

**EFFECTES DE LA INFECCIÓ PEL VIH I DELS FÀRMACS
ANTIRETROVIRALS ENVERS EL MITOCONDRI: LES
CÈL·LULES MONONUCLEARS DE SANG PERIFÈRICA
COM A MODEL D'ESTUDI**

SÒNIA LÓPEZ MORENO

Tesi Doctoral

7. CONCLUSIONS FINALS

A continuació s'exposen les conclusions finals que deriven dels resultats globals dels estudis que componen la present Tesi Doctoral:

- Conclusió 1.** Els pacients en tractament ARV que han desenvolupat LD presenten alteracions mitocondrials en les CMSP.
- Conclusió 2.** La toxicitat mitocondrial present als pacients amb LD associada al TARGA s'expressa a les CMSP, principalment com a depleció de l'ADNmt i disminució de l'activitat enzimàtica dels complexos proteics del sistema OXPHOS que estan parcialment codificats per l'ADNmt.
- Conclusió 3.** La depleció de l'ADNmt i les alteracions de l'activitat enzimàtica dels complexos proteics representatius del genoma mitocondrial trobades en les CMSP dels pacients infectats pel VIH afectes de LD no implica disminució important de la capacitat oxidativa mitocondrial en aquest tipus cel·lular.
- Conclusió 4.** La toxicitat mitocondrial dels fàrmacs ARVs és detectable a les CMSP dels pacients infectats pel VIH que reben TARGA en una fase asimptomàtica, abans de que hi hagi manifestacions clíniques d'algun efecte secundari greu associat a l'administració continuada del TARGA (p.e. LD, hiperlactatèmia o acidosi làctica, etc.).
- Conclusió 5.** L'afectació mitocondrial de les CMSP pels fàrmacs ARVs es manifesta de manera diferent i amb intensitat variable segons la combinació de fàrmacs ARVs administrada.
- Conclusió 6.** La depleció d'ADNmt present a les CMSP de pacients asimptomàtics infectats pel VIH que reben TARGA no és utilitzable com únic marcador de detecció precoç dels efectes secundaris greus (p.e. LD, hiperlactatèmia o acidosi làctica, etc.) ja que en últim terme, no sempre implica alteració de la funció oxidativa mitocondrial.
- Conclusió 7.** Existeixen mecanismes cel·lulars compensatoris previs al desenvolupament de la simptomatologia clínica de la toxicitat mitocondrial, que permeten que els pacients asimptomàtics puguin mantenir un contingut normal de les subunitats proteiques que conformen els complexos enzimàtics del sistema OXPHOS i conservar la funció mitocondrial inalterada malgrat presentar certa depleció del genoma mitocondrial.

Conclusió 8. La pròpia infecció pel VIH produeix una alteració mitocondrial generalitzada a les CMSP, probablement mediada per mecanismes apoptòtics.

Conclusió 9. La pròpia infecció pel VIH induïx l'activació de mecanismes apoptòtics al múscul esquelètic, els quals en aquest teixit no es veuen incrementats addicionalment per l'administració del TARGA ni pel desenvolupament de la LD.