



MEMÒRIA **HIVACAT** 2015

IrsiCaixa
Institut de Recerca de la Sida

ESTEVE

FUNDACIÓ
CLÍNIC
BARCELONA

 Generalitat de Catalunya
Departament
d'Economia
i Coneixement


Obra Social "la Caixa"

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Presentació

Resum Executiu
Visió i missió

pàgina 3

Estructura organitzativa

Organigrama
Òrgans de supervisió i control
Direcció
Gerència
Direcció Científica
Coordinació de cohorts
Equip de treball en Comunicació
Comitè Científic Assessor HIVACAT

pàgina 4

Progrés de la Recerca

Línies de Recerca
Fons de finançament competitiu

pàgines 7-8
pàgina 9

Resultats de la Recerca

Publicacions

pàgina 13

Indicadors

pàgina 14

Patents

pàgina 15



2015 ha estat un any clau per avançar en el desenvolupament dels nostres candidats a vacuna, apropant-los a les fases clíniques inicials en humans. Hem establert col·laboracions que han permès ampliar el nombre de vectors disponibles i portar a terme estudis per adquirir coneixements rellevants i accedir a informació d'alt interès per a la revisió i millora dels nostres candidats. També hem ampliat els nostres coneixements relatius al disseny, sol·licitud i aprovació d'estudis clínics en l'àmbit nacional i internacional; coneixement que serà de gran valor per a la implementació del calendari d'assajos clínics previst per als propers anys amb els nostres candidats.

Així mateix, s'ha mantingut l'agenda de recerca bàsica per millorar el nostre coneixement sobre la patogènesi del VIH i per a l'establiment de noves tècniques i mètodes fonamentals per a la realització dels anàlisis de resultats clínics.

Finalment hem mantingut l'important esforç dedicat al manteniment i ampliació de cohorts de persones amb perfils d'interès per a l'estudi del VIH (tant amb infecció com sense) i la generació de mostres associades, fonamentals per a la implementació a temps dels assajos clínics i per portar a terme la nostra recerca bàsica. En aquest punt és primordial la col·laboració establerta amb els agents socials tant locals com internacionals.

Christian Brander
Director científic d'HIVACAT

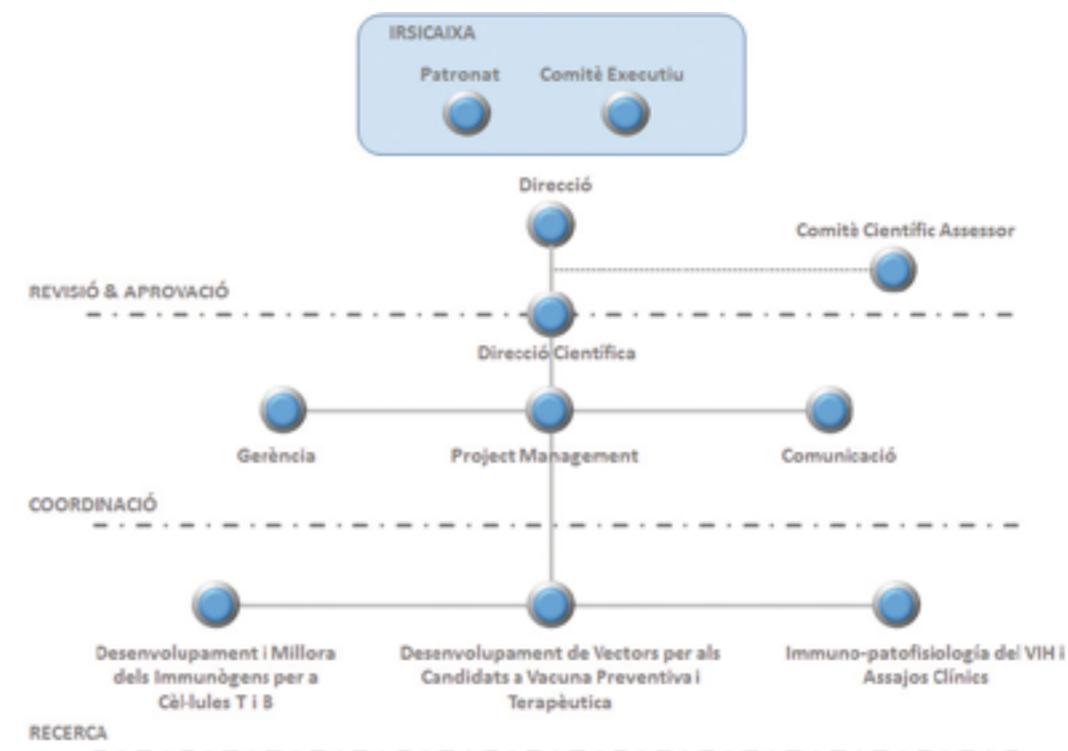


Visió

- Ser líders en el desenvolupament de vacunes terapèutiques i preventives contra el VIH per a la seva eradicació.
- Desenvolupar i establir un programa col·laboratiu de recerca, formació i gestió d'excel·lència i pioner a nivell internacional.
- Implementar la recerca translacional al sistema sanitari nacional.

Missió

- Aprofundir en els coneixements sobre immunopatogènia i eradicació del VIH.
- Portar a terme recerca amb resultats orientats a la generació de propietat intel·lectual, la transferència tecnològica i l'aplicació al sistema sanitari.
- Potenciar el grup d'investigadors d'excel·lència, mitjançant l'atracció de talents a través de col·laboracions internacionals amb centres capdavaners i la formació.
- Ser un referent per a l'assessorament expert a les administracions en el camp de la recerca i en les col·laboracions internacionals a establir.
- Obrir noves vies de finançament per a la recerca.



ÒRGANS DE SUPERVISIÓ I CONTROL

Vinculats a la Fundació IrsiCaixa
Patronat i Comissió Executiva

DIRECCIÓ

Dr. Bonaventura Clotet, Fundació IrsiCaixa
Dr. Josep Maria Gatell, Hospital Clínic

GERÈNCIA

Sra. Lourdes Grau, Fundació IrsiCaixa
Dra. Laura Zamora, Hospital Clínic

DIRECCIÓ CIENTÍFICA

Dr. Christian Brander

COORDINACIÓ DE COHORTS

Dr. Josep Coll

EQUIP DE TREBALL EN COMUNICACIÓ

Compta amb representants de la Fundació IrsiCaixa, Obra Social "la Caixa", Fundació Clínic, Generalitat de Catalunya i Laboratoris del Dr. Esteve

COMITÈ CIENTÍFIC ASSESSOR HIVACAT

Brigitte Autran

Coordinadora del Centre d'Investigacions Biomèdiques i directora del Laboratori d'Immunologia Cel·lular a l'Hospital Pitié-Salpêtrière a París, França

James Mullins

Professor de Microbiologia i Medicina a la Universitat de Washington

Douglas Richman

Professor de Patologia i Medicina a la Universitat de San Diego a Califòrnia, EUA (UCSD). També és director del Centre per a la Recerca de la Infecció pel VIH i la Sida al VA San Diego Healthcare System i director del Centre per a la Recerca sobre la Sida a la UCSD

Mario Stevenson

Cap de la divisió de malalties infeccioses del Departament de Medicina de la Miller Medical School a la Universitat de Miami, EUA

Bruce Walker

Director del Ragon Institute of MGH, MIT and Harvard i professor de Medicina a la Universitat de Harvard, Boston, EUA



Progrés de la Recerca

Línies de Recerca

INVESTIGADORS PRINCIPALS DE LÍNIES DE RECERCA HIVACAT

IrsiCaixa

Bonaventura Clotet
Christian Brander
Javier Martínez-Picado
Julià Blanco
Roger Paredes
Josep Coll
Beatriz Mothe

Hospital Clínic

Josep M Gatell
Josep M Miró
Montserrat Plana
Felipe García
Mireia Arnedo
Eloísa Yuste
Joan Joseph

HTI

Enguany s'han identificat i contractat els proveïdors més idonis per a la producció en condicions GMP de l'HTI en vectors DNA i MVA, que està previst emprar en el primer assaig clínic fase I amb voluntaris sense infecció per VIH (a iniciar a 2016). A mitjans d'any s'han endegat els processos de producció GMP amb la generació dels lots pilot, així com també s'han dissenyat —seguint les indicacions de l'Agència Espanyola del Medicament, obtingudes a través de les primeres consultes realitzades abans de l'estiu— els estudis de toxicitat dels dos productes que s'han de portar a terme a partir d'aquests lots. La reunió presencial amb l'Agència que va tenir lloc al mes de juliol va servir també per rebre indicacions relatives a la preparació de la documentació i a la recopilació d'evidències addicionals necessàries per obtenir l'aprovació imprescindible prèvia a iniciar l'assaig clínic.

Regió externa proximal a la membrana (MPER)- Generació de Virus-Like Particles (VLPs) i estudis de resposta immunològica humoral en models animals

Durant 2015 hem estat capaços de generar diverses VLPs carregades amb diferents gens d'envolta (incloent LR1-C1 i MPER). Les estructures VLP han estat formades bé amb seqüències Gag a partir d'aïllats del laboratori o bé mitjançant el nostre disseny dGag (que no es dona a la natura). La producció de les VLPs VIH-1 s'ha millorat amb la utilització del FreeStyle™ 293 Expression System, que utilitza cèl·lules 293F adaptades, generades en suspensió i amb un reactiu de transfecció basat en liposomes. Amb aquest sistema, la producció de VLPs s'ha millorat tres vegades respecte a la producció obtinguda anteriorment. A més, el procés de producció de VLPs s'ha simplificat amb reducció de temps i reactius emprats, i amb la millora de la reproductibilitat. La presència d'envoltes AC10 i LR1-C1 es verifica mitjançant *western blot* i la caracterització de mida i morfologia mitjançant immuno-crio-electro-microscòpia de transmissió.

En la implementació d'estudis en models animals s'han completat les immunitzacions de:

- Tres grups de 4 ratolins amb diferents VLPs (sense proteïnes d'envolta viral, o amb seqüències d'envolta AC10 o LR1-C1). En tots els animals es va obtenir una bona resposta d'anticossos contra la proteïna Gag, indicant una resposta a la immunització.

- Tres grups de 4 conills amb els mateixos 3 tipus de VLPs (sense proteïnes d'envolta viral, o amb seqüències d'envolta AC10 o LR1-C1). Tots els conills immunitzats van mostrar una resposta d'anticossos enfront de Gag. Dos de cada 4 conills immunitzats amb VLPs AC10 van tenir respostes baixes d'anticossos a la proteïna d'envolta gp120 del VIH-1. Els conills immunitzats amb VLPs LR1-C1 van tenir una resposta d'anticossos millorada enfront de gp120. En aquest grup, 3 de cada 4 conills va desenvolupar anticossos contra gp120 i la intensitat de les seves respostes va ser 2 vegades major. En el grup de conills immunitzats amb VLPs sense envolta no es van identificar respostes anti-gp120. S'ha avaluat també la capacitat neutralitzant en plasmes dels conills immunitzats. Cap dels plasmes ha mostrat habilitat per neutralitzar virus VIH-1 en assajos de neutralització estàndard. En base a estudis previs, s'interpreta que la manca de respostes neutralitzants en els plasmes d'aquests conills immunitzats és conseqüència d'una baixa quantitat i/o una baixa qualitat de les VLPs que es va emprar per a les neutralitzacions.

BCG

S'ha construït la línia BCG.HIVA2auxo.INT expressant l'immunogen HIVA emprant un sistema de selecció de plasmidis sense antibiòtic i un vector d'expressió integratiu *E.coli-micobacterial*. S'ha portat a terme la seva caracterització genètica i fenotípica, s'ha confirmat l'expressió de la proteïna HIVA i s'ha establert tant Master Seed com Working Vaccine Stoc. La línia s'ha desenvolupat en condicions GLP i és 8 vegades més estable *in vitro* que la línia amb plasmidi episomal. Actualment s'estan portant a terme en models animals els estudis d'immunogenicitat, seguretat i estabilitat *in vivo* de l'administració BCG.HIVA2auxo.INT seguida d'una potenciació amb MVA.HIVA.

Durant 2015 també s'ha construït BCG.HTI2auxo (utilitzant una selecció de plasmidis sense antibiòtic i l'immunogen HTI), s'ha caracteritzat genètica i fenotípicament, s'ha confirmat l'expressió proteica de l'HTI i s'han establert Master Seed i Working Vaccine Stoc. Actualment s'estan portant a terme en models animals els estudis d'immunogenicitat amb una administració seguida de potenciació amb MVA.HTI o ChAd.HTI.

Finalment, en col·laboració amb el grup del Dr. Carlos Martín a la Universitat de Saragossa, s'ha construït la línia lisina-mutant MTBVAC y la seva recombinant expressant HIVA i HTI. Aquesta és la primera línia de M. Tuberculosis viu i atenuat que es provarà en un estudi clínic fase I. Actualment s'està duent a terme la seva caracterització i expressió proteica.

Assaig clínic Chimpadeno / MVA. HIV.cons.

Durant 2015 s'han dut a terme les anàlisis d'immunogenicitat i seguretat de l'assaig clínic fase I del candidat de vacuna HIVconsv -desenvolupat per la Universitat d'Oxford- inserit en vectors d'adenovirus de ximpanzé (ChAdV63) i MVA. L'assaig clínic, en el qual HIVACAT va participar activament, es va dur a terme amb voluntaris amb infecció per VIH-1 i en tractament des de la infecció recent. Els resultats mostren un augment significatiu de les respostes de les cèl·lules T orientades als inserts de vacuna de regions conservades en tots els participants; però no evidencien activació immunitària inespecífica. En conjunt el candidat sembla una estratègia segura per orientar les respostes immunitàries pre-existents cap a les regions conservades del VIH codificades a la vacuna, però aquestes respostes necessiten d'una potenciació addicional o d'una combinació de la vacuna amb un reactivador de reservori per tal d'assolir un efecte mesurable al reservori viral *in vivo*.

La participació en aquest estudi ha permès obtenir de la Universitat d'Oxford la producció del candidat HTI en el vector ChAd, amb el qual ja s'han portat a terme estudis en models animals. Els resultats preliminars indiquen una resposta

altament immunogènica a HTI també quan es presenta mitjançant el vector ChAd i s'esperen resultats definitius durant 2016.

Assaig clínic iHIVARNA-01

Durant 2015 s'ha iniciat l'assaig clínic que utilitza el candidat a vacuna HTI amb adjuvant Trimix, en administració intranodal i escalat de dosi, en persones amb infecció crònica per VIH-1 i correctament suprimides per avaluar-ne la seguretat, la resposta immunitària generada i l'efecte en la reactivació viral. S'esperen resultats durant 2016.

Assaig clínic RISVAC02

S'ha realitzat una administració de vacuna MVA-B quatre anys després de les realitzades en el marc de l'assaig clínic RISVAC02, evidenciant que és segura però pitjor tolerada pels voluntaris sans en qui es van realitzar les vacunacions anteriors. Les respostes VIH específiques de les cèl·lules T no han estat duradores passats 4 anys després de les vacunacions, i només una petita part dels participants ha mostrat una resposta moderada a la darrera vacunació de potenciació amb MVA-B.

Assaig clínic RISVAC03

Les mostres obtingudes a l'assaig clínic fase I RISVAC03 (emprant un candidat a vacuna terapèutica MVA-B en persones amb infecció per VIH-1 avirèmiques) han permès realitzar anàlisis per estudiar, mitjançant models de regressió lineal, possibles predictors de control viral després d'una interrupció de tractament. Tot i que no s'han obtingut resultats concloents, aquests estudis són el principi d'altres que s'aplicaran a assajos clínics futurs per tal de determinar predictors fiables de resultat de vacunació terapèutica i poder definir millor els perfils poblacionals idonis als quals administrar-la.

Assaig clínic DCV2

Les darreres anàlisis associades a l'estudi han mostrat que les respostes immunitàries de les cèl·lules T VIH-específiques generades per les vacunes terapèutiques de cèl·lules dendrítiques produeixen canvis a l'ADN del VIH-1 després de la vacunació i interrupció del tractament.

Detecció d'immunitat de l'hoste en poblacions sero-negatives molt exposades al VIH (Highly Exposed Sero-Negative Populations o HESN)

S'ha desenvolupat un nou mètode per a la identificació en HESN de respostes específiques al virus que poden contribuir a (o fins i tot ser responsables de) la protecció enfront de la infecció. El mètode es basa en l'estimulació de les cèl·lules dendrítiques i s'ha verificat mitjançant el sistema de citometria de flux *boosted flow*. Els resultats dels primers estudis permeten afirmar que es poden detectar respostes positives a VIH en HESN en un percentatge més elevat que les tecnologies existents fins al moment, i que es disposa d'una base per fer avaluacions immunològiques innovadores en paral·lel a l'estudi clínic dels candidats a vacuna d'HIVACAT.

Fons de finançament competitiu

Títol: Programa **HIVACAT** para el desarrollo de vacunas preventivas y terapéuticas frente al VIH
Investigador: N/A
Entitat finançadora: Ministerio de Economía y Competitividad
Duració: 3 anys
Finançament total obtingut: 2.800.123,53 €

§

Títol: CUT'HIVAC Trans Cutaneous and Mucosal HIV Vaccine
Investigador Principal: C. Brander
Entitat finançadora: Comissió Europea, 7è Programa Marc, Programa de Salut
Duració: 5 anys (en el quart any d'execució)
Finançament total obtingut: 974.680€

§

Títol: Therapeutic TriMix / mRNA based Vaccine in Chronic HIV-1 Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy (iHIVARNA)
Coordinador: F García
Investigadors IrsiCaixa: C. Brander / J. Martínez-Picado
Entitat finançadora: Comissió Europea, 7è Programa Marc, Programa de Salut
Duració: 4 anys
Finançament total obtingut IrsiCaixa: 667.700,00 €
Finançament total obtingut IDIBAPS: 1.864.000,00 €

§

Títol: Identificación de perfiles "communicome" asociados al control de la infección por VIH
Investigador: C. Brander
Entitat finançadora: MICINN
Duració: 3 anys
Finançament total obtingut: 184.860,00€

§

Títol: Control de la infección por el VIH mediado por respuestas de linfocitos T específicas a epítopos glicosilados
Investigador: A. Olvera
Entitat finançadora: ISCIII
Duració: 3 anys
Finançament total obtingut: 122.815,00€

Títol: European AIDS Vaccine Initiative 2020 (EAVI2020)
Entitat finançadora: Comissió Europea, H2020, Programa de Salut
Duració: 5 anys
Investigador: C. Brander
Finançament total obtingut: 1.998.031,25 €
Investigador: J. Joseph
Finançament total obtingut: 503.200,00 €

§

Títol: Viral reservoir dynamics after therapeutic vaccination cART interruption
Investigador: F. García
Entitat finançadora: amFAR
Duració: 1 any
Finançament total obtingut: 180.000,00 €

§

Títol: Targeting the HIV-1 Nucleocapsid Protein to fight Antiretroviral Drug Resistance
Investigador: JM. Gatell
Entitat finançadora: Comissió Europea, 7è Programa Marc, Programa de Salut
Duració: 2 anys
Finançament total obtingut: 555.550,00 €

§

Títol: Aislamiento y caracterización de anticuerpos de amplio espectro frente al Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 (VIH-1) a partir de pacientes con infección reciente
Investigador: E. Yuste
Entitat finançadora: ISCIII
Duració: 3 anys
Finançament total obtingut: 76.000,00 €

§

Títol: New Generation of Anti-RetroVirals by targeting HIV-cellular cofactors interactions
Investigador: JM. Gatell
Entitat finançadora: Comissió Europea, 7è Programa Marc, Programa de Salut
Duració: 3 anys
Finançament total obtingut: 309.000,00 €

§

Títol: Papel de los microRNAs en la regulación de la respuesta inmune

antiviral y en el control y / o progresión de la infección por el VIH-1

Investigador: M.Plana
Entitat finançadora: ISCIII
Duració: 3 anys
Finançament total obtingut: 110.700,00 €

§

Títol: Papel de las células dendríticas en la protección y control de la infección por el VIH. Avanzando hacia la remisión sin tratamiento antirretroviral o la curación funcional

Investigador: JM. Gatell
Entitat finançadora: ISCIII
Duració: 3 anys
Finançament total obtingut: 184.000,00 €

§

Títol: Relevancia de las células dendríticas en los mecanismos de protección en no infectados y en el control inmunológico de la replicación viral en infectados por VIH

Investigador: F. García
Entitat finançadora: ISCIII
Duració: 3 anys
Finançament total obtingut: 105.000,00 €



Resultats de la Recerca

Publicacions

1. Andrés C, Plana M, Guardo AC, Alvarez-Fernández C, Climent N, Gallart T, León A, Clotet B, Autran B, Chomont N, Gatell JM, Sánchez-Palomino S, García F. **HIV-1 Reservoir Dynamics after Vaccination and Antiretroviral Therapy Interruption Are Associated with Dendritic Cell Vaccine-Induced T Cell Responses.** *J Virol.* 2015 Sep;89(18):9189-99. doi: 10.1128/JVI.01062-15. Epub 2015 Jun 24. PubMed PMID:26109727; PubMed Central PMCID: PMC4542373.

2. Berger CT, Llano A, Carlson JM, Brumme ZL, Brockman MA, Cedeño S, Harrigan PR, Kaufmann DE, Heckerman D, Meyerhans A, Brander C. **Immune screening identifies novel T cell targets encoded by antisense reading frames of HIV-1.** *J Virol.* 2015;89(7):4015-9. IF = 4.439

3. Carrillo J, Molinos-Albert LM, Rodríguez de la Concepción ML, Marfil S, García E, Derking R, Sanders RW, Clotet B, Blanco J. **Gp120/CD4 Blocking Antibodies Are Frequently Elicited in ART-Naïve Chronically HIV-1 Infected Individuals.** *PLoS One* 2015, 10:e0120648

4. Coll J, Moltó J, Boix J, Gómer-Mora E, Else L, García E, Paredes R, Ouchi D, Carrillo A, Escrig R, Back D, Clotet B, Cabrera C. **Single oral dose of maraviroc does not prevent ex-vivo HIV infection of rectal mucosa in HIV-1 negative human volunteers.** *AIDS* 2015, 29:2149–2154. IF = 5.554

5. Gómez CE, Perdiguero B, García-Arriaza J, Cepeda V, Sánchez-Sorzano C, Mothe B, Jiménez JL, Muñoz-Fernández MÁ, Gatell JM, López Bernaldo de Quirós JC, Brander C, García F, Esteban M. **A Phase I Randomized Therapeutic MVA-B Vaccination Improves the Magnitude and Quality of the T Cell Immune Responses in HIV-1-Infected Subjects on HAART.** *PLoS One.* 2015 Nov 6;10(11):e0141456. doi:10.1371/journal.pone.0141456. eCollection 2015. PubMed PMID: 26544853; PubMed Central PMCID: PMC4636254.

6. Guardo AC, Ruiz-Riol M, Fernández E, Maleno MJ, Bargalló ME, León A, Climent N, García F, Gatell JM, Brander C, Plana M. **Detection of HIV-1-specific T-cell immune responses in highly HIV-exposed uninfected individuals by in-vitro dendritic cell co-culture.** *AIDS.* 2015 Jul 17;29(11):1309-18. doi: 10.1097/QAD.0000000000000728. PubMed PMID: 26091301.

7. Hancock G, Yang H, Yorke E, Wainwright E, Bourne V, Frisbee A, Payne TL, Berrong M, Ferrari G, Chopera D, Hanke T, Mothe B, Brander C, McElrath MJ, McMichael A, Goonetilleke N, Tomaras GD, Frahm N, Dorrell L. **Identification of effective subdominant anti-HIV-1 CD8+ T cells within entire post-infection and post-vaccination immune responses.** *PLoS Pathog.* 2015; 11(2):e1004658. IF = 7.562

8. León A, Leal L, Torres B, Lucero C, Inciarte A, Arnedo M, Plana M, Vila J, Gatell JM, García F. **Association of microbial translocation biomarkers with clinical outcome in controllers HIV-infected patients.** *AIDS.* 2015 Mar 27;29(6):675-81. doi: 10.1097/QAD.0000000000000596. PubMed PMID: 25849831.

9. Moltó J, Valle M, Ferrer E, Domingo P, et al and the DRV600 Study Group. **Reduced darunavir dose is as effective in maintaining HIV suppression as the standard dose in virologically suppressed HIV-infected patients: a randomized clinical trial.** *J Antimicrob Chemother.* 2015 Apr;70(4):1139-45. IF = 5.313

10. Mothe B, Climent N, Plana M, Rosàs M, Jiménez JL, Muñoz-Fernández MÁ, Puertas MC, Carrillo J, Gonzalez N, León A, Pich J, Arnaiz JA, Gatell JM, Clotet B, Blanco J, Alcamí J, Martínez-Picado J, Alvarez-Fernández C, Sánchez-Palomino S, Guardo AC, Peña J, Benito JM, Rallón N, Gómez CE, Perdiguero B, García-Arriaza J, Esteban M, López Bernaldo de Quirós JC, Brander C, García F, RISVAC-03 Study Group. **Safety and immunogenicity of a modified vaccinia Ankara-based HIV-1 vaccine (MVA-B) in HIV-1-infected patients alone or in combination with a drug to reactivate latent HIV-1.** *J Antimicrob Chemother.* 2015 Jun;70(6):1833-42. doi: 10.1093/jac/dkv046. Epub 2015 Feb 26. PubMed PMID: 25724985.

11. Mothe B, Hu X, Llano A, Rosati M, Olvera A, Kulkarni V, Valentin A, Alicea C, Pilkington GR, Sardesai NY, Rocafort M, Crespo M, Carrillo J, Marco A, Mullins JJ, Dorrell L, Hanke T, Clotet B, Pavlakis GN, Felber BK, Brander C. **A human immune data-informed vaccine concept elicits strong and broad T-cell specificities associated with HIV-1 control in mice and macaques.** *J Transl Med.* 2015 ;13:60. IF = 3.93

12. Naval-Macabuhay I, Casanova V, Navarro G, García F, León A, Miralles L, Rovira C, Martínez-Navio JM, Gallart T, Mallol J, Gatell JM, Lluís C, Franco R, McCormick PJ, Climent N. **Adenosine deaminase regulates Treg expression in autologous T cell-dendritic cell cocultures from patients infected with HIV-1.** *J Leukoc Biol.* 2015 Aug 26. pii: jlb.3A1214-580RR. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26310829.

13. Olvera A, Pérez-Álvarez S, Ibarrodo J, Ganoza C, Lama JR, Lucchetti A, Cate S, Hildebrand W, Bernard N, Gomez L, Sanchez J, Brander C. **The HLA-C*04: 01/ KIR2DS4 gene combination and human leukocyte antigen alleles with high population frequency drive rate of HIV disease progression.** *AIDS.* 2015;29(5):507-17. IF = 5.554

14. Perez-Alvarez S, Gómez G, Brander C. **FARMS: A New Algorithm for Variable Selection.** *Biomed Res Int.* 2015;2015:319797. IF = 1.579

15. Rallón N, Mothe B, López JC, Plana M, Ligos J, Montoya M, Muñoz MA, Esteban M, García F, Brander C, Benito JM, on behalf of the RISVAC03 Study Group. **Balance between activation and regulation of HIV-specific CD8 T cells response after MVA-B therapeutic vaccination.** *AIDS.* 2015. in press, IF = 5.554

16. Ruiz-Riol M, Llano A, Ibarrodo J, Zamarreño J, Yusim K, Bach V, Mothe B, Perez-Alvarez S, Fernandez MA, Requena G, Meulbroek M, Pujol F, Leon A, Cobarsi P, Korber BT, Clotet B, Ganoza C, Sanchez J, Coll J, Brander C. **Alternative effector-function profiling identifies broad HIV-specific T-cell responses in highly HIV-exposed individuals who remain uninfected.** *J Infect Dis.* 2015 Mar 15;211(6):936-46. IF = 5.997

17. Shahid A, Olvera A, Anmole G, Kuang XT, Cotton LA, Plana M, Brander C, Brockman MA, Brumme ZL. **Consequences of HLA-B*13-Associated Escape Mutations on HIV-1 Replication and Nef Function.** *J Virol.* 2015;89(22):11557-71. IF = 4.439

18. Sironi M, Biasin M, Pontremoli C, Cagliani R, Saule I, Trabattoni D, Vichi F, Lo Caputo S, Mazzotta F, Aguilar-Jimenez W, Rugeles MT, Cedeno S, Sanchez J, Brander C, Clerici M. **Variants in the CYP7B1 gene region do not affect natural resistance to HIV-1 infection.** *Retrovirology.* 2015;12(1):80. IF = 4.19

19. Sued O, Ambrosioni J, Nicolás D, Manzardo C, Agüero F, Claramonte X, Plana M, Tuset M, Pumarola T, Gallart T, Gatell JM, Miró JM. **Structured Treatment Interruptions and Low Doses of IL-2 in Patients with Primary HIV Infection. Inflammatory, Virological and Immunological Outcomes.** *PLoS One.* 2015 Jul 17;10(7):e0131651. doi: 10.1371/journal.pone.0131651. eCollection 2015. PubMed PMID: 26186440; PubMed Central PMCID: PMC4506046.

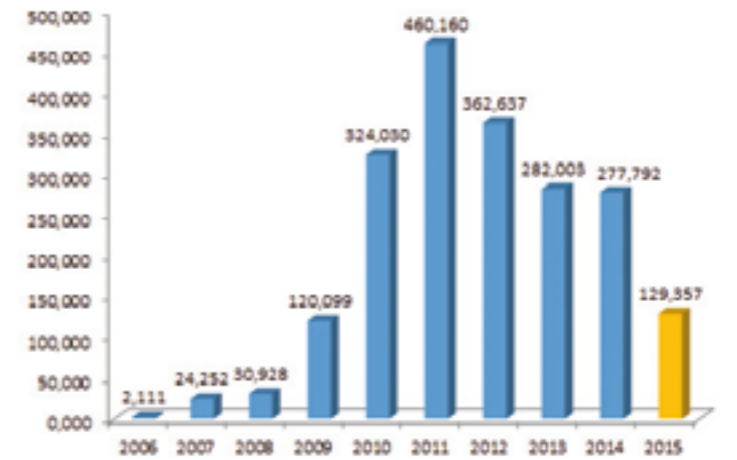
20. Ternette N, Yang H, Partridge T, Llano A, Cedeño S, Fischer R, Charles PD, Dudek NL, Mothe B, Crespo M, Fischer WM, Korber BT, Nielsen M, Borrow P, Purcell AW, Brander C, Dorrell L, Kessler BM, Hanke T. **Defining the HLA class I-associated viral antigen repertoire from HIV-1-infected human cells.** *Eur J Immunol.* 2015, in press, IF = 4.034

21. Velasco C, Parker E, Pastor L, Nhama A, Macuacua S, Mandomando I, Blanco J, Naniche D. **Rapid HIV Progression During Acute HIV-1 Subtype C Infection in a Mozambican Patient with Atypical Seroconversion.** *Am J Trop Med Hyg* 2015, 92:681-683

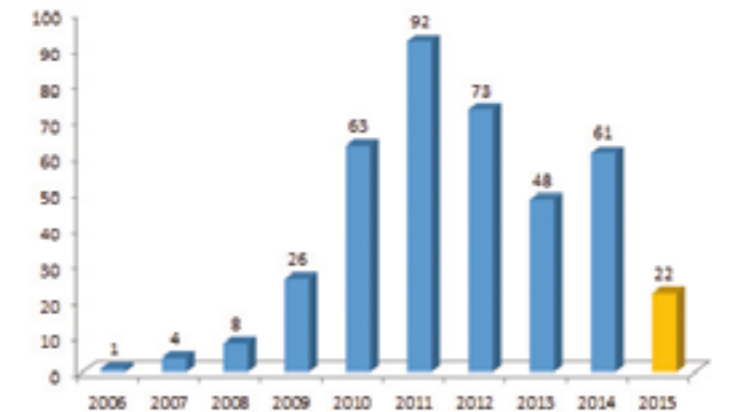
22. Xu GJ, Kula T, Xu Q, Li MZ, Vernon SD, Ndung'u T, Ruxrungtham K, Sanchez J, Brander C, Chung RT, O'Connor KC, Walker B, Larman HB, Elledge SJ. **Viral immunology. Comprehensive serological profiling of human populations using a synthetic human virome.** *Science.* 2015, 348(6239): IF = 33.661

Indicadors

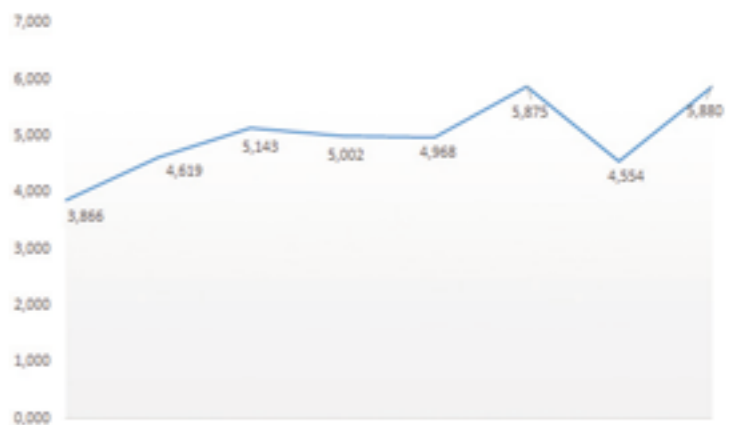
IMPACT FACTOR DE PUBLICACIONS



NOMBRE DE PUBLICACIONS



IMPACT FACTOR PROMIG DE PUBLICACIONS



Patents

1. Vaccine compositions based on modified HIV-gp41 immunogens

Priority application number: EP 10382284.7

Priority filing date: October 28th, 2010

PCT application number: PCT/EP2011/068917

PCT filing date: October 27th, 2011

Principal researchers: Dr. Julià Blanco, Dr. Jorge Carrillo

Research institution: Hospital Germans Trias i Pujol

§

2. Rapid immunogen selection (RIS) method

Priority application number(s): EP 11382051.8, US 61/446595

Priority filing date: February 25th, 2011

PCT application number: PCT/EP2012/053185

PCT filing date: February 24th, 2012

Principal researchers: Dr. Eloísa Yuste, Dr. Víctor Sánchez Merino

Research institution: Hospital Clínic

§

3. HIV miRNA profiling method

Priority application number(s): EP 11382243.1, US 61/508348

Priority filing date: July 15th, 2011

PCT application number: PCT/EP2012/063670

PCT filing date: July 12th, 2012

Principal researchers: Dr. Monserrat Plana, Dr. Mireia Arnedo, Dr. Josep M. Gatell

Research institution: Hospital Clínic

§

4) Method for inducing a DTH reaction using defined CTL epitopes

Priority application number: US 61/533476

Priority filing date: September 12th, 2011

PCT application number: PCT/2012/067794

PCT filing date: September 12th, 2012

Principal researchers: Dr. Christian Brander, Dr. Marta Ruiz Riol

Research institution: Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa

5. CD169 receptor inhibition method

Priority application number(s): EP 11382392.6, US 61/579242

Priority filing date: December 22nd, 2011

Principal researcher: Dr. Javier Martinez Picado

Research institution: Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa

§

6. HIV delta integrase immunogens

Priority application number: EP 12382016.9

Priority filing date: January 20th, 2012

Principal researcher: Dr. Javier Martinez Picado

Research institution: Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa

§

7. HIV T-cell overlapping peptide (OLP) immunogens

Priority application number: EP 12382031.8

Priority filing date: January 27th, 2012

Principal researchers: Dr. Christian Brander, Dr. Beatriz Mothe

Research institution: Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa

§

8. HIV dendritic cell vaccines

Priority application number: EP 12382078.9

Priority filing date: March 2nd, 2012

Principal researchers: Dr. Nuria Climent, Dr. Montserrat Plana, Dr. Felipe García

Research institution: Hospital Clínic

§

9. Method for predicting HIV control based on DEFA1A3 gene copy number variation

Priority application number: US 61/606017

Priority filing date: March 2nd, 2012

Principal researchers: Dr. Nuria Climent, Dr. Montserrat Plana

Research institution: Hospital Clínic

10. Method for monitoring HIV specific T cell responses

Priority application number: EP 12382109.2, US 61/615038

Priority filing date: March 23rd, 2012

Principal researchers: Dr. Christian Brander, Dr. Marta Ruiz-Riol

Research institution: Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa

§

11. Enhanced rapid immunogen selection (RIS) method

Priority application number: EP 12382328.8

Priority filing date: August 17th, 2012

Principal researchers: Dr. Eloísa Yuste, Dr. Víctor Sánchez Merino, Dr. Roger Paredes, Dr. Marc Noguera

Research institution(s): Hospital Clínic, Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa

§

12. HIV-rBCG vaccines

Priority application number: EP 12382336.1

Priority filing date: August 31st, 2012

Principal researchers: Dr. Joan Joseph, Narcís Saubi

Research institution: Hospital Clínic

§

13. VSV-HIV delta RT immunogens

Priority application number: EP 12382340.3

Priority filing date: September 4th, 2012

Principal researchers: Dr. Sonsoles Sánchez Palomino

Research institution: Hospital Clínic

§

14. CD4-HIV gp120 nAbs screening method

Priority application number: EP 12382342.9

Priority filing date: September 6th, 2012

Principal researchers: Dr. Julià Blanco, Dr. Jorge Carrillo Santiago

Research institution: Institut de Recerca de la Sida IrsiCaixa

