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (Espanya).
- Ignasi Elizalde. Servei de Gastroenterologia, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona (Espanya).

Finançador
Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i Recerca (AGAUR), ajudes per incentivar la recerca aplicada i la formació universitària en matèria d'immigració a Catalunya (ARAFI), Generalitat de Catalunya, Barcelona (Espanya).
Durada del projecte
2008 – 2009.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 91

5.3. CARACTERITZACIÓ I AVALUACIÓ DE L'ESTAT PROTROMBÒTIC EN LA MALALTIA DE CHAGAS COM A MARCADOR PREDICTIU DE CURACIÓ DESPRÉS DEL TRACTAMENT AMB BENZNIDAZOLE

La malaltia tromboembòlica associada a la malaltia de Chagas està descrita ja en les primeres publicacions sobre la malaltia. Històricament s'ha relacionat la cardiopatia chagàsica amb la presència de dilatació de les cavitats cardíaques, aneurismes ventriculars i trombosi intracavitària, que afavoririen la formació de trombes, tot i que en els darrers anys 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.

Pacient amb el seu fill durant una visita al consultori de la Malaltia de Chagas del Hospital Clínic de Barcelona.

D'altra banda, un dels principals problemes que presenta el maneig de la malaltia de Chagas és l'absència de marcadors d'evolució de la infecció. La disminució o negativització dels títols serològics convencionals, que indiquen la curació de la malaltia, triga anys a produir-se, i no és útil a curt termini. Tampoc no hi ha, fins al moment, marcadors d'evolució d'aquesta malaltia després de l'administració del tractament farmacològic, ni cap altre factor que ajudi a predir quins pacients desenvoluparan la malaltia de Chagas i quins romandran sense repercussions com a conseqüència de la malaltia. Així, es posa de manifest la necessitat d'estudiar nous marcadors d'evolució d'aquesta malaltia i de valorar, en el nostre entorn, la resposta terapèutica al tractament convencional.

Basant-se en el que acabem d'exposar, s'ha posat en marxa un projecte de recerca sobre la fisiopatologia dels fenòmens tromboembòlics associats a la infecció per

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 92

Trypanosoma cruzi, que consta de dues fases; la primera és un estudi de casos i controls, comparatiu i de tall seccional, dissenyat per mesurar l'associació entre la infecció i/o la malaltia de Chagas amb els marcadors protrombòtics. El grup control està constituït per individus amb serologia negativa per a T. cruzi procedents de la mateixa àrea geogràfica que els pacients positius del grup de casos, per reduir així al màxim la variabilitat genètica dels valors dels marcadors protrombòtics.

En una segona fase es durà a terme un estudi de cohorts amb els pacients infectats per *T. cruzi*, en el qual es valorarà l'evolució dels nivells dels marcadors estudiats després de l'administració del tractament farmacològic amb benznidazole. La grandària de la mostra en aquest segon estudi, suposant una pèrdua del 20% en el grup de casos, es va calcular en 40 casos i 33 controls.

Actualment s'han finalitzat el reclutament de tots els pacients i els controls necessaris per a l'estudi, i s'està duent a terme el seguiment de tots els participants en l'estudi.

Investigador principal
Joaquim Gascon
Coinvestigadors
María Jesús Pinazo, Elizabeth Posada, José Muñoz, Montserrat Portús, Montserrat Gállego

En col·laboració amb:
- Joan Carles Reverter, Dolors Tassies. Hospital Clínic Barcelona, Barcelona (Espanya).
- Roser Fisa. Laboratori de Parasitologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, Barcelona (Espanya).

Finançador
Fundació Mundo Sano, Madrid (Espanya).
Durada del projecte
2007 – 2011.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 93

5.4. PLATAFORMA D'ATENCIÓ INTEGRAL ALS PACIENTS AMB MALALTIA DE CHAGAS A COCHABAMBA (BOLÍVIA) I A BARCELONA

El problema de salut pública que suposa la malaltia de Chagas a l'Amèrica Llatina s'ha estès a altres zones i continents, a causa, fonamentalment, dels fluxos migratoris provinents d'aquesta zona.

Rehabilitació i obres a l'edifici que acollirà el Consultori Monogràfic de Chagas a Cochabamba (Bolívia).

Com en la pràctica totalitat de malalties lligades a la pobresa i a les migracions, encara hi ha un gran desconeixement d'aspectes bàsics de la malaltia, i les eines per millorar el control i el seguiment clínic dels pacients afectats per aquesta patologia són encara escasses.

Aquest projecte es proposa contribuir a reforçar i consolidar els programes de Chagas tant a Bolívia com a Catalunya, com a mecanisme fonamental dels dos sistemes de salut per millorar l'atenció integral als pacients i els coneixements en aspectes epidemiològics, clínics, immunològics, diagnòstics i terapèutics de la malaltia de Chagas. Per fer-ho s'ha previst desenvolupar una estratègia d'intervenció global centrada en els programes de Chagas que combini accions d'assistència mèdica directa als pacients, formació especialitzada dels professionals de salut de tots dos sistemes i protocols de recerca.

Ja s'han signat convenis de col·laboració amb l'Hospital Viedma i el Departament de Recerca en Biomedicina de la Facultat de Medicina de la Universidad Mayor de San Simón (tots dos de Cochabamba, Bolívia), i actualment s'està treballant en l'adequació d'infraestructures i el desenvolupament de protocols de maneig integral de pacients amb malaltia de Chagas a Bolívia.

Investigador principal
Joaquim Gascon
Coinvestigadors
Mª Jesus Pinazo, Elizabeth Posada, Montserrat Portús, Montserrat Gállego, Robert Pool, Christopher Pell

En col·laboració amb:
- Faustino Torrico. Instituto de Investigaciones Biomédicas, Facultat de Medicina, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba (Bolívia).
- Hospital Viedma, Cochabamba (Bolívia).
- Programa Nacional de Chagas, Ministeri de Salut i Esports, Cochabamba (Bolívia).

Finançador
Agència Catalana de Cooperació al Desenvolupament (ACCD), Generalitat de Catalunya (Espanya).
Durada del projecte
2008 – 2009.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 94

PROGRAMES DE RECERCA

- MALARIA
- VIH/SIDA
- INFECCIONS RESPIRATÒRIES AGUDES
- MALALTIES DIARREIQUES
- MALALTIA DE CHAGAS
- **ALTRES PROGRAMES DE RECERCA**

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 95

6.1. PRISMA: *REFLECTING THE POSITIVE DIVERSITIES OF EUROPEAN PRIORITIES FOR RESEARCH AND MEASUREMENT IN END OF LIFE CARE*

PRISMA és un programa que té com a objectiu informar sobre les millors pràctiques dirigides a pacients amb càncer i harmonitzar la recerca en cures pal·liatives (malalts en fase avançada i terminal) a Europa, a través de la comparació i l'intercanvi d'enfocaments i d'experiències i mesurant també les prioritats de recerca.

Es tracta d'un projecte coordinat que es duu a terme a través de reunions i tallers i de l'establiment de contactes i xarxes d'experts, activitats totes elles que s'han anat desenvolupant al llarg del 2008.

Al maig del 2008 es va fer una reunió inicial a Amsterdam per constituir una xarxa europea d'experts en la qüestió i definir la direcció del treball a realitzar en el projecte PRISMA. Es va dissenyar i distribuir una convocatòria i un qüestionari dirigit als experts en l'àmbit de les cures pal·liatives que van participar en la reunió.

Actualment estem obtenint evidències (revisió i anàlisi de la literatura) sobre la cultura i les cures terminals en els països que participen en el projecte PRISMA (Espanya, el Regne Unit, Itàlia, Portugal, Alemanya, Holanda, Bèlgica i Noruega). També, com a part del projecte, es va a dur a terme un estudi a cinc hospicis de Kenya (país soci en aquest programa). L'estudi, ja dissenyat, és sobre les inquietuds i els significats culturals de les cures terminals, de la malaltia, de la mort i de l'agonia en els pacients amb malalties terminals incurables, i en els professionals sanitaris que els atenen. La recollida de dades es durà a terme en el 2009, i el protocol ja ha estat sotmès als comitès ètics de les institucions més destacades.

Finalment, també s'ha previst posar en marxa un lloc web per publicar-hi els resultats, i difondre i integrar, en un congrés final, les conclusions que s'obtinguin en aquest programa.

Investigadora principal
Marjolein Gysels
Coinvestigadors
Robert Pool, Arantza Meñaca, Natalie Evans

En col·laboració amb:
- Richard Harding, Irene J. Higginson, Sue Hall, Fliss Murtagh. King's College London, Londres (Regne Unit).
- Stein Kaasa, Dagny Faksvaag Haugen, Anne Kvikstad. Norges Teknisk-Naturvitenskapelige Universitet, Trondheim (Noruega).
- Claudia Bausewein. Deutsche Gesellschaft fur Palliativmedizin (DGP), Germany
- Pedro Lopes Ferreira. *Centro de Estudos e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra*, Coïmbra (Portugal).
- Luc Deliens, Bregie Onwuteaka-Philipsen, Michael Echteld, Miel Ribbe, Jenny van der Steen. Vrije Universiteit Medisch Centrum Amsterdam, Amsterdam (Holanda).
- Lucas Ceulemans, Noël Derycke, Bart Van den Eynden, Tine De Vlieger. Universiteit Antwerpen, Anvers (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, Trudie van Iersel. Federatie Palliatieve Zorg Vlaanderen, Wemmel (Bèlgica).

Finançador
Programa FP7 de la Unió Europea.
Durada del projecte
2008 – 2011.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 96

SERVEIS DE SUPORT A LA RECERCA

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 97

UNITAT DE BIOESTADÍSTICA (UBIOES)

La Unitat de Bioestadística té com a missió processar des d'una perspectiva integral les dades d'estudis de recerca en l'àmbit de la salut en les seves fases de disseny, anàlisi estadística i interpretació, assegurant la seva qualitat i excel·lència. A més, col·labora en les activitats de formació del CRESIB i presta suport als investigadors en l'àrea de la bioestadística.

Les funcions de la Unitat són les següents:

- Desenvolupament de plans analítics.
- Implementació d'estudis.
- Programació de neteja de dades.
- Càlculs de mostra.
- Anàlisis estadístiques.
- Automatització de processos.
- Resolució de consultes puntuals.
- Formació (cursos de Stata, R).

Biostatistics Unit Team:

Responsable de la Unitat
John Aponte
Bioestadístics
Sergi Sanz, Edgar Ayala, Llorenç Quintó, Santiago Pérez-Hoyos

GESTIÓ DE LABORATORIS

En els laboratoris de recerca del CRESIB hi treballen una trentena d'investigadors, que utilitzen tècniques diverses: ELISA, Real Time PCR, seqüenciació, anàlisi transcripcional, *in vivo Imaging* i NMR, i Bioplex, entre d'altres.

El centre disposa d'una estructura de gestió de laboratoris la responsable de la qual és Laura Puyol, i proporciona el suport necessari als investigadors per al desenvolupament de la seva activitat en aquest àmbit.

Les funcions principals de la gestió de laboratoris són les següents:

- Comandes de material/equips del laboratori.
- Manteniment de l'estoc.
- Gestió d'enviaments.
- Suport al laboratori del CISM.
- Manteniment d'equips i d'infraestructures.
- Gestió d'espais i d'equips.
- Coordinació del laboratori.
- Suport al personal de nova incorporació.
- Coordinació amb les plataformes i serveis científico-tècnics del Campus.

OFICINA DE COOPERACIÓ INTERNACIONAL

L'Oficina de Cooperació Internacional (OCI) és un servei de la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica la missió de la qual és fonamentalment administrativa; presta suport a les activitats del CRESIB i assegura la transparència, la capacitat de resposta, el compliment de la normativa i l'eficiència en el maneig de recursos i de finançament tant intern com extern.

Personal de l'OCI (veure Annex III).

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 98

FORMACIÓ I COOPERACIÓ INTERNACIONAL

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 99

FORMACIÓ

A partir de la seva experiència investigadora orientada a la generació de coneixement, el CRESIB té també com a missió ser un referent i facilitador en el camp de la formació en salut internacional. El centre desenvolupa programes de formació propis i en col·laboració amb diverses institucions, amb quatre objectius fonamentals:

1. Promoure i divulgar el coneixement dels problemes de salut global.

2. Formar personal investigador altament qualificat en àmbits específics relacionats amb la salut internacional (fonamentalment a través de programes de màster, doctorat i formació contínua), posant un èmfasi especial en el personal procedent de països menys desenvolupats.

3. Millorar la formació dels professionals sanitaris, tant en països desenvolupats –per a la gestió de les patologies importades— com en països de rendes mitjana i baixa –per fer front als problemes de salut que hi són endèmics.

4. Formar personal tècnic, mèdic i científic procedent dels països més desfavorits.

El CRESIB, amb la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, és membre de la xarxa TropED d'educació i formació en salut internacional (www.tropED.org).

El Centre desenvolupa actualment els següents programes de formació en relació amb la salut internacional:

FORMACIÓ DE POSTGRAU

I. MÀSTER

El CRESIB col·labora en programes de màster de les universitats 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 oficial en Salut Pública.

II. 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.

El Centre col·labora amb la Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica en un programa de becaris de formació (*training fellows*) que té com a objectiu proporcionar formació científica a joves llicenciats del Marroc i de Moçambic (aquest últim el desenvolupa en col·laboració amb el Centro de Investigação em Saúde de Manhiça, CISM) perquè puguin iniciar-se en la recerca. Així se'ls proporciona un suport per a la realització d'estudis de postgrau, de màster i/o de doctorat.

TESIS DOCTORALS

Des de la seva creació, el 2006, i fins a l'any 2008, els investigadors del CRESIB, a través del seu programa de formació, han presentat les tesis doctorals següents:

Dr. Samuel José Alves Mabunda
Tesi: "The Epidemiology and the burden of malaria in Mozambique"
Director: Pedro L. Alonso
Universitat de Barcelona, Facultat de Medicina
Data: octubre del 2006

Dr. Francesc Xavier Vallès i Casanova
Tesi: "Epidemiologia de la Malaltia Invasiva Pneumocòccica en infants menors de 5 anys d'edat en una àrea rural del sud-est africà. Associació amb polimorfismes genètics de la via de la lectina d'activació del complement (MBL2 i MASP2)"
Director: Pedro L. Alonso
Universitat de Barcelona, Facultat de Medicina
Data: octubre del 2006

Dra. María Cleofé Romagosa Pérez-Portabella
Tesi: "Maternal mortality in Sub-saharian Africa: an autopsic study"
Directora: Clara Menéndez
Universitat de Barcelona, Facultat de Medicina
Data: maig del 2007

Dr. Eusebio Víctor Macete
Tesi: "Evaluación de nuevas medidas de control de malaria en un área rural de Mozambique"
Director: Pedro L. Alonso
Universitat de Barcelona, Facultat de Medicina
Data: gener del 2008

ALTRES PROGRAMES DE FORMACIÓ

El CRESIB organitza també cursos breus i de formació contínua, seminaris, tallers, conferències i activitats semblants per iniciativa pròpia o conjuntament amb altres institucions.

Entre aquest tipus de programes de formació cal destacar els seminaris setmanals i els tallers de Chagas que organitza el Centre, i que són autèntiques plataformes de posada al dia i d'intercanvi de coneixements en recerca.

Els seminaris els imparteixen investigadors experts d'arreu del món, i estan oberts al públic (consulteu el detall dels seminaris impartits en els anys 2007-2008 en l'annex II).

Els Tallers de la Malaltia de Chagas, que el Centre organitza anualment (el IV i V Taller sobre Malaltia de Chagas Importada corresponen a les edicions del 2007 i el 2008, respectivament), agrupen investigadors i experts internacionals en aquesta patologia, i es concreten posteriorment en la generació i l'edició de documents de consens i en guies clíniques avalades per la Societat Espanyola de Medicina Tropical i Salut Internacional (SEMTSI).

PROJECTES DE COOPERACIÓ EN L'ÀMBIT DE LA FORMACIÓ EN SALUT INTERNACIONAL

PROGRAMA DE SUPORT A LA CREACIÓ D'UNA ESPECIALITZACIÓ EN EPIDEMIOLOGIA I BIOESTADÍSTICA A L'INSTITUT NACIONAL D'ADMINISTRACIÓ SANITÀRIA (INAS) DEL MARROC

Entitats participants: Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, CRESIB, Universitat de Barcelona, Universitat Pompeu Fabra, Institut National d'Administration Sanitaire del Marroc, Agència de Salut Pública de Barcelona
Finançament: Fundació La Caixa
Import: 200.000 €
Període: 2007-2008

PROGRAMA DE FORMACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT A MOÇAMBIC: DESENVOLUPAMENT DE COMPETÈNCIES I REFORÇAMENT DE LES CAPACITATS ACADÈMIQUES A LA FACULTAT DE MEDICINA DE LA UNIVERSITAT EDUARDO MONDLANE

Entitats participants: Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, CRESIB, Universitat de Barcelona, Centro de Investigação em Saúde de Manhiça, Universitat Eduardo Mondlane
Finançament: Fundació La Caixa
Import: 272.000 €
Període: 2008-2009

PROGRAMA DE BEQUES D'ESTUDIS UNIVERSITARIS PER A DONES MOÇAMBIQUESES

Entitats participants: CRESIB, Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica, Fundaçao para o Desenvolvimento da Comunidade (FDC)
Finançament: Fundació La Caixa
Import: 300.000 €
Període: 2008-2013

COOPERACIÓ INTERNACIONAL

Una part important de la recerca del CRESIB es realitza en col·laboració amb el Centro de Investigação em Saúde de Manhiça (CISM), a Moçambic, i amb altres institucions de l'Àfrica, l'Índia, Papua Nova Guinea i Llatinoamèrica, amb les quals el CRESIB estableix acords de col·laboració. Aquests programes són fonamentals no solament per establir determinats programes de recerca (particularment els de llarg termini), sinó també per aconseguir que els resultats de la recerca bàsica obtinguts tinguin un fort impacte internacional i puguin traslladar-se a la pràctica clínica i a les polítiques sanitàries dels països més desfavorits, millorant així la salut de les poblacions.

Les activitats de cooperació del CRESIB es desenvolupen a través de la Fundació Clinic per a la Recerca Biomèdica (FCRB), que ha tingut un paper fonamental en la creació i el desenvolupament del CISM a Moçambic (www.manhica.org), i de la Fundació Manhiça, constituïda recentment per a la gestió d'aquest centre. També és destacable el paper de l'FCRB en el Programa d'enfortiment de les estratègies nacionals de salut maternoinfantil, recerca en salut i formació d'especialistes del Marroc (www.fundacioclinic.ma).

Imatge del *Centro de Investigação em Saúde de Manhiça* (Moçambic).

El Centre de Recerca en Salut de Manhiça (CISM) és el primer centre de recerca biomèdica moçambiquès; creat el 1996 fruit de la cooperació entre els governs de Moçambic i Espanya, es gestiona actualment a través de la Fundació Manhiça, la qual aplega en el seu patronat els governs de Moçambic i Espanya i l'FCRB. La presència d'aquesta Fundació en el patronat respon a l'associació estratègica del CISM amb l'Hospital Clínic de Barcelona, la Universitat de Barcelona i el CRESIB. El CISM rep el finançament destacat de l'Agència Espanyola de Cooperació Internacional per al Desenvolupament (AECID), de la Fundació Bill & Melinda Gates i d'altres organismes públics i privats rellevants.

Actualment aquest centre dóna feina a més de 270 treballadors, organitzats en diferents departaments (Administració, Clínica, Laboratori, Demografia, Centre de Dades i Ciències Socials). Es tracta d'un dels pocs centres de recerca situats en una àrea rural de l'Àfrica, en contacte directe amb els problemes de salut que afecten la seva població, a la qual proporciona assistència sanitària. El CISM proporciona a més formació als investigadors i al personal tècnic i sanitari moçambiquès.

El CISM és en l'actualitat una de les plataformes de recerca més avançades del continent africà, capaç de generar

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 101

resultats rellevants i de traduir-los en beneficis directes per a la població. La seva activitat investigadora s'orienta principalment a estudiar, des d'un enfocament multidisciplinari, la malària, la sida, la tuberculosi, les pneumònies i les malalties diarreiques, malalties que constitueixen problemes de salut prioritaris per al país.

Dones a la consulta de maternitat de l'Hospital Espanyol de Tetuan.

La cooperació amb el Marroc es duu a terme a través de l'FCRB, i ha estat possible a través dels acords bilaterals entre Espanya i aquest país, articulats per l'AECID. El Memoràndum d'enteniment signat per tots dos països preveu la millora de la salut maternoinfantil i del Programa de Maternitat Sense Risc, amb la col·laboració del Ministeri de Salut marroquí. A més, es preveu la posada en marxa de la Maternitat de l'Hospital Espanyol de Tetuan al servei de la xarxa de salut pública provincial del país.

Actualment aquest model de cooperació es troba en fase de consolidació, i respon a línies d'acció prioritàries per al Ministeri de Salut marroquí, com la formació especialitzada de professionals del Sistema Nacional de Salut i la recerca d'algunes de les malalties prevalents al Marroc. En aquest sentit s'està creant una plataforma conjunta de recerca operacional entre especialistes de tots dos països sobre les malalties transmissibles i les afeccions maternes i perinatals, que serà una eina fonamental per al desenvolupament d'estudis de recerca en aquest àmbit. Les primeres prioritats són l'estudi de les principals causes etiològiques de les malalties diarreiques en els infants de menys de 5 anys i les infeccions respiratòries agudes, en col·laboració amb l'Hospital d'Infants del Centre Hospitalari Universitari Ibn Sina de Rabat.

En l'àmbit de la formació, la creació i la posada en funcionament d'un diploma en Epidemiologia de Salut Pública a nivell nacional en col·laboració amb l'Institut Nacional d'Administració Sanitària (INAS) reforçarà la capacitat de vigilància epidemiològica i de reacció davant les epidèmies del Ministeri de Salut del Marroc, a través de la Direcció d'Epidemiologia i de Lluita contra les Malalties (DELM). Així mateix, s'està donant suport a la formació de tercer cicle dels professionals del Sistema Nacional de Salut marroquí a la Universitat de Barcelona i a la Universitat Pompeu Fabra.

En assistència maternoinfantil, es preveu col·laborar amb el Centre Nacional de Salut Reproductiva (CNSR)/ *Maternité des Orangers* (MO) de Rabat, en el seu pla de millora de la qualitat dels serveis per a l'atenció i la promoció de la salut materna i neonatal en el nucli urbà de Rabat–Salé. La implantació d'un programa de perinatologia al CNSR/MO pretén millorar l'atenció al part i al postpart, tant per a la mare com per al nounat. Les bones pràctiques i procediments desenvolupats en el CNSR i les millores en la coordinació i la continuïtat assistencial entre centres de salut i maternitats de referència s'estendran a altres zones del país, especialment a la província de Tetuan.

Una metgessa del CRESIB atén una pacient en un consultori pilot de Chagas a Cochabamba, Bolívia.

Bolívia és el país amb el nombre més gran d'afectats per la malaltia de Chagas. S'estima que un 40% dels habitants del país n'estan infectats, i l'àrea endèmica de Chagas comprèn el 60% del territori nacional. Si bé es calcula que la malaltia de Chagas és responsable del 13% de les defuncions de persones entre 15 i 75 anys, els mitjans i programes per al seu diagnòstic i tractament són insuficients tant a Bolívia com a Barcelona.

El programa de cooperació amb Bolívia es duu a terme en coordinació amb la Universidad Mayor de San Simón de Cochabamba i amb el Programa Nacional de Chagas del Ministeri de Salut bolivià. Amb aquest programa es pretén contribuir al coneixement efectiu i aplicable sobre aquesta malaltia, en estreta col·laboració amb el sistema de salut i els seus especialistes. A llarg termini, pretén afavorir la creació i consolidació d'una plataforma conjunta entre equips de tots dos països que contribueixi a millorar l'assistència, la formació i la recerca en malalties prioritàries i qüestions clau de salut entre Cochabamba i Barcelona.

La fase inicial de l'actuació a Bolívia ha rebut de moment finançament de l'Agència Catalana de Cooperació al Desenvolupament (ACCD) i de l'Agència Espanyola de Cooperació Internacional per al Desenvolupament (AECID).

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 102

ANNEX I
PUBLICACIONS DEL CRESIB

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 103

ARTICLES ORIGINALS 2007

1. Aide P, Bassat Q, Alonso PL. Towards an effective malaria vaccine. Arch Dis Child. 2007 Jun; 92: 476–9.

2. Alonso D, Muñoz J, Ruiz J, Carmona F, Nadal A, Gascon J. Salmonellosic ovarian abscess following travel diarrhea episode. Arch Gynecol Obstet. 2007; 276: 551-3.

3. Alonso D, Muñoz J, Letang E, Salvadó E, Cuenca-Estrella M, Buitrago MJ, Torres JM, Gascon J. Imported Acute Histoplasmosis With Rheumatologic Manifestations in Spanish Travelers. J Travel Med. 2007 Sep; 14(5):338-42.

4. Aponte JJ, Aide P, Renom M, Mandomando I, Bassat Q, Sacarlal J, Manaca MN, Lafuente S, Barbosa A, Leach A, Lievens M, Vekemans J, Sigauque B, Dubois MC, Demoitie MA, Sillman M, Savarese B, McNeil JG, Macete E, Ballou WR, Cohen J, Alonso PL. Safety of the RTS,S/AS02D candidate malaria vaccine in infants living in a highly endemic area of Mozambique: a double blind randomised controlled phase I/IIb trial. Lancet. 2007 Nov 3; 370(9598):1543-51.

5. Aponte JJ, Menéndez C, Schellenberg D, Kahigwa E, Mshinda H, Vountasou P, Tanner M, Alonso PL. Age interactions in the development of naturally acquired immunity to *Plasmodium falciparum* and its clinical presentation. PLoS Med. 2007 Jul; 31,4(7):e242.

6. Azevedo MF, Del Portillo HA. Promoter regions of *Plasmodium vivax* are poorly recognized by *Plasmodium falciparum*. Malar J. 2007 Feb 21;6:20.

7. Bayas JM, Gonzalez-Alvarez R, Guinovart C. Herpes zoster after yellow fever vaccination. J Travel Med. 2007 Jan-Feb; 14 (1), 65–6.

8. Brice GT, Dobaño C, Sedegah M, Stefaniak M, Graber NL, Campo JJ, Carucci DJ, Doolan DL. Extended immunization intervals enhance the immunogenicity and protective efficacy of plasmid DNA vaccines. Microbes Infect. 2007 Oct; 9 (12-13):1439–46.

9. Dobaño C, Rogerson SJ, Taylor TE, McBride JS, Molyneux ME. Expression of merozoite surface protein markers by *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes in peripheral blood and tissues of children with fatal malaria. Infect Immun. 2007 Feb; 75(2):643-52.

10. Dobaño C, Widera G, Rabussay D, Doolan DL. Enhancement of antibody and cellular immune responses to malaria DNA vaccines by in vivo electroporation. Vaccine 2007 Sep 4; 25(36):6635-45.

11. Gascon J, Albajar P, Canas E, Flores M, Gomez i Prat J, Herrera RN, Lafuente CA, Luciardi HL, Moncayo A, Molina L, Muñoz J, Puente S, Sanz G, Treviño B, Sergio-Salles X. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' heart disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. Rev Esp Cardiol. 2007 Mar; 60(3):285–93.

12. Greenwood B, Alonso P, Kuile FO, Hill J, Steketee RW. Malaria in pregnancy: priorities for research. Lancet Infect Dis. 2007; 7:169–74.

13. Guinovart C, Alonso PL. Methods for determining vaccine efficacy and effectiveness and the main barriers to developing a fully deployable malaria vaccine. Am J Trop Med Hyg 2007 Dec; 77(6 Suppl): 276–81.

14. Jelinek T, Behrens R, Bisoffi Z, Bjorkmann A, Gascon J, Hellgren U, Petersen E, Zoller T, Andersen RH, Blaxhult A. Recent cases of *falciparum* malaria imported to Europe from Goa, India, December 2006-January 2007. Euro Surveill. 2007 Jan 11; 12 (1), E070111.1.

15. Macete E, Aponte JJ, Guinovart C, Sacarlal J, Ofori-Anyinam O, Mandomando I, Espasa M, Bevilacqua C, Leach A, Dubois MC, Heppner DG, Tello L. Molman J. Cohen J, Duvocsky F, Tornieporth N, Thompson R, Alonso PL. Safety and immunogenicity of the RTS,S/AS02A candidate malaria vaccine in children aged 1-4 in Mozambique. Trop Med Int Health 2007 Jan; 12(1):37-46.

16. Macete EV, Sacarlal J, Aponte JJ, Leach A, Navia MM, Milman J, Guinovart C, Mandomando I, Lopez-Pua Y, Lievens M, Owusu-Ofori A, Dubois MC, Cahill CP, Koutsoukos M, Sillman M, Thompson R, Dubovsky F, Ballou WR, Cohen J, Alonso PL. Evaluation of two formulations of adjuvanted RTS, S malaria vaccine in children aged 3 to 5 years living in a malaria-endemic region of Mozambique: a Phase I/IIb randomized double-blind bridging trial. Trials 2007 Mar 26; 8: 11.

17. Mandomando IM, Macete EV, Ruiz J, Sanz S, Abacassamo F, Vallés X, Sacarlal J, Vila J, Navia MM, Alonso PL, Gascon J. Etiology of diarrhea in children younger than 5 years of age admitted in a rural hospital of southern Mozambique. Am J Trop Med Hyg 2007 Mar; 76: 522-7.

18. Mandomando I, Sigauque B, Vallès X, Espasa M, Sanz S, Sacarlal J, Macete E, Abacassamo F, Ruiz J, Gascon J, Kotloff K, Levine MM, Alonso PL. Epidemiology and clinical presentation of shigellosis in children below 5 years in a rural area of southern Mozambique. Ped Infect Dis J. 2007 Nov; 26 (11):1059-61.

19. Mandomando I, Espasa M, Vallès X, Sacarlal J, Sigauque B, Ruiz J, Alonso PL. Antimicrobial resistance of Vibrio cholerae 01 serotype Ogawa isolated in Manhiça district hospital, Southern Mozambique. J Antimicrob Chemother. 2007 Sept; 60 (3):662-4.

20. Mayor A, Aponte JJ, Fogg C, Saute F, Greenwood B, Dgedge M, et al. The epidemiology of malaria in adults in a rural area of southern Mozambique. Malar J. 2007 Jan 17; 6:3.

21. Menéndez C, Mayor A. Congenital malaria: the least known consequence of malaria in pregnancy. Semin Fetal Neonatal Med. 2007 Jun; 12(3):207-13.

22. Menéndez C, Schellenberg D, Macete E, Aide P, Kahigwa E, Sanz S, Aponte JJ, Sacarlal J, Mshinda H, Tanner M, Alonso PL. Varying efficacy of intermittent preventive treatment for malaria in infants in two similar trials: public health implications. Malar J. 2007 Sep 26; 6:132.

23. Millán Laplana L, Goñi Cepero MP, Ruiz J, Cerdá Zolezzi P, Rubio Calvo MC, Canales Erazo M, Gómez-Lus R. Molecular typing of Staphylococcus aureus clinical isolates by pulsed-field gel electrophoresis, staphylococcal cassette chromosome mec types determination and dissemination of antibiotic resistance genes. Int J Antimicrob Agents. 2007 Dec; 30(6):505-13

24. Morais L, Carvalho MG, Roca A, Flannery B, Mandomando I, Soriano-Gabarró M, Sigaúque B, Alonso PL, Beall B. Sequential multiplex PCR for identifying pneumococcal capsular serotypes from south-Saharan african clinical isolates. J Med Microbiol. 2007 Sept; 56 (Pt 9): 1181-4.

25. Muñoz J, Portús M, Corachán M, Fumadó V, Gascon J. Congenital *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic area. Trans R Soc Trop Med Hyg 2007 Nov, 101 (11): 1161-2.

26. Piron M, Fisa R, Casamitjana N, López-Chejade P, Puig Ll, Vergés M, Gascon J, Gómez J, Portús M, Sauleda S. Development of a real-time PCR assay for *Trypanosoma cruzi* detection in blood samples. Acta Trop. 2007 Sep, 103 (3): 195-200.

27. Portús M, Gállego M, Riera C, Fisa R, Aisa MJ, Botet J, Carrio J, Castillejo S, Iniesta L, López P, Montoya L, Muñoz C, Serra T, Gállego J. A review of human and canine leishmaniosis in Catalonia, and associated vector distribution. Rev Iber Parasitol 2007; 67: 59-67.

28. Romagosa C, Ordi J, Saute F, Quintó L, Machungo F, Ismail MR, Carrilho C, Osman N, Alonso PL, Menéndez C. Seasonal variations in maternal mortality in Maputo, Mozambique: the role of malaria. Trop Med Int Health 2007 Jan; 12(1): 62–7.

29. Ruiz J. Iniciativas para facilitar el acceso a publicaciones científicas a países en vías de desarrollo. Papeles Médicos 2007; 16: 4–5.

30. Ruiz J, Marco F, Oliveira I, Vila J, Gascon J. Trends in antimicrobial resistance levels among Campylobacter spp. causing traveler's diarrhea. APMIS 2007 Mar; 115(13): 218-24.

31. Ruiz J, Mensa L, C.O'Callaghan, Pons MJ, González A, Vila J, Gascon J. In vitro antimicrobial activity of rifaximin against enteropathogens causing traveler's diarrhea. Diagn Microbiol Infect Dis 2007 Dec; 59 (4): 473-5.

32. Salazar EZ, Nieves B, Ruiz M, Ruiz J, Vila J, Araque M, Velasco E. Molecular epidemiology and characterization of resistance mechanisms to various antimicrobial agents in Acinetobacter baumannii in Merida, Venezuela. Med Sci Monit 2007 Apr; 13(4): BR89-94.

33. Wichmann O, Gascon J, Shunk M, et al. Severe Dengue Virus Infection in Travelers: Risk Factors and Laboratory Indicators. J Infect Dis. 2007 Apr 15; 195(8): 1089-96.

34. Zolezzi PC, Cepero PG, Ruiz J, Laplana LM, Calvo CR, Gómez-Lus R. Molecular epidemiology of macrolide and tetracycline resistances in commensal Gemella spp. isolates. Antimicrob Agents Chemother 2007 Apr; 51(4): 1487-90.

ARTICLES ORIGINALS 2008

1. Abellana R, Ascaso C, Aponte J, Saute F, Nhalungo D, Nhacolo A, Alonso P. Spatio-seasonal modeling of the incidence rate of malaria in Mozambique. Malar J. 2008 Oct 31; 7:228.

2. Abdulla S, Sagara I, Borrmann S, D'Alessandro U, Gonzalez R, Hamel M, Ogutu B, Martensson A, Lyimo J, Maiga H, Sasi P, Nahum A, Bassat Q, Juma E, Otieno L, Bjorkman A, Beck HP, Andriano K, Cousin M, Lefevre G, Ubben D, Premji Z. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine dispersible tablets compared with crushed commercial tablets in African infants and children with uncomplicated malaria: a randomised, single-blind, multicentre trial. Lancet. 2008 Nov 22, 372 (9652):1819-27.

3. Bae HG, Domingo C, Tenorio A, de Ory F, Muñoz J, Weber P, Teuwen DE, Niedrig M. Immune response during adverse events after 17D-derived yellow fever vaccination in Europe. J Infec Dis. 2008 Jun 1; 197 (11), 1577–84.

4. Bardají A, Sigauque B, Bruni L, Romagosa C, Sanz S, Mabunda S, Mandomando I, Aponte J, Sevene E, Alonso PL, Menéndez C. Clinical malaria in African pregnant women. Malar J. 2008 Jan 30; 7: 27.

5. Bassat Q, Guinovart C, Sigauque, B, Aide, P, Sacarlal, J, Nhampossa, T, Bardají A, Nhacolo, A, Macete, E, Mandomando, I, Aponte JJ, Menéndez C, Alonso PL. Malaria in rural Mozambique Part II: children admitted to hospital Malar J. 2008 Feb 26; 7: 37.

6. Calleri G, Behrens R, Bisoffi Z, Bjorkman A, Castelli F, Gascon J, Gobbi F, Grobusch M, Jelinek T, Schmid ML, Niero M, Caramello P. Variability in Malaria Prophylaxis Prescribing Across Europe: A Delphi Method Analysis. J Travel Med. 2008 Sept-Oct; 15(5):294-301.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 105

7. Camps M, Vilella A, Marcos MA, Letang E, Muñoz J, Salvado E, Gonzalez A, Gascon J, Jiménez de Anta MT, Pumarola T. Incidence of respiratory viruses among travelers with a febrile syndrome returning from tropical and subtropical areas. J Med Virol 2008 Apr; 80 (4): 711-5.

8. Carlton JM, Adams JH, Silva JC, Bidwell SL, Lorenzi H, Caler E, Crabtree J, Angiuoli SV, Merino EF, Amedeo P, Cheng Q, Coulson RMR, Crabb BS, Del Portillo HA, Essien K, Feldblyum TV, Fernández-Becerra C, Gilson PR, Gueye AH, Guo X, Kang'a S, Kooij TWA, Korsinczky M, Meyer EVS, Nene V, Paulsen I, White O, Ralph SA, Ren Q, Sargeant TJ, Salzberg SL, Stoeckert CJ, Sullivan SA, Yamamoto MM, Hoffman SL, Wortman JR, Gardner MJ, Galinski MR, Barnwell JW, Fraser-Liggett CM. Comparative genomics of the neglected human malaria parasite Plasmodium vivax. Nature. 2008 Oct 9; 455 (7214): 757-63.

9. Castellsague X, Klaustermeier J, Carrilho C, Albero G, Sacarlal J, Quint W, Kleter, B, Lloveras B, Ismail MR, Sanjos S de, Bosch FX, Alonso PL, Menéndez C. Vaccine-related HPV genotypes in women with and without cervical cancer in Mozambique: burden and potential for prevention. Int J Cancer. 2008 Apr 15; 122(8):1901-4.

10. Coll O, Menéndez C, Botet F, Dayal R, Carbonell-Estrany X, Weisman LE, Anceschi MM, Greenough A, Gibss RS, Ville Y. Treatment and prevention of malaria in pregnancy and newborn. J Perinat Med 2008; 36(1): 15-29.

11. Dobaño C, Rogerson SJ, Mackinnon MJ, Cavanagh DR, Taylor TE, Molyneux ME, McBride JS. Differential antibody responses to *Plasmodium falciparum* merozoite proteins in Malawian children with severe malaria. J Infect Dis 2008 Mar 1; 197(5):766-74.

12. Dobaño C, Weiss WR, Kamrud KI, Chulay JD, Smith J, Carucci DJ, Doolan DL. Alphavirus Replicon Particles Are Highly Immunogenic in the Murine Malaria Model by Homologous or Heterologous Immunization. Open Vaccine J 2008; 1: 27-37.

13. Gascon J, Albajar P, Canas E, Flores M, Gomez i Prat J, Herrera RN, Lafuente CA, Luciardi HL, Moncayo A, Molina L, Muñoz J, Puente S, Sanz G, Trevino B, Sergio-Salles X. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' heart disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. Enferm Infecc Microbiol Clín 2008 Feb; 26(2): 99-106.

14. Gascon J, Pinazo MJ. Controlling vertical transmission of *Trypanosoma cruzi*: the biggest challenge for imported disease in Spain. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008 Dec; 26(10):607-8.

15. Geissler PW, Kelly A, Imoukhuede B, Pool R. 'He is now like a brother, I can even give him some blood' Relational ethics and material exchanges in a malaria vaccine 'trial community' in The Gambia. Soc Sci Med 2008 Sep; 67(5): 696-707.

16. Greenwood BM, Fidock DA, Kyle DE, Kappe SHI, Alonso PL, Collins FH, Duffy PE Malaria: progress, perils, and prospects for eradication. J Clin Invest 2008 Apr; 118(4): 1266-76.

17. Guinovart C, Bassat Q, Sigauque B, Aide P, Sacarlal J, Nhampossa T, Bardají A, Nhacolo A, Macete E, Mandomando I, Aponte JJ, Menéndez C, Alonso PL. Malaria in rural Mozambique Part I: children attending the outpatient clinic. Malar J 2008 Feb 26; 7:36.

18. Gysels M, Higginson IJ. Access to services for patients with chronic obstructive pulmonary disease: the invisibility of breathlessness. J Pain Symptom Manage 2008 Nov; 36(5): 451-60.

19. Gysels M, Shipman C, Higginson, IJ. "I will do it if it will help others:" motivations among patients taking part in qualitative studies in palliative care J Pain Symptom Management 2008 Apr; 35(4): 347-55.

20. Gysels M, Shipman C, Higginson IJ. Is the qualitative research interview an acceptable medium for research with palliative care patients and carers? BMC Med Ethics. 2008 Apr 24; 9:7.

21. Lahuerta M, Aparicio E, Bardají A, Marco S, Sacarlal J, Mandomando I, Alonso PL, Martinez MA, Menéndez C, Naniche D. Rapid spread and genetic diversification of HIV type 1 subtype C in a rural area of southern Mozambique. AIDS Res Hum Retroviruses. 2008 Feb; 24(2): 327-35.

22. Mabunda S, Casimiro S, Quintó L, Alonso PL. A country-wide malaria survey in Mozambique I *Plasmodium falciparum* infection in children in different epidemiological settings. Malar J 2008 Oct 24; 7: 216.

23. Machado-Lima A, del Portillo HA, Durham AM. Computational methods in non-coding RNA. J Math Biol 2008 Jan;56(1-2):15-49.

24. Mandomando IM, Naniche D, Pasetti MF, Valles X, Cuberos L, Nhacolo A, Kotloff KL, Martins H, Levine MM, Alonso PL. Measles-specific neutralizing antibodies in rural Mozambique: seroprevalence and presence in breast milk. Am J Trop Med Hyg 2008 Nov; 79(5): 787-92.

25. Manzi, F, Schellenberg, J, Hamis, Y, Mushi, AK, Shirima, K, Mwita, A, Simba, A, Rusibamayila, N, Kitambi, M, Tanner, M, Alonso, P, Mshinda, H, Schellenberg, D. Intermittent preventive treatment for malaria and anaemia control in Tanzanian infants; the development and implementation of a public health strategy. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2008 103 (1), 79–86.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 106

26. Manzi F, Hutton G, Schellenberg J, Tanner M, Alonso P, Mshinda H, Schellenberg D. From strategy development to routine implementation: the cost of Intermittent Preventive Treatment in Infants for malaria control. BMC Health Services Research 2008; 8: 165.

27. Mayor A, Serra-Casas E, Sanz S, Aponte JJ, Macete E, Mandomando I, Puyol L, Berzosa P, Dobaño C, Aide P, Sacarlal J, Benito A, Alonso P, Menéndez C. Molecular markers of resistance to sulfadoxine-pyrimethamine during intermittent preventive treatment for malaria in Mozambican infants. J Infec Dis. 2008 Jun 15; 197: 1737-42.

28. Mendez-Arancibia E, Vargas M, Soto S, Ruiz J, Kahigwa E, Schellenberg D, Urassa H, Gascon J, Vila J. Prevalence of different virulence factors and biofilm production in enteroaggregative *Escherichia coli* isolates causing diarrhoea in children in Ifakara (Tanzania). Am J Trop Med Hyg. 2008 Jun; 78(6): 985-989.

29. Menéndez C, Bardají A, Sigauque B, Romagosa C, Sanz S, Serra-Casas E, Macete E, Berenguera A, David C, Dobaño C, Naniche D, Mayor A, Ordi J, Mandomando I, Aponte J, Mabunda S, Alonso PL. A randomized placebo-controlled trial of intermittent preventive treatment in pregnant women in the context of insecticide treated nets delivered through the antenatal clinic. PLoS One 2008 April 9; 3(4):e1934.

30. Menéndez C, Romagosa C, Ismail MR, Carrilho C, Saute F, Osman N, Machungo F, Bardají A, Quintó L, Mayor A, Naniche D, Dobaño C, Alonso PL, Ordi J. An autopsy study of maternal mortality in Mozambique: the contribution of infectious diseases. PLoS Med. 2008 Feb; 5(2): e44.

31. Mensa L, Marco F, Vila J, Gascon J, Ruiz J. Quinolone resistance among Shigella spp isolated from travellers returning from India. Clin Microbiol Infect. 2008 Mar; 14(3): 279-81.

32. Millet JP, Garcia de Olalla P, Carrillo-Santisteve P, Gascon J, Trevino B, Muñoz J, Gomez I Prat J, Cabezo s J, Gonzalez Cordon A, Cayla JA. Imported malaria in a cosmopolitan European city: a mirror image of the world epidemiological situation. Malar J. 2008 Apr 8;7: 56.

33. Moll C, Peris P, Moreno A, Muñoz J, Guanabens N. Severe invalidating pain syndrome associated with benznidazole therapy for Chagas' disease. Clin Rheumatol. 2008 Feb; 27 (2), 269–70.

34. Montgomery CM, Lees S, Stadler J, Morar NS, Ssali A, Mwanza B, Mntambo M, Phillip J, Watts C, Pool R. The role of partnership dynamics in determining the acceptability of condoms and microbicides. AIDS Care. 2008 Jul; 20(6): 733-40.

35. Muñoz J, Puente S, Lopez-Velez R, Domingo C, Ruiz J, Ramirez G, Navarro M, de Ory F, Sanz S, Rivas P, Turrientes MC, Tenorio A, Gascon J. Estudio clinico-epidemiológico del dengue importado en España. Med Clin Barc 2008 Jun 7; 131(1): 18-21.

36. Muñoz J, Alonso D, Vilella A, Naniche D, Costa J, Gascon J. Measles in travelers: are we aware enough? J Travel Med. Mar-Apr 2008; 15(2): 124-5

37. Muñoz J, Vilella A, Domingo C, Nicolas JM, de Ory F, Corachan M, Tenorio A, Gascon J. Yellow fever-associated viscerotropic disease in Barcelona, Spain 2008 Journal of Travel Medicine : Official Publication of the International Society of Travel Medicine and the Asia Pacific Travel Health Association 2008; 15: 202-205.

38. Mushi AK, Armstrong Schellenberg J, Mrisho M, Manzi F, Mbuya C, Mponda H, Mshinda H, Tanner M, Alonso PL, Pool R, Schellenberg D. Development of a behaviour change communication strategy for a vaccination-linked malaria control tool in southern Tanzania. Malar J. 2008 Sep 29; 7: 191.

39. Naniche D, Lahuerta M, Bardají A, Sigauque B, Romagosa C, Berenguera A, Mandomando I, David C, Sanz S, Aponte JJ, Ordi J, Alonso P, Menéndez C. Mother-to-child transmission of HIV-1: association with malaria prevention, anaemia and placental malaria. HIV Med 2008 Oct; 9(9): 757-64.

40. Ndinda C, Chimbwete C, McGrath N, Pool R. Perceptions of anal sex in rural South Africa. Cult Health Sex 2008 Feb; 10 (2):205-12.

41. Pinazo MJ, Muñoz J, Radic LB, Maretic T, Zekan S, Avsic-Zupanc T, Aymar ES, Trilla A, Gascon J. Imported dengue hemorrhagic fever, Europe. Emerg Infect Dis 2008 Aug; 14 (8), 1329–30.

42. Piron M, Verges M, Muñoz J, Casamitjana N, Sanz S, Maymo RM, Hernandez JM, Puig L, Portús M, Gascon J, Sauleda S. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in at-risk blood donors in Catalonia (Spain). Transfusion 2008 Sept; 48(9): 1862-8.

43. Pool R, Mushi A, Armstrong Schellenberg J, Mrisho M, Alonso PL, Montgomery C, Tanner M, Mshinda H, Schellenberg D. The acceptability of intermittent preventive treatment of malaria in infants (IPTi) delivered through the expanded programme of immunization in southern Tanzania. Malar J 2008 Oct 21; 7:213.

44. Quelhas D, Puyol L, Quintó L, Serra-Casas E, Nhampossa T, Macete E, Aide P, Mayor A, Mandomando I, Sanz S, Aponte JJ, Chauhan VS, Chitnis CE, Alonso PL, Menéndez C, Dobaño C. Impact of Intermittent Preventive Treatment with Sulfadoxine-Pyrimethamine on Antibody Responses to Erythrocytic-Stage *Plasmodium falciparum* Antigens in Infants in Mozambique. Clin Vacc Immunol 2008 Aug; 15(8): 1282-91.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 107

45. Renom M, Lafuente S, Alonso P. Vacuna frente a la malaria: el gran reto para los países en vías de desarrollo. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008; 26: 86-95.

46. Roca A, Quintó L, Abacassamo F, Morais L, Valles X, Espasa M, Sigauque B, Sacarlal J, Macete E, Nhacolo A, Mandomando I, Levine MM, Alonso PL. Invasive Haemophilus influenzae disease in children less than 5 years of age in Manhica, a rural area of southern Mozambique. Trop Med Intern Health. 2008 Jun; 13(6): 818-26.

47. Ruiz J, de Julian R, Olivares SV, Mensa L, Puyol L, Puente S, Lopez MC, Baquero M, Vila J, Gascon J. Detection of the eae gene in Eschlerichia coli isolates causing traveller´s diarrhoea both in atypical EPEC and in non-EPEC, non EHEC isolates. British Travel Health Association Journal 2008; 12: 47-48.

48. Ruiz J, Herrera-Leon S, Mandomando I, Macete E, Puyol L, Echeita MA, Alonso PL. Detection of Salmonella enterica serotype Typhimurium DT104 in southern Mozambique. Am J Trop Medic Hyg 2008 Dec;79(6):918-20.

49. Ruiz J, Mensa L, Pons MJ, Vila J, Gascon J. Development of *Escherichia coli* rifaximin-resistant mutants: frequency of selection and stability. J Antimicrob Chemother 2008 May; 61(5): 1016-9.

50. Sacarlal J, Aponte JJ, Aide P, Mandomando I, Bassat Q, Guinovart C, Leach A, Milman J, Macete E, Espasa M, Ofori-Anyinam O, Thonnard J, Corachan S, Dubois MC, Lievens M, Dubovsky F, Ballou WR, Cohen J, Alonso PL. Safety of the RTS,S/AS02A malaria vaccine in Mozambican children during a Phase IIb trial. Vaccine 2008 Jan 10; 26(2): 174-84.

51. Salazar de Vegas EZ, Nieves B, Ruiz J, Vila J. Utilidad del Sistema API 20NE para identificar especies del género Acinetobacter y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. Rev Soc Venez Microbiol 2008; 28, 89–95.

52. Salvado E, Pinazo MJ, Munoz J, Alonso D, Naniche D, Mayor A, Quintó L, Gascon J. Clinical presentation and complications of *Plasmodium falciparum* malaria in two populations: travelers and immigrants. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008 May; 26(5): 282-4.

53. Schellenberg JRMA, Mrisho M, Manzi F, Shirima K, Mbuya C, Mushi AK, Ketende SC, Alonso PL, Mshinda H, Tanner M, Schellenberg D. Health and survival of young children in southern Tanzania. BMC Public Health 2008 Jun 3; 8: 194.

54. Sigauque B, Roca A, Sanz S, Oliveiras I, Martinez M, Mandomando I, Valles X, Espasa M, Abacassamo F, Sacarlal J, Macete E, Nhacolo A, Aponte JJ, Levine MM, Alonso PL. Acute bacterial meningitis among children, in Manhiça, a rural area in Southern Mozambique. Acta Tropica 2008 Jan; 105(1): 21-7.

55. Sikora M, Ferrer-Admetlla A, Mayor A, Bertrandpetit J, Casals F. Evolutionary analysis of genes of two pathways involved in placental malaria infection. Hum Genet 2008 May;123(4):343-57.

56. Ussher M, Aveyard P, Coleman T, Straus L, West R, Marcus B, Lewis B, Manyonda I. Physical activity as an aid to smoking cessation during pregnancy: two feasibility studies. BMC Public Health 2008 Sept 23; 8: 328.

CARTES AL DIRECTOR

57. Pinazo MJ, Muñoz J, Betica L, Maretia T, Zekan S, Avsic-Zupanc T, Sequeira E, Trilla A, Gascon J. Emerg Infect Dis 2008 Aug; 14(8):1329-30.

ALTRES PUBLICACIONS 2007–2008

1. La situación de la salud en el mundo. Casamitjana N, Alonso P.L. In: Libro de la Salud del Hospital Clínic de Barcelona y la Fundación BBVA. Fundación BBVA (2007). Ed. Nerea SA. ISBN: 978-84-96515-33-8, pag. 23-32.

2. El papel de la investigación y la formación en la cooperación en salud. Casamitjana N, Alonso P.L. In: JANO: Medicina y Humanidades (2007). ISSN02X, Nº 1669, pag. 34-39.

3. La práctica de la medicina en países con escasos recursos. Gascon J. In: JANO (2007). ISSN02X, Nº 1669, pag. 16-19.

4. Some issues arising from the use of qualitative methods in clinical trials. Pool R. In: Proceedings of the 2007 KNAW Colloquium: Advising on research methods (2007). Ed. Ader HJ & Mellenberg GJ, Amsterdam.

5. Bioinformatics in Tropical Disease Research: A Practical Approach. NCBI Books. Editors: Alan M Durham, Arthur Gruber, Chuong, del Portillo HA (2.008). Ed. National Library of Medicine, Bethesda.

6. Masdevall, Joseph de. "Relación de las epidemias de calenturas pútridas y malignas". Edición facsímil de la obra original y su traducción en lengua inglesa. Casamitjana N, Alonso P, De Carlos C, Puerta JL (2008). Ed. ARS XXI de Comunicación, Barcelona. ISBN: 978-84-9751-370-8.

7. Canvi climàtic i salut. Alonso PL, De Carlos C. In : Paisatge i Salut (2008). Ed. Observatori del Paisatge de Catalunya, Barcelona. ISBN: 978-84-612-4858-2.

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 108

ANNEX II
SEMINARIS DEL CRESIB

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 109

10/1/2007
Pneumococcal disease in Papua New Guinea
Dr. Suparat Phuanukoonnon, Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goroka (Papua Nova Guinea)

17/1/2007
Pooled analysis of efficacy of intermittent preventive treatment in infants in Africa
Dr. John J. Aponte, CRESIB (Espanya)

24/1/2007
Malaria in a district hospital in rural Mozambique
Dra. Caterina Guinovart, CRESIB (Espanya)

31/1/2007
Impact of intermittent preventive treatment for malaria on mother-to-child-transmission of HIV in Mozambique
Dra. Denise Naniche, CRESIB (Espanya)

7/2/2007
Desarrollo de un candidato a vacuna contra *Plasmodium vivax*
Dr. Hernando del Portillo, CRESIB - Departament de Parasitologia, Universitat de São Paulo (Brasil)

14/2/2007
Expresión diferencial de receptores de macrófagos de bazo en infecciones experimentales de ratones Balb/c con P. chabaudi y P. yoelii
Anna Rosanas Urgell, Departament de Parasitologia, Universitat de São Paulo (Brasil)

21/02/2007
Seguridad del candidato de vacuna de malaria RTS,S/AS02 en niños en Mozambique
Dr. Jahit Sacarlal, Centro de Investigação em Saúde de Manhiça (CISM), Moçambic

28/2/2007
Descripció clínico-epidemiològica de la tuberculosi en un districte rural de Moçambic
Dr. Mateu Espasa, Centre de Salut Internacional, Hospital Clínic de Barcelona - CISM (Espanya, Moçambic)

7/3/2007
***Escherichia Coli* enteroagregativa (EAEC), un patógeno emergente**
Eva Méndez, Departament de Microbiologia, Hospital Clínic de Barcelona (Espanya)

14/3/2007
Estudios epidemiológicos e inmunológicos de enfermedad de Chagas y de malaria
Diana Barrios, CRESIB (Espanya)

21/3/2007
Characterization of a DBL-alpha domain from PfEMP-1 expressed by a rosetting parasite
Dr. Alfredo Mayor, CRESIB (Espanya)

28/3/2007
Social responses to indoor residual spraying (IRS) for malaria prevention in Manhiça, Mozambique
Dr. Robert Pool, CRESIB (Espanya)

11/4/2007
La intervenció en salut maternoinfantil a la província de Tetuan; fets i mites de les contribucions a la reducció de la mortalitat materna
Enric Grau, CRESIB – OCI, Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (Espanya)

18/4/2007
Epigenetic silencing of *Plasmodium falciparum* genes linked to erythrocyte invasion
Dr. Alfred Cortes, Institut de Recerca Biomèdica (IRB) - Parc Científic de Barcelona (PCB) (Espanya)

25/4/2007
Underlying Molecular Mechanisms of Presymptomatic, Asymptomatic and Symptomatic Phases of Viral Illnesses
Dr. Jesús Francisco Bermejo, Mucosal Immunology Lab, Institut de Biologia i Genètica Molecular, Facultat de Medicina, Universitat de Valladolid (Espanya)

2/5/2007
Combination of interventions for malaria prevention in pregnancy
Dra. Clara Menéndez, CRESIB (Espanya)

16/5/2007
Invasive Haemophilus influenzae disease among young children in rural Mozambique: from surveillance to public health interventions
Dra. Anna Roca, CRESIB (Espanya)

23/5/2007
Maternal Mortality in Maputo Hospital, Mozambique: Clinico-pathological correlation
Dr. Jaume Ordi, Servei d'Anatomia Patològica, Hospital Clínic de Barcelona – Universitat de Barcelona (Espanya)

6/6/2007
Mutilation of female genitals: human rights, tradition and identity. A methodological proposal for a change. Initiation without mutilation
Dra. Adriana Kaplan, Departament d'Antropologia Social i Cultural, Universitat Autònoma de Barcelona (Espanya)

12/6/2007
Host genetic factors in relation to malaria during pregnancy
Dr. Jaume Bertranpetit, Biologia Evolutiva, CEXS, Universitat Pompeu Fabra de Barcelona (Espanya)

13/6/2007
Use of Multilocus Sequence Typing for Epidemiological and Evolutionary Studies in Neisseria meningitidis
Dra. Ana Belén Ibarz Pavon, The Peter Medawar Building for Pathogen Research, Universitat d'Oxford (Regne Unit)

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 110

20/6/2007
Tracking Human Viruses That Contaminate Environments
Dra. Rosina Girones, Departament de Microbiologia, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona (Espanya)

27/6/2007
Malaria vaccines against Plasmodium knowlesi tested in rhesus monkeys
Dr. Walter Weiss, Malaria Program, Naval Medical Research Center, Maryland (Estats Units)

12/9/2007
Estudio y caracterización de cepas bacteriémicas de Salmonella enterica en Manhiça, Mozambique
Dr. Joaquim Ruiz, CRESIB (Espanya)

19/9/2007
Autoagglutination of *Plasmodium falciparum* and role of a new platelet receptor
Dr. Abdul Ahfiz, ICGEB, Nova Delhi (Índia)

26/9/2007
Clinical and Epidemiological features of Chagas Disease in Barcelona
Dr. José Muñoz, CRESIB (Espanya)

3/10/2007
Detección por PCR de *P. falciparum* en mujeres embarazadas de Manhiça: infecciones submicroscopicas y recurrencia en episodios consecutivos
Dr. Alfredo Mayor, CRESIB (Espanya)

10/10/2007
Impact of Intermittent Preventive Treatment with sulfadoxine-pyrimethamine on immune responses to malaria in Mozambican children
Dra. Carlota Dobaño, CRESIB (Espanya)

17/10/2007
Elevated basal hepcidin levels in the liver may inhibit the development of malaria infection
Dr. Albert Oliveras Vergés, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona (Espanya)

24/10/2007
Vigilancia epidemiológica de virus respiratorios y vacunas anuales de gripe
Dra. Pilar Pérez-Breña, Institut de Salut Carlos III – Majadahonda, Madrid (Espanya)

31/10/2007
Immune Responses to Tuberculosis Vaccines (old and new)
Dra. Helen Fletcher, Nuffield Department of Medicine, Oxford

14/11/2007
Giardiasis: epidemiología y genotipado
Dra. Pilar Goñi, Universitat de Saragossa (Espanya)

21/11/2007
Assessment of cellular immune responses in infants participating in a RTS,S/AS02D phase I/IIB Trial in Mozambique
Dr. Arnoldo Barbosa, Centre de Recerca en Salut de Manhiça (CISM) (Moçambic)

28/11/2007
Gene expression analysis of Anopheles gambiae towards an assessmentof transcriptomic divergence between lab and field mosquitoes
Dra. Ruth Aguilar, CRESIB (Espanya)

5/12/2007
Innovations in improving access to malaria treatment in rural Tanzania: the ACCESS Programme
Dr. Manuel Hetzel, Swiss Tropical Institute & Ifakara Health Research and Development Centre (Tanzània)

12/12/2007
Using sero-conversion rates to measure malaria transmission levels
Dr. Chris Drakeley, London School of Hygiene and Tropical Medicine - Kilimanjaro, (Tanzània)

18/12/2007
Transport and Metabolism of Host Essential Nutrients by Malaria Parasites
Dr. Choukri Ben Mamoun, Department of Genetics and Developmental Biology, University of Connecticut Health Center (Estats Units)

09/01/2008
Proteomic approaches for the discovery of new drug and vaccine targets against American trypanosomiasis
Dr. Igor Almeida, Department of Biological Sciences, Universitat de Texas, El Paso (Estats Units)

16/01/2008
CRESIB LECTURA DE TESIS
Dr. Eusebio Macete, CISM (Moçambic)

23/01/2008
Caracterización molecular de la resistencia a antimicrobianos en bacterias de origen alimentario, animal y humano
Dra. Yolanda Saenz, Universitat de La Rioja (Espanya)

30/01/2008
Transmisión vertical de la enfermedad de Chagas
Dr. Faustino Torrico, Universitat de San Simón de Cochabamba (Bolívia)

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 111

06/02/2008
The role of ethnicity and immune responses to *Plasmodium falciparum* antigens (MSP1-19, AMA-1 and CSP) in determining malaria risk in a seasonal transmission area in The Gambia
Dra. Azucena Bardají, CRESIB (Espanya)

13/02/2008
Secular trend of HPV types in invasive cervical cancer, 1920-2005
Sra. Laia Alemany, Servei d'Epidemiologia i Registre del Càncer. Institut Català d'Oncologia, Barcelona (Espanya)

20/02/2008
Lípidos y dianas terapéuticas
Dr. Amadeu Llebaria, Unitat de Recerca sobre Molècules Bioactives, Departament de Química Orgànica Biològica, IIQAB-CSIC, Barcelona (Espanya)

25/02/2008
Active infection, latency, genome evolution and diagnosis: some approaches to understand the tubercle bacilli
Dra. Leiría Salazar, Laboratori de Biologia Molecular. Departament de Biologia Estructural. Institut Veneçolà d'Investigacions Científiques, Caracas (Veneçuela)

27/02/2008
Development of Russian doll nanovectors for the targeted drug delivery of antimalarials
Dr. Xavier Fernàndez-Busquets, Institut de Bioenginyeria de Catalunya, Barcelona Parc Científic, Universitat de Barcelona (Espanya)

05/03/2008
Squamous Intraepithelial lesion prevalence and HPV type distribution among Sex Workers and General Population in the Department of Escuintla, Guatemala
Dr. Xavier Vallès, Servei d'Epidemiologia i Registre del Càncer. Institut Català d'Oncologia, Barcelona (Espanya)

11/03/2008
Computational and System Biology Approaches for Transcriptome Analysis
Dr. Ricardo Vencio, Institute for Systems Biology, Seattle (Estats Units)

12/03/2008
Reduced mortality among vaccinated children in Kenya
Dra. Carol Rao, Centers for Disease Control and Prevention (Estats Units)

26/03/2008
CRESIB/CISM Fundación Manhiça
Dr. Pedro L. Alonso i Dr. Joan Vives, CRESIB/FCRB (Espanya)

01/04/2008
***P. falciparum* malaria: How the infected erythrocyte adheres in the placenta**
Dr. Mats Wahlgren Karolinska, Institutet and Smittskyddinstitutet, Estocolmo (Suècia)

09/04/2008
Genética de la adaptación del mosquito Anopheles al medio ambiente y sus implicaciones en la transmisión
Diego Ayala, IRD, Montpeller (França)

16/04/2008
Scientific misconduct
Dr. Toni Trilla, Hospital Clínic de Barcelona - IRB (CEIC), (Espanya)

21/04/2008
The role of toll-like receptors in malaria: Implications from murine models
Dr. Jakob P. Cramer, University Medical Center Hamburg-Eppendorf i Bernhard-Nocht-Institute for Tropical Medicine, Hamburgo (Alemanya)

23/04/2008
Malaria in the Americas: control versus eradication
Dr. Leopoldo Villegas. Associació civil Impacto Social, consultor internacional de salut pública, Caracas (Veneçuela)

30/04/2008
Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Associated with Kaposi Sarcoma during antiretroviral therapy in a rural area of Mozambique
Dr. Emili Letang, CRESIB, CISM (Espanya, Moçambic)

07/05/2008
Salmonella enterica serotipo Typhimurium fagotipo DT104: pasado, presente y futuro
Dra. Silvia Herrera-Leon, Institut de Salut Carlos III, Madrid (Espanya)

14/05/2008
A household costs estimate of hospital care associated with low birth weight infants in Manhiça
Dra. Elisa Sicuri, CRESIB (Espanya)

20/05/2008
Immunological mechanisms controlling erythropoietic suppression and severe anaemia in rodent malaria
Dr. Louis Schofield, Walter Eliza Hall Institute, Melbourne (Austràlia)

21/05/2008
Antimalarial drug efficacy trials in children in Manhiça, Mozambique
Dra. Raquel González, CRESIB (Espanya)

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 112

28/05/2008
Exploring the use of Biomarkers for the the diagnosis of common infections in Africa
Dra. Anna Roca, CISM, CRESIB (Moçambic, Espanya)

04/06/2008
Long-term safety and efficacy of the RTS,S/AS02A malaria vaccine in Mozambican children
Dr. John Aponte / Dr. Jahit Sacarlal, CISM, CRESIB (Moçambic, Espanya)

05/06/2008
Revitalizing HIV / AIDS prevention in Thailand
Dra. Laoha Siriwong Wongsa, Facultat de Salut Pública, Khon Kaen University (Tailàndia)

11/06/2008
Glycosyltransferases in Trypanosoma brucei
Dr. Luis Izquierdo, Division of Biological Chemistry and Drug Discovery, University of Dundee (Regne Unit)

18/06/2008
Antimicrobial susceptibility evolution in rural hospital, southern Mozambique: A 5 years surveillance
Dr. Inácio Mandomando, CISM (Moçambic)

19/06/2008
Plasmodium immunomics and vaccine development
Dra. Denise Doolan, The Queensland Institute of Medical Research, Brisbane (Austràlia)

25/06/2008
Community-Acquired Bacteriemia Among Children Admitted to a Rural Hospital in Mozambique
Dr. Betuel Sigauque, CISM, CRESIB (Moçambic, Espanya)

02/07/2008
Increased expression levels of the multidrug resistance genes pvcrt-o and pvmdr1 in a patient with severe *Plasmodium vivax* malaria
Dra. María Jesús Pinazo / Dra. Carmen Fernández-Becerra, CRESIB, Hospital Clínic de Barcelona (Espanya)

03/07/2008
Molecular systematics of Anopheles species with emphasis on the Anopheles barbirostris SubgrouP. Implications for the identification of disease vectors
Dra. Claudia Caterina Paredes-Esquivel, Vector Group, Liverpool School of Tropical Medicine (Regne Unit)

09/07/2008
Cellular IL-6, TNF-a and IFN-g: correlates of immunity and risk of re-infection and symptomatic malaria in Papua New Guinean children
Leanne Robinson, Walter Eliza Hall Institute, Melbourne (Austràlia)

16/07/2008
IPTi Cost Effectiveness: Progress, Preliminary Results, Challenges
Lesong Conteh, Swiss Tropical Institute, Basel (Suïssa)

10/09/2008
Resistencia a glicopéptidos en Enterococcus. Mecanismos, epidemiología e implicaciones ecológicas
Dra. Carmen Torres, Universitat de La Rioja / CIBIR (Espanya)

15/09/2008
Post-traductional regulation of the adenosine transporter CNT2
Dra. Isabel Huber, Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona (IBUB), Departament de Bioquímica Molecular, Universitat de Barcelona (Espanya)

30/09/2008
Quantitative proteomics of the intra-erythrocytic life stages of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*
Dr. Bernardo Javier Foth, School of Biological Sciences, Nanyang Technological University (Singapur)

08/10/2008
Quantum simulation of the molecular mechanisms underlying biological processes
Dra. Carme Rovira, Computer Simulation & Modeling Laboratory, Parc Científic de Barcelona (Espanya)

20/10/2008
Global Health Supply Chains: Structural Issues and Incentives for Multiple First Line Treatments.
Dr. Prashant Yadav, Professor de Gestió de la Cadena de Proveïment MIT-Saragossa International Logistics Program, Zaragoza Logistics Center (Espanya)

29/10/2008
Chagas congénito: aspectos diagnósticos, clínicos y terapéuticos: la experiencia en Bolivia
Dra. Marisol Cordova, Hospital Maternoinfantil Germán Urquidi, Cochabamba (Bolívia)

05/11/2008
The bioinformatics approach in biomedical research
Dr. Xavier de la Cruz, Institut de Recerca Biomèdica - Parc Científic de Barcelona (Espanya)

12/11/2008
Humoral immunity patterns in children with severe and uncomplicated malaria
Eduard Rovira, Laboratori de Malària, CRESIB (España)

18/11/2008
Malaria Vaccine Development / B Cell Biology and Malaria
Dr. Louis H. Miller / Dr. Sue Pierce, Director, Malaria Cell Biology Section, NIAID, NIH / directora, Laboratory of Immunogenetics, NIAID, NIH, Bethesda (Estats Units)

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 113

19/11/2008
Diving into the mRNA decay: The role of K-homology Splicing Recognition Protein
Dra. Irene Díaz-Moreno, Institut de Bioquímica Vegetal i Fotosíntesis (IBVF) Universitat de Sevilla-CSIC (Espanya)

26/11/2008
Demand and household costs for malaria treatment in Papua New Guinea
Dra. Elisa Sicuri, bacària postdoctoral en Economia de la Salut, Centre de Recerca en Salut Internacional de Barcelona, CRESIB (Espanya)

03/12/2008
Leishmaniasis: Immune responses and vaccination strategies in the canine model
Dra. Alhelí Rodríguez, Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia Veterinària. Facultat de Veterinària, Universitat Autònoma de Barcelona (Espanya)

10/12/2008
Targeting HIV-1 CCR5 and CXCR4 Coreceptors: Antagonists Characterization and Mechanisms of Viral Escape
Gemma Moncunill, Fundació IrsiCaixa, Laboratori de Retrovirologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona (Espanya)

15/12/2008
Briefing on research activities of CRESIB in Papua New Guinea
Dra. Anna Rosanas, Postdoctoral Fellow, CRESIB (Espanya)

17/12/2008
Biomarkers of Obstructive Lung Diseases: a Longitudinal Population-Based Study
Dr. Stefano Guerra, Centre de Recerca en Epidemiologia Ambiental (CREAL), Barcelona (Espanya)

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 114

ANNEX III
PERSONAL DEL CRESIB

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 115

COMITÈ DE DIRECCIÓ

Pedro Alonso	Director
Núria Casamitjana	Directora Técnica
Joan Vives	Director Económico y Financiero

OFICINA DE COORDINACIÓ CIENTÍFICA I DE RECERCA TRANSLACIONAL

Enric Jané	Coordinador Científico
Eva Casamitjana	Assistant Manager

DIVISIÓ CIENTÍFICA

Research Professors
Pedro Alonso
Hernando A. del Portillo (ICREA Research Professor)
Joaquim Gascon
Ned Hayes
Clara Menéndez
Robert Pool

Associate Research Professors
John Aponte
Marjolein Gysels

Assistant Research Professors
Carlota Dobaño
Carmen Fernández-Becerra
Alfredo Mayor
Denise Naniche
Santiago Pérez-Hoyos
Anna Roca
Quim Ruiz

Investigadors col·laboradors vinculats a altres institucions
Montserrat Gállego (Universitat de Barcelona)
Jaume Ordi (Hospital Clínic, Universitat de Barcelona)
Montserrat Portús (Universitat de Barcelona)

Post-Doctoral Fellows
Ruth Aguilar
Tamara Berthoud
Marina Brucet
Ana Belén Ibarz
Lorena Martín
Arantza Meñaca
Anna Rosanas
Edmilson Rui
Elisa Sicuri

Medical Research Fellows
Arnoldo Barbosa
Azucena Bardají
Quique Bassat
Raquel González
Caterina Guinovart
Nayra Gutiérrez
Sarah Lafuente (UASP)
Emili Letang
Cinta Moraleda
José Muñoz
María Jesús Pinazo
Montserrat Renom
Cleofé Romagosa

Research Assistants
Joseph Campo
Natalie Evans
Mauricio Humberto Rodríguez
María Maixenchs
Christopher Pell
Elizabeth Posada
Lianne Straus
Helen Street

Training Fellows
Pedro Aide (CISM, Moçambic)
Dinis Jaintilal (CISM, Moçambic)
Eusebio Macete (CISM, Moçambic)
José Machado (CISM, Moçambic)
Sonia Machevo (CISM, Moçambic)
Maria Nélia 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 Sigauque (CISM, Moçambic)
Rachid Ben Messaoud (Marroc)
Imane Jroundi (Marroc)

PhD Students
María Bernabeu
Núria Díez
Mireia Ferrer
María Lahuerta
Cristina O'Callaghan
María Jesús Pons
Eduard Rovira
Celia Serna
Elisa Serra

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

Informàtica

Jordi Deu	Tècnic de suport científico-informàtic

Gestió de projectes

Carolyn Daher	Cap de projecte
Andrea Egan	Cap de projecte
Maria Oziemkovska	Cap de projecte
Janifer Quick	Cap de projecte

MemoriaCRESIB_catala 30/12/09 14:03 Página 116

Sònia Tomàs	Cap de projecte
Ana Aguilera	Cap de projecte-Moçambic (CISM)
Patricia García	Cap de projecte
Montse Pi	Cap de projecte

Laboratori

Laura Puyol	Laboratory Manager
Pep Astola	Tècnic de laboratori
Diana Barrios	Tècnic de laboratori
Pau Cisteró	Tècnic de laboratori
Alfons Jimenez	Tècnic de laboratori
Roberto Álvarez	Bioseguretat - CISM
María José López	Laboratory Manager - Garantia de qualitat - CISM

Unitat de Comunicació i Formació

Cristina De Carlos	Tècnic de suport científic i de comunicació
Salut Renom	Tècnic de suport científic, de formació i de comunicació - CISM

Personal administratiu

Yolanda Antín	Personal Assistant
Anna Lozano	Personal Assistant
Sònia Tomàs	Personal Assistant
Maribel Espinosa	Administrativa
Marcela Yñesta	Administrativa

DIVISIÓ ECONÒMICA I FINANCIERA - OFICINA DE COOPERACIÓ INTERNACIONAL

Director

Joan Vives	Director econòmic i financer

Projects

Enric Grau	Cap de projectes
Omar Díaz	Consultor
Pep Figueras	International Fellow
Anna Lucas	Tècnica de gestió - Contractes
Pau Balcells	Tècnic de gestión - Desk officer
Marta Cuezva	Tècnica de gestió de projectes
Elena Esteban	Tècnica de gestió de projectes
Mireia Hernández	Tècnica de gestió de projectes
Sam Mardell	Tècnic de gestió - Desk officer
Cristina Valls	Tècnic de gestió - Projectes
Sergi Noguera	Administrador - CISM
Pascal Andignac	Cap de departament - Marroc
Anne Lise Sirvain	Tècnic de suport científic i logístic - Marroc
Mª Luisa Usera	Direcció mèdica - Marroc
Eva López	Tècnica de suport científic - Marroc

Administration

Marga Sala	Cap d'administració

Comptabilitat

Patricia Agusti	Tècnic de gestió - Comptabilitat
Jaume Tarragó	Tècnic de gestió - Projectes
Fernando Pizzabiocche	Controller-CISM

Controlling

Alicia Llamas	Tècnic de gestión - Control

Recursos Humans

Maria José Merino	Tècnic de gestió - Recursos humans

Secretariat i Compres

Esperanza Marín	Personal Assistant
Carla Garrido	Administrativa
Laia Pon	Administrativa
Mª Luz Smaldoni	Administrativa
Noemi Bellanco	Documentalista
Meritxell Graupera	Documentalista